Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nintedanib (Ofev®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 05.08.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **12**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 30
4.2.1 Fragestellung 30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 33
4.2.3 Informationsbeschaffung 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 44
4.2.5.3 Meta-Analysen 68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 79
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 81
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 96
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 97
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT 99
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Tod 102
4.3.1.3.1.2 Endpunkt forcierte Vitalkapazität 107

4.3.1.3.2 Morbidität – RCT ... 115
4.3.1.3.2.1 Endpunkt akute Exazerbationen ... 115
4.3.1.3.2.2 Endpunkt nicht-elektive Hospitalisierung ... 120
4.3.1.3.2.3 Endpunkte zum L-PF ... 124
4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand – RCT ... 136
4.3.1.3.3.1 Endpunkte K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-5L VAS ... 136
4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 147
4.3.1.3.4.1 Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE) ... 147
4.3.1.3.4.2 Endpunkt Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ... 150
4.3.1.3.4.3 Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führten ... 153
4.3.1.3.4.4 Endpunkte zu präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT. 157
4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT ... 169
4.3.1.3.5.1 Mortalität ... 174
4.3.1.3.5.2 Morbidität ... 178
4.3.1.3.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand ... 184
4.3.1.3.5.4 Unerwünschte Ereignisse ... 188
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 224
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 224
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 224
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 224
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 225
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 225
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 225
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 228
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 228
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 228
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 228
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 229
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 230
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 230
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 231
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 232
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 232
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 232
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 233
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 233
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 233
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 234
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 234
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 235

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 235
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 238
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 249
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 250
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 250
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 250
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 250
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 251
4.6 Referenzliste ... 285
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 302
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 333
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 336
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 344
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 462
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 475
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen ... 493

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Nintedanib 20
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nintedanib 34
Tabelle 4-3: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte der INBUILD Studie 46
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Tod 102
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-16: Ergebnisse für *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* und *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-17: Operationalisierung von FVC 107
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FVC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-19: Ergebnisse für *jährliche FVC-Abnahme* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-20: Werte zu Studienbeginn und Studienende für FVC (ml) 111

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer *absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)* und Anteil der Patienten mit einer *absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52 . 111

Tabelle 4-22: Ergebnisse für *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5%/≥10% (% des Sollwertes)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-23: Operationalisierung von akute Exazerbationen 115

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für akute Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 116

Tabelle 4-25: Ergebnisse für *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-26: Operationalisierung von nicht-elektive Hospitalisierung 120

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für nicht-elektive Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-28: Ergebnisse für *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-29: Operationalisierung von L-PF 125

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für L-PF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-31: Rücklaufquote für den Fragebogen L-PF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 127

Tabelle 4-32: Ergebnisse für *Veränderung des L-PF-Gesamtscores, des L-PF-Symptom-Gesamtscores, Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores, des L-PF-Husten-Scores, des L-PF-Fatigue-Scores* und *des L-PF-Impact-Scores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52..... 129

Tabelle 4-33: Werte im Studienverlauf für L-PF 130

Tabelle 4-34: Ergebnisse Anteil der Patienten *ohne klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte und* Anteil der Patienten *ohne klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52 135

Tabelle 4-35: Operationalisierung von K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-5L VAS 137

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 138

Tabelle 4-37: Rücklaufquote für die Fragebögen K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-38: Ergebnisse für *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52 141

Tabelle 4-39: Werte im Studienverlauf für K-BILD..... 141

Tabelle 4-40: Ergebnisse Anteil der Patienten mit einer *klinisch relevanten Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52..... 142

Tabelle 4-41: Ergebnisse für *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52 ... 143
Tabelle 4-42: Werte im Studienverlauf für PF-IQOLS ... 143
Tabelle 4-43: Ergebnisse für *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52 ... 145
Tabelle 4-44: Werte im Studienverlauf für EQ-5D-5L VAS ... 145
Tabelle 4-45: Operationalisierung von *Gesamtrate UE* ... 147
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtrate UE* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 147
Tabelle 4-47: Ergebnisse für *Gesamtrate UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149
Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für die *Gesamtzahl UE* ohne Berücksichtigung von akuten Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149
Tabelle 4-49: Operationalisierung von *Gesamtrate SUE* ... 150
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtrate SUE* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 151
Tabelle 4-51: Ergebnisse für *Gesamtrate SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 152
Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für die *Gesamtzahl SUE* ohne Berücksichtigung von akuten Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 153
Tabelle 4-53: Operationalisierung von *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* ... 154
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 154
Tabelle 4-55: Ergebnisse für *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 155
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die häufigsten *UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 156
Tabelle 4-57: Operationalisierung von präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT ... 157
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 160
Tabelle 4-59: Statistisch signifikante Ergebnisse für präspezifizierte UE-Konzepte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164
Tabelle 4-60: Matrix der dargestellten Subgruppenanalysen ... 170
Tabelle 4-61: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 172
Tabelle 4-62: Subgruppenmerkmale, die als potenzielle Effektmodifikatoren untersucht wurden ... 173

Tabelle 4-63: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Endpunkte zu Mortalität 174

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* und *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Tabelle 4-65: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität 178

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* und *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores* und *Veränderung des L-PF-Impact-Scores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte* und *Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Tabelle 4-69: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Endpunkte zur gesundheitsbezogene Lebensqualität 185

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* und *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-71: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen 188

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Gesamtrate UE* und *Gesamtrate SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Tabelle 4-73: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Safety Topic (als UE je Safety Topic) 190

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Safety Topics (als UE je Safety Topic) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198

Tabelle 4-75: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Safety Topics (als SUE je Safety Topic) 204

Tabelle 4-76: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für Diarrhö differenziert nach Schweregrad 210

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Diarrhö differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Tabelle 4-78: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die *UE nach SOC und PT* 213

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *UE nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Tabelle 4-80: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die *SUE nach SOC und PT* 222

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *SUE nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 223
Tabelle 4-82: Liste der eingeschlossenen Studien ... 224
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 225
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 226
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 226
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 227
Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 227
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 229
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 230
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 230
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 231
Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 233
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 233
Tabelle 4-94: Bewertung der Ergebnissicherheit auf Endpunktebene ... 235
Tabelle 4-95: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Mortalität ... 241
Tabelle 4-96: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Morbidität ... 243
Tabelle 4-97: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 245
Tabelle 4-98: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Unerwünschte Ereignisse ... 247
Tabelle 4-99: Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 249
Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 249
Tabelle 4-101: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität ... 253
Tabelle 4-102: Studienpool und herangezogene Quellen – relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität ... 259
Tabelle 4-103: Zusätzliche, nicht herangezogene Quellen – relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität ... 262
Tabelle 4-104: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität ... 266

Tabelle 4-105: Verzerrungspotential auf Studienebene - relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität 272

Tabelle 4-106: Übersicht der Studienergebnisse zu den Endpunkten FVC bzw. VC und Gesamtüberleben - relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität 274

Tabelle 4-107: Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente 337

Tabelle 4-108: Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente 338

Tabelle 4-109: Übersicht ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT 344

Tabelle 4-110: Ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT 344

Tabelle 4-111: Übersicht ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität 389

Tabelle 4-112: Ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität 389

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INBUILD 463

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INBUILD 476

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Meta-Analyse zum Endpunkt *Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache* für das Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD inklusive IPF (ergänzende Analyse) 23

Abbildung 2: Erhebungszeitpunkte der Endpunkte in der Studie INBUILD 66

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Abbildung 4: Studiendesign der INBUILD Studie 91

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD - Gesamtpopulation 105

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD - Gesamtpopulation 106

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5% (% des Sollwertes)* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Gesamtpopulation 113

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥10% (% des Sollwertes)* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD - Gesamtpopulation 114

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD - Gesamtpopulation 119

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD - Gesamtpopulation 124

Abbildung 11: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des L-PF-Gesamtscores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation 132

Abbildung 12: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung L-PF-Symptom-Gesamtscores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation 133

Abbildung 13: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation 133

Abbildung 14: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des L-PF-Husten-Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation 134

Abbildung 15: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation 134

Abbildung 16: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des L-PF-Impact-Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation 135

Abbildung 17: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation 142

Abbildung 18: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation 144

Abbildung 19: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation 146

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: ≤65 kg 176

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit zum Tod, unabhängig von der Ursache* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: >65 kg..... 177

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit zum respiratorisch bedingten Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: ≤65 kg 177

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: ≤65 kg 178

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: ≤65 kg 181

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: >65 kg 181

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* über 52 Wochen der Studie INBUILD – Einnahme von Methotrexat: ja 182

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* über 52 Wochen der Studie INBUILD – Einnahme von Methotrexat: nein 182

Abbildung 28: Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache für das Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD inklusive IPF (ergänzende Analyse) 239

Abbildung 29: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität 257

Abbildung 30: Grafische Darstellung der berichteten Behandlungsdifferenz in der Abnahme der FVC bzw. VC (ml) zwischen Vergleichstherapie und aktiver Behandlung und dem HR bzw. RR für die Gesamtmortalität 279

Abbildung 31: 4-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Ausmaß der FVC-Abnahme in % des Sollwertes über sechs Monate bei Patienten mit IPF (n=84)..... 283

Abbildung 32: Flow-Chart der INBUILD Studie 474

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Adjustierte Differenz
AESI	Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse)
ALAT	Latin American Thoracic Society
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society
BI	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
CASA-Q	Cough and Sputum Assessment Questionnaire
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRO	Clinical Research Organization
CT	Computertomographie
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)
DBL	Database Lock
DILI	Drug-Induced Liver Injury
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DL_{CO}	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie)
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	**Bedeutung**
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-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FEV_1	Forced Expiratory Volume in one Second (Forcierte exspiratorische Einsekunden-Kapazität)
FVC	Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GRCQ	Global Rating of Change of health status Questionnaire
HLT	High Level Term
HP	Hypersensitivitätspneumonie
HR	Hazard Ratio
HRCT	High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie)
IAC	Independent Adjudication Commitee (Unabhängiges Bewertungskomitee)
IB	Investigator’s Brochure
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
INR	International Normalized Ratio
IPAF	Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen)
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
JRS	Japanese Respiratory Society
K-BILD	King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire

Abkürzung	**Bedeutung**
KI	Konfidenzintervall
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis
MACE	Major Adverse Cardiac Event (schwere kardiale Komplikation)
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung)
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MI	Multiple Imputation
MMF	Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	Nicht berechenbar
NAC	N-Acetylcystein
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Not Otherwise Specified (Nicht anderweitig spezifiziert)
NOSVAR	Norwegian Systemic Connective Tissue Disease and Vasculitis Registry
NRI	Non-Responder Imputation
NSIP	Non-Specific Interstitial Pneumonia (Unspezifische interstitielle Pneumonie)
OMERACT	Initiative Outcome Measures in Rheumatology
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung)
PF-IQOLS	Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale
PT	Preferred Term nach MedDRA
QOLS	Quality of Life Scale

Abkürzung	Bedeutung
RA-ILD	Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease (Rheumatoide Arthritis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Absolute Risikodifferenz)
REML	Restricted Maximum Likelihood
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George´s Respiratory Questionnaire
SLS	Scleroderma Lung Study
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOBQ	Shortness of Breath Questionnaire
SOC	System Organ Class nach MedDRA
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 UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Treated Set
TSAP	Trial Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan einer Studie)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normgrenzwert)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)
VC	Vital Capacity (Vitalkapazität)
vs.	Versus

Abkürzung	**Bedeutung**
WHO	World Health Organization
WHODAS II	WHO Disability Assessment Schedule II
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 anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (andere chronische PF-ILD), für das Nintedanib (Ofev®) am 13.07.2020 die Zulassung erhielt (European Medicines Agency, 2020).

Parallel zum vorliegenden Dossier wird für die Nutzenbewertung in einem weiteren neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD), welche am 17.04.2020 zugelassen wurde, im Rahmen der Zusammenlegung zweier Bewertungsverfahren ein weiteres Dossier mit dem Wirkstoff Nintedanib (Ofev®) eingereicht.

Fragestellung

Bei der chronischen PF-ILD handelt es sich um eine rasch fortschreitende Ausprägung einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), die durch eine zunehmende Fibrosierung in der hochauflösenden Computertomografie (high-resolution computed tomography, HRCT), einen schnell fortschreitenden Verlust der Lungenkapazität (Forcierte Vitalkapazität, FVC), eine Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik und der Lebensqualität sowie erhöhte Mortalität charakterisiert ist. Dieser Phänotyp prägt sich archetypisch bei der IPF aus, welche regelhaft einen progredienten Verlauf nimmt und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Für Patienten mit IPF wurde am 17.10.2019 für die Therapie mit Nintedanib (Ofev®) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein beträchtlicher Zusatznutzen vergeben (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a).

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Nintedanib (Ofev®) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) für das neue Anwendungsgebiet, der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer PF-ILD, welche nicht an einer IPF leiden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Datenquellen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Zulassungsstudie INBUILD (1199.247) herangezogen.

Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III, welche Nintedanib/BSC (N=332) gegenüber Placebo/BSC (N=331) bei Patienten mit chronischer PF-ILD untersucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es werden randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, in denen erwachsene Patienten mit chronischer PF-ILD (ausgenommen IPF) 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 chronischer PF-ILD wurde mit der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) bestätigt. Nachfolgend wird der Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben.

Analysezeitpunkte

In der INBUILD Studie 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 zum finalen Datenschnitt, welcher drei Monate, nachdem der letzte randomisierte Teilnehmer die gemäß dem Protokoll vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, stattfand. Die mittlere Beobachtungszeit über die Gesamtstudiendauer betrug 18,6 Monate. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für beide Erhebungszeitpunkte dargestellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird jeweils die Auswertung zum längstmöglichen validen Erhebungszeitpunkt herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, Abschnittsende).

Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4-1) werden die zur Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der INBUILD Studie dargestellt, gefolgt von der Beschreibung der jeweiligen Ergebnisse zum Zusatznutzen.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Nintedanib

Endpunkt	**Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache (Gesamtstudiendauer)	HR[a]: 0,78 [0,50; 1,21]; 0,2594	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod (Gesamtstudiendauer)	HR[a]: 0,68 [0,39; 1,18]; 0,1677	
FVC als valides Surrogat für Mortalität		
Jährliche FVC-Abnahme (in ml) (52 Wochen)	AD[b]: 106,96 [65,42; 148,50]; <0,0001	
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5% (% des Sollwertes) (Gesamtstudiendauer)	HR[a]: 0,67 [0,56; 0,81]; <0,0001	
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥10% (% des Sollwertes) (Gesamtstudiendauer)	HR[a]: 0,64 [0,50; 0,81]; 0,0002	
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod (als Mortalitäts-assoziierter Endpunkt): Ergebnisse siehe Morbidität		
Morbidität		
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod (Gesamtstudiendauer)	HR[a]: 0,67 [0,46; 0,98]; 0,0387	**beträchtlich** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod (Gesamtstudiendauer)	HR[a]: 0,86 [0,68; 1,09]; 0,2152	
L-PF		
Veränderung des L-PF-Gesamtscores (Woche 52)	MWD[d, f]: -4,05 [-5,96; -2,14]; <0,0001; Hedges' g: -0,35 [-0,51; -0,18]	
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores (Woche 52)	MWD[d, f]: -3,31 [-5,23; -1,40]; 0,0007; Hedges' g: -0,28 [-0,45; -0,12]	
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores (Woche 52)	MWD[d, f]: -3,53 [-6,14; -0,92]; 0,0081	
Veränderung des L-PF-Husten-Scores (Woche 52)	MWD[d, f]: -6,09 [-9,65; -2,53]; 0,0008	
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores (Woche 52)	MWD[d, f]: -0,06 [-2,27; 2,16]; 0,9611	
Veränderung des L-PF-Impact-Scores (Woche 52)	MWD[d, f]: -4,48 [-6,83; -2,12]; 0,0002; Hedges' g: -0,31 [-0,47; -0,15]	
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte (Woche 52)	OR[c]: 1,55 [1,12; 2,16]	
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte (Woche 52)	OR[c]: 1,52 [1,07; 2,16]	

Endpunkt	**Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
K-BILD		**gering** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Veränderung des K-BILD-Gesamtscores (Woche 52)	MWD[d, g]: 1,34 [-0,31; 2,98]; 0,1115	
Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte (Woche 52)	OR[c]: 1,46 [1,04; 2,03]	
Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores (Woche 52)	MWD[d, f]: -0,118 [-0,229; -0,008]; 0,0355; Hedges' g: -0,17 [-0,34; -0,01]	
Veränderung des EQ-5D-5L VAS Score (Woche 52)	MWD[d, g]: 2,62 [-0,03; 5,28]; 0,0530	
Veränderung des L-PF-Impact-Scores (als Lebensqualitäts-assoziierter Endpunkt): Ergebnisse siehe Morbidität		
Unerwünschte Ereignisse (UE)[e]		
Gesamtraten		
Gesamtrate UE (Gesamtstudiendauer)	RR: 1,06 [1,02; 1,09]; 0,001	**geringerer Nutzen**
Gesamtrate SUE (Gesamtstudiendauer)	RR: 0,89 [0,76; 1,05]; 0,174	**Zusatznutzen nicht belegt**
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtstudiendauer)	RR: 1,52 [1,09; 2,11]; 0,013	**geringerer Nutzen**
Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT[h] (Gesamtstudiendauer)		
Gastrointestinales und metabolisches System		Nachteil
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	RR: 1,70 [1,51; 1,91]; <0,001	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	RR: 1,39 [1,03; 1,88]; 0,030	
Gewichtsabnahme (Safety Topic, Gruppe von MedDRA PT)	RR: 2,77 [1,65; 4,64]; <0,001	
Hepatobiliäres System		
Leberfunktionsstörungen (Safety Topic, Gruppe von MedDRA SMQ)	RR: 3,56 [2,41; 5,26]; <0,001; RR: 2,99 [1,10; 8,14]; 0,024 (SUE)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie respiratorische Infekte		Vorteil
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	RR: 0,85 [0,73; 0,99]; 0,033 RR: 0,70 [0,53; 0,92]; 0,010 (SUE)	
Infektion der unteren Atemwege (Safety Topic, Gruppe von MedDRA PT)	RR: 0,78 [0,62; 0,99]; 0,040	

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens

a: HR [95%-KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Faktor Behandlung und stratifiziert nach HRCT-Muster; p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test, stratifiziert nach HRCT-Muster.

b: Berechnet mittels Random-Slope-and-Intercept-Modell mit festen kategorischen Effekten für Behandlung und HRCT-Muster, festen kontinuierlichen Effekten für Zeit, FVC-Ausgangswert (ml) und Interaktionen zwischen Ausgangswert und Zeit sowie zwischen Behandlung und Zeit.

c: OR [95%-KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Adjustierungsvariablen FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und HRCT-Muster. Fehlende Werte ersetzt mittels multipler Imputation. Ein OR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, das Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erfahren.

d: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Ausgangswert, HRCT-Muster, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite und zufälligem Effekt für Patient.

e: RR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. Ein RR größer eins zeigt ein höheres Risiko an, ein Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden; p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test.

f: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verschlechterung.

g: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung.

h: In dieser Tabelle werden nur Ergebnisse dargestellt, zu denen 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 bei gleichgerichteten Effekten nur das übergeordnete Ergebnis dargestellt.

Gesamtstudiendauer: Die mittlere Beobachtungszeit über die Gesamtstudiendauer betrug 18,6 Monate.

AD: adjustierte Differenz; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HR: Hazard Ratio; K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); MMRM: Mixed Effect Model for Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale

Mortalität

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

Für die in der INBUILD Studie unmittelbar erhobenen Endpunkte zur Mortalität *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* sowie *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nintedanib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Jedoch zeigte sich bei beiden Endpunkten insbesondere über die Gesamtstudiendauer eine niedrigere Rate an Todesfällen unter Nintedanib als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das HR für *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* über die Gesamtstudiendauer weist auf eine Reduktion des Sterberisikos um 22% hin (HR [95%-KI]: 0,78 [0,50; 1,21]; p=0,2594).

Die vorliegende Studie waren nicht für den Nachweis eines Mortalitätsunterschieds ausgelegt, da dies aufgrund der Seltenheit und dem Krankheitsverlauf der chronischen PF-ILD nicht in einem Studienzeitraum möglich ist, der eine kontrollierte Studie bei fehlenden zugelassenen Therapieoptionen vertretbar macht.

Da die IPF den Archetyp der chronischen PF-ILD darstellt, ist für die medizinische Gesamtbetrachtung der chronischen PF-ILD die Hinzunahme der Evidenz aus den RCT zur Untersuchung von Nintedanib in IPF sinnvoll. Im Anwendungsgebiet der IPF liegen vier RCT

vor, auf dessen Grundlage der G-BA am 17.10.2019 über den Zusatznutzen von Nintedanib in IPF beschlossen hat (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a). Auch vor dem Hintergrund der nicht ausreichenden statistischen Power zur Analyse der Mortalität in den Einzelstudien ist dies ein sinnvoller Ansatz, um sämtliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen. Diese ergänzend dargestellte meta-analytische Auswertung der Studien im Anwendungsgebiet der IPF und der anderen chronischen PF-ILD umfasst somit einen Pool von insgesamt fünf RCT (TOMORROW 150 mg-Arm, INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187, INBUILD) und zeigt einen konsistenten Effekt über alle Studien hinweg mit einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtschätzer für das Gesamtüberleben unter Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: HR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,97] (Abbildung 1).

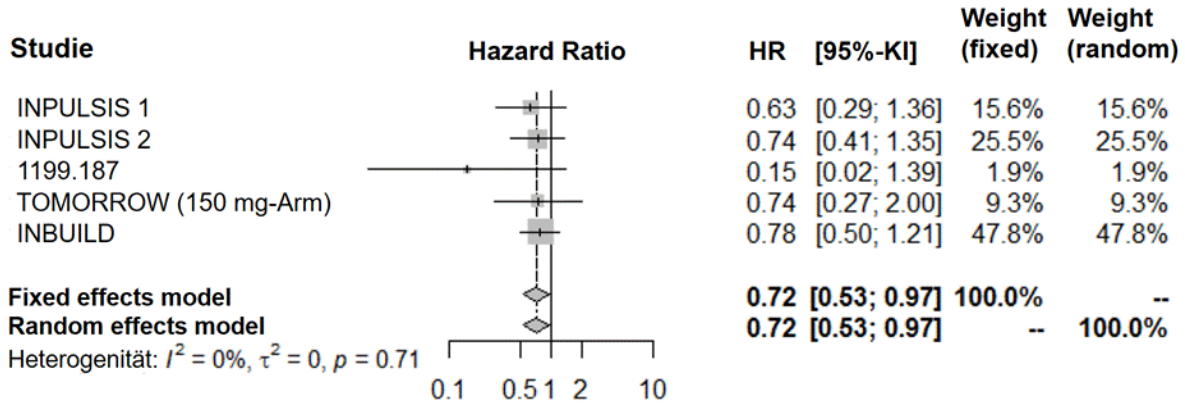


Abbildung 1: Meta-Analyse zum Endpunkt *Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache* für das Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD inklusive IPF (ergänzende Analyse)

In Anbetracht der beschriebenen methodischen Schwierigkeiten zur direkten Messung der Mortalität wurde in der INBUILD Studie zur Untersuchung der Mortalität die forcierte Vitalkapazität (FVC) im Sinne eines validen, reproduzierbaren und lebenswichtigen Messwerts als primärer Studienendpunkt erhoben und für die vorliegende Bewertung als Surrogat für Mortalität herangezogen.

FVC als Surrogat für Mortalität

Der Verlust an Lungenvolumen aufgrund des fibrotischen Umbaus der Lunge ist irreversibel und schreitet bei Patienten mit chronischer PF-ILD unaufhaltsam fort. Zentrales Therapieziel bei der Behandlung von ILD ist, den Verlust der Lungenfunktion gemessen anhand der Abnahme der FVC und damit die Krankheitsprogression zu verlangsamen sowie folglich das Mortalitätsrisiko zu reduzieren.

Die *jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)* über 52 Wochen war in der INBUILD Studie mit einer adjustierten Differenz (AD) von 106,96 ml ([95%-KI]: [65,42; 148,50]; p<0,0001) unter Nintedanib klinisch relevant und statistisch signifikant geringer als im Vergleichsarm. Die relative Reduktion der *jährlichen FVC-Abnahme (ml/Jahr)* über 52 Wochen betrug 57%.

Auch für die *absolute FVC-Abnahme um >5% bzw. >10% (% des Sollwertes)* zu Woche 52 sowie für die *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5%* bzw. *≥10% (% des Sollwertes)*

über die Gesamtstudiendauer zeigten sich klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile für Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vor dem Hintergrund des validen Surrogatcharakters von FVC hinsichtlich Mortalität wird im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.5.4 zusätzlich eine auf einem Metaregressionsmodell basierende Ableitung des Therapieeffekts von Nintedanib im Endpunkt FVC auf das Mortalitätsrisiko vorgenommen. Diese Darlegung des Surrogatcharakters von FVC für Mortalität basiert auf einem Studienpool, der anhand einer systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche identifiziert wurde. Demnach entspricht eine Reduktion der *jährlichen FVC-Abnahme* von 106,96 ml, wie sie in der INBUILD Studie beobachtet wurde, einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 28%.

Morbidität

Akute Exazerbationen

Akute Exazerbationen sind erhebliche rapide Verschlechterungen des Gesundheitszustandes der Patienten, die maßgeblichen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung haben und mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert sind. Leitsymptom der akuten Exazerbation ist dabei das Neuauftreten oder die Zunahme einer Dyspnoe. Akute Exazerbationen stellen somit akut lebensbedrohliche Ereignisse schwerwiegender Symptomatik bei Patienten mit chronischer PF-ILD dar.

Akute Exazerbationen traten unter Nintedanib deutlich seltener auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nintedanib: 6,9% vs. zweckmäßige Vergleichstherapie: 10,6% über die Gesamtstudiendauer). Die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* über die Gesamtstudiendauer war statistisch signifikant zum Vorteil von Nintedanib mit einem HR von 0,67 ([95%-KI]: [0,46; 0,98]; p=0,0387). Dies entspricht einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Risikos einer ersten akuten Exazerbation oder Tod um 33%.

Hospitalisierung

Für den Endpunkt nicht-elektive Hospitalisierung, erfasst als *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod*, zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Jedoch war die Rate an Patienten mit nicht-elektiver Hospitalisierung oder Tod insbesondere über die Gesamtstudiendauer unter Nintedanib jeweils niedriger als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

L-PF

Die chronische PF-ILD geht mit einer erheblichen Beeinträchtigung des Gesundheitszustands einher, die durch die alltäglich vom Patienten verspürten Symptome und Beschwerden direkt wahrgenommen wird. Die symptomatische Beeinträchtigung der Patienten in der INBUILD wurde u. a. mithilfe des *Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF)* Fragebogens erfasst.

Der L-PF ist ein in Zusammenarbeit mit Patienten mit Lungenfibrose neu im Anwendungsgebiet entwickeltes und validiertes Instrument und besteht aus zwei Teilen: Symptome und Beeinträchtigung. Der Fragebogen Symptome ist wiederum in drei Domänen gegliedert: Dyspnoe, Husten und Fatigue, für die jeweils ein Einzelscore berechnet wird, die

aber zudem auch im Symptom-Gesamtscore zusammengefasst werden. Der L-PF-Symptom-Fragebogen bildet die atmungsbezogene Morbidität ab. Aus dem Fragebogen zu den Beeinträchtigungen wird der Impact-Score gebildet, der die atmungsbezogene Beeinträchtigung der Lebensqualität erfasst. Aus beiden Scores – dem Symptom-Gesamtscore sowie dem Impact-Score – wird der L-PF-Gesamtscore berechnet. In einer präspezifizierten Analyse auf Basis der INBUILD Daten wurde der L-PF im Hinblick auf Reliabilität und Validität im vorliegenden Anwendungsgebiet weiter untersucht und als MCID für eine klinisch relevante Verschlechterung eine Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >4,8 bis 5,7 Punkte und eine Veränderung des L-PF-Husten-Scores um >-0,5 bis 1,5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert beschrieben. Insbesondere vor dem Hintergrund des schnellen, chronisch progredienten Krankheitsverlaufs des vorliegenden Anwendungsgebiets stellt das Ausbleiben einer Verschlechterung des Gesundheitszustands ein geeignetes Kriterium zur Messung des patientenrelevanten Nutzens dar.

Insgesamt zeigte sich anhand des Endpunkts L-PF eine deutliche Verbesserung der patientenberichteten atmungsbezogenen Symptomatik gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Analyse der stetigen Endpunkte *Veränderung des L-PF-Gesamtscores, Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores* und *Veränderung des L-PF-Impact-Score*s ergab sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib, das in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) jedoch nicht gesichert ist. Für den *L-PF-Dyspnoe-Score* sowie den *L-PF-Husten-Score* zeigte sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil in der Analyse der stetigen Endpunkte. Hierbei waren die Anteile an Patienten, für die zu Woche 52 *keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte* bzw. *des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte* vorlag, im Nintedanib-Arm jeweils signifikant höher als im Vergleichsarm (OR [95%-KI]: 1,55 [1,12; 2,16] bzw. 1,52 [1,07; 2,16]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand

Die chronische PF-ILD ist eine schwere, fortschreitende Erkrankung, die mit zunehmender Dauer zu erheblichen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betroffener Patienten führt. Daher besteht ein wichtiges Therapieziel in der Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Krankheitsverlauf. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Gesundheitszustand der Patienten wurde in der INBUILD Studie mithilfe der Fragebögen *King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* (K-BILD), *Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale* (PF-IQOLS) und *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level* (EQ-5D-5L) erhoben.

K-BILD

Der K-BILD wurde speziell für Patienten mit ILD entwickelt und validiert. Für den K-BILD kann ein Gesamtscore berechnet werden sowie die drei Domänen-Scores Atemnot und Alltagsaktivität, thorakale Symptome und psychische Aspekte. Dabei bilden die Domänen sowohl atmungsbezogene Morbidität als auch Lebensqualität ab. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde der K-BILD auf Basis einer präspezifizierten Analyse der INBUILD Daten im Hinblick auf Reliabilität und Validität weiter untersucht und als MCID für eine klinisch relevante Verbesserung eine Veränderung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,5 bis

0,9 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert beschrieben. Insbesondere vor dem Hintergrund des schnellen, chronisch progredienten Krankheitsverlaufs des vorliegenden Anwendungsgebiets stellt auch das Eintreten einer geringen Verbesserung des Gesundheitszustands ein geeignetes Kriterium zur Messung des patientenrelevanten Nutzens dar.

Für den Endpunkt *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores* war im Nintedanib-Arm ein leichter Anstieg gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen, was einer Verbesserung der Lebensqualität bzw. des Gesundheitszustandes entspricht, wo hingeben in der Kontrollgruppe ein leichter Rückgang gegenüber dem Ausgangswert, d. h. eine Verschlechterung vorlag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen fiel also zugunsten von Nintedanib aus, war jedoch auf Basis der stetigen Auswertung nicht statistisch signifikant. Der Anteil an Patienten, für die zu Woche 52 eine *klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte* vorlag, war hingegen im Nintedanib-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm (OR [95%-KI]: 1,46 [1,04; 2,03]).

PF-IQOLS

Der PF-IQOLS Fragebogen leitet sich von der *Flanagan's Quality of Life Scale* (QOLS) ab. Diese wurde für den Einsatz bei Patienten mit chronischen Erkrankungen adaptiert und für chronische Erkrankungen, wie Asthma, pulmonale Fibrose, Brustkrebs oder Herzinsuffizienz modifiziert. Die PF-IQOLS erhebt die negativen Auswirkungen der pulmonalen Fibrose auf unterschiedliche Aspekte des Lebens und bewertet somit die atmungsbezogene Lebensqualität. Eine spezifische MCID wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht berichtet.

Für den Endpunkt *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung unter Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, welche in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) jedoch nicht gesichert ist.

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 für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht berichtet.

Für den Endpunkt *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* war im Nintedanib-Arm ein leichter Anstieg gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen, was Verbesserung der Lebensqualität bzw. des Gesundheitszustandes entspricht, wo hingeben in der Kontrollgruppe ein leichter Rückgang gegenüber dem Ausgangswert, d. h. eine Verschlechterung vorlag. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen fiel also zugunsten von Nintedanib aus, war jedoch nicht statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden die Endpunkte *Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE* sowie *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten*, sowie präspezifizierte UE (AESI und Safety Topics) und UE nach PT und SOC, die in der jeweiligen SOC bzw. PT bei mindestens 10 Patienten (und bei mindestens 1% der Patienten) in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, berücksichtigt.

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

Für den Endpunkt *Gesamtrate UE* über die Gesamtstudiendauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für den Endpunkt *Gesamtrate SUE* über die Gesamtstudiendauer war kein statistisch signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Tendenziell war der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE in der Kontrollgruppe höher als im Nintedanib-Arm. Für den Endpunkt *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten*, ergab sich über die Gesamtstudiendauer ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nintedanib (RR [95%-KI]: 1,52 [1,09; 2,11]; p=0,013). Im Nintedanib-Arm waren gastrointestinale UE, insbesondere Diarrhö, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Im Vergleichsarm waren *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, insbesondere Interstitielle Lungenerkrankung, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch.

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%, SENSCIS: 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 INBUILD Studie 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 INBUILD Studie 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 Dossiervorlage 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.

Statistisch signifikante Nachteile für Nintedanib ergaben sich im gastrointestinalen und metabolischen System für die SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, die SOC

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, das Safety Topic *Gewichtsabnahme* sowie im hepatobiliären bzw. Leberwerte-System für das Safety Topic *Leberfunktionsstörungen*.

Die in der Studie INBUILD erfassten statistisch signifikant nachteiligen UE im gastrointestinalen, metabolischen und hepatobiliären Bereich entsprechen hinsichtlich der Art und Häufigkeit überwiegend dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib und beinhalten Ereignisse wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, verminderten Appetit, Gewichtsabnahme, Leberfunktionsstörungen, Leberenzymerhöhung und Leberversagen. Die überwiegende Mehrzahl des UE Diarrhö weist einen CTCAE-Grad <3 (nicht-schwere Diarrhö) auf und etwa 90% der Patienten mit Diarrhö setzten die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus abzuleiten ist, dass sich das UE Diarrhö bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend den Empfehlungen des Prüfplans gut kontrollieren ließ.

Statistisch signifikante Vorteile für Nintedanib ergaben sich für die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* sowie für das Safety Topic *Infektion der unteren Atemwege*.

Die in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* erhöhte Rate des PT *Interstitielle Lungenerkrankung* in der Kontrollgruppe im Vergleich zum Nintedanib-Arm weist auf einen positiven Behandlungseffekt von Nintedanib hin.

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 Patienten mit chronischer PF-ILD mit Nintedanib vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontexts schließen lassen. Daher sind alle in der INBUILD Studie beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zu den analysierten Populationen einzuordnen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend weist Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für die Behandlung von Patienten mit chronischer PF-ILD in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Vorteile auf.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im Endpunkt FVC als valides Surrogat für eine Reduktion des Mortalitätsrisikos. Zudem ergibt sich im Endpunkt *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* ein numerischer Vorteil, welcher konsistent ist mit allen vier RCT im Anwendungsgebiet der IPF, dem Archetyp der chronischen PF-ILD (TOMORROW 150 mg-Arm, INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187). Der Mortalitätsvorteil spiegelt sich außerdem im statistisch signifikanten Vorteil im Mortalitäts-assoziierten Endpunkt *Zeit bis zur ersten akute Exazerbation oder Tod* wider. Hieraus ergibt sich für Kategorie Mortalität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für Patienten mit chronischer PF-ILD anhand des statistisch signifikanten Vorteils in der *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* eine klinisch relevante Vermeidung schwerwiegender und akut lebensbedrohlicher Symptomatik. Darüber hinaus ergeben sich anhand des Endpunkts L-PF konsistente und statistisch signifikante Verbesserungen der patientenberichteten atmungsbezogenen Symptomatik wie Husten und Atemnot. Folglich wird für die Kategorie Morbidität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Die Vorteile zugunsten einer Nintedanib-Behandlung hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich anhand des statistisch signifikanten Vorteils im Endpunkt zur *klinisch relevanten Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte*, gestützt durch die Ergebnisse zum PF-IQOLS und EQ-5D-VAS, was insgesamt als ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen eingestuft wird.

Den Vorteilen von Nintedanib stehen Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen gegenüber. Hier ergeben sich Nachteile für Nintedanib insbesondere für gastrointestinale Ereignisse, die auch zu einer erhöhten Therapie-Abbruchrate führten und auf einen geringeren Nutzen für Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinweisen. Insgesamt entsprechen die in der INBUILD Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib.

In der Gesamtschau der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise ergibt sich für Nintedanib zur Behandlung von Patienten im neuen Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser begründet sich durch eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung des Überlebens, einer Verbesserung schwerwiegender Symptome sowie einer geringeren krankheitsbedingten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem im Allgemeinen guten Verträglichkeitsprofil. Der therapierelevante Nutzen überwiegt die Nachteile, die sich aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben.

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

Bei der chronischen PF-ILD handelt es sich um eine rasch fortschreitende Ausprägung einer ILD, die durch eine zunehmende Fibrosierung in der HRCT, einen schnell fortschreitenden Verlust der Lungenkapazität, eine Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik und der Lebensqualität sowie erhöhte Mortalität charakterisiert ist. Dieser Phänotyp prägt sich archetypisch bei der IPF aus, welche regelhaft einen progredienten Verlauf nimmt und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Für Patienten mit IPF wurde am 17.10.2019 für die Therapie mit Nintedanib (Ofev®) durch den G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen vergeben (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a).

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Nintedanib (Ofev®) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) für das neue Anwendungsgebiet, der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer PF-ILD, welche nicht an einer IPF leiden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Parallel zum vorliegenden Dossier wird für die Nutzenbewertung in einem weiteren neuen Anwendungsgebiet zur der Behandlung der SSc-ILD 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 außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen“ (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). Berücksichtigt wurden demnach Studien, die erwachsene Patienten mit chronischen PF-ILD (ausgenommen IPF) einschließen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Nintedanib im neuen Anwendungsgebiet der chronischen PF-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

Für das Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nintedanib als eine antifibrotische Behandlungsoption für Patienten mit progredient verlaufenden Formen interstitieller Lungenerkrankungen ist

- Pirfenidon (nur für Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung)

  oder

- BSC

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

Da die IPF nicht Gegenstand des vorliegenden neuen Anwendungsgebietes ist, ergibt sich für Patienten mit andren chronischen PF-ILD die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC.

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).

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).

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 die Mortalität)
- Morbidität:
  - Akute Exazerbationen
  - Atemnot
  - Husten
  - FVC / Lungenfunktion
  - Andere Endpunkte der Dimension 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 PF-ILD ist eine chronische progrediente Erkrankung, welche einer entsprechend langfristig angelegten Therapie bedarf. Um Aussagen zu langfristigen Effekten über nutzenbewertungsrelevante Endpunkte treffen zu können, ist daher eine gewisse Mindeststudiendauer vorauszusetzen.

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

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).

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, 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	Erwachsene Patienten mit PF-ILD ausgenommen IPF[a] Begründung: Entspricht der Patientenpopulation, für die Nintedanib im neuen Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-ILD zugelassen ist.	Patienten mit ausschließlich abweichenden Erkrankungen Kinder und Jugendliche <18 Jahre	A1
Intervention	Behandlung mit Nintedanib (Ofev®) gemäß Fachinformation Begründung: Intervention gemäß Zulassungsstatus von Nintedanib (Ofev®) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a)	Studien ohne Behandlungsarm mit Nintedanib Studienarme mit anderen als den zugelassenen Therapie- und Dosierungsschemata für Nintedanib	A2
Vergleichstherapie	• BSC • Placebo (+ BSC)[b] Begründung: Vom G-BA für das Anwendungsgebiet der PF- ILD bestimmte zVT (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016)	Abweichende Vergleichsarme bzw. Komparatoren	A3
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen wird berichtet: • Mortalität – Gesamtüberleben – FVC • Morbidität – akute Exazerbationen – Atemnot – Husten – andere Endpunkte der Dimension Morbidität • Lebensqualität – krankheitsspezifische Lebensqualität – generische gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen Begründung: 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	Kein relevanter Endpunkt aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet	A4

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**	**Aus-schluss-grund**
	patientenrelevanter Endpunkte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010).		
Studientypen	RCT Begründung: 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 Begründung: 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 PF-ILD übertragen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a; IQWIG, 2019).	Studien mit einer Behandlungsdauer von <24 Wochen	A6
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern Begründung: 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 Einzelfall geprüft.	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts)[c] Mehrfachpublikationen Studienregistereinträge oder Studienergebnis-datenbankeinträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7

a: Das Vorliegen eines progredient fibrosierenden Phänotyps der ILD wird für entsprechende Studien geprüft
b: Die Umsetzung einer BSC entsprechenden Therapie auch innerhalb von Placebo-Armen wird für entsprechende Studien geprüft.
c: 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; 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); 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 im neuen Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-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 (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/arzneimittel-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 –ergebnissen[1]. 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 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

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

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 Internetseite 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 Rechercheschritte. 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 Studienregister-abfrage (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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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 Studie 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, 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-Statements[4] 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 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).

[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.

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 wurden in 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 Studienpopulation für die eingeschlossene Studie erfolgte separat für die einzelnen Behandlungsarme. Für die Beschreibung der Studienpopulation und die Verteilung prognostischer Faktoren wurden die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Faktoren berücksichtigt:

Demografie

- Alter (als stetige und kategoriale Variable [<65 Jahre; ≥65 Jahre])
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Körpergewicht (kg)
- Körpermassenindex (BMI) (kg/m^2)

- Region (Europa; Kanada und USA; Asien; Rest der Welt)
- Raucherstatus (Nichtraucher; Ex-Raucher; Raucher)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Zeit seit ILD-Diagnose (Jahre)
- ILD-Diagnose durch Lungenbiopsie bestätigt (ja; nein)
- ILD-Diagnose durch Transbronchiale Biopsie bestätigt (ja; nein)
- Zugrundeliegende ILD-Diagnose (allergische Alveolitis; nicht spezifische interstitielle Pneumonie; nicht klassifizierbare interstitielle Pneumonie; autoimmun ILD; andere ILD)
- Kriterien für eine chronische PF-ILD (FVC-Abnahme von ≥10% des Sollwertes; FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome oder mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax; Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax)
- Radiologische Beurteilung der chronischen PF-ILD (UIP-ähnliches HRCT-Muster; anderes HRCT-Muster)
- Ausgangswerte einiger Wirksamkeitsparameter:
  - FVC-Ausgangswert (ml und % des Sollwertes)
  - DL_{CO} (% des Sollwertes)
  - L-PF-Gesamtscore (Punkte)
  - L-PF-Symptom-Gesamtscore (Punkte)
  - L-PF-Dyspnoe-Score (Punkte)
  - L-PF-Husten-Score (Punkte)
  - L-PF-Fatigue-Score (Punkte)
  - L-PF-Impact-Score (Punkte)
  - K-BILD-Gesamtscore (Punkte)
  - EQ-5D-5L VAS Score (Punkte)
  - PF-IQOLS-Summenscore (Punkte)

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

Der Patientenfluss der berücksichtigten Studie wurde in einem Flow-Chart dargestellt (Abbildung 32), der die Verteilung der Studienteilnehmer auf die Behandlungsgruppen sowie deren Gründe für einen ggf. vorzeitigen Studienabbruch enthält.

Endpunkte

Die in Tabelle 4-3 genannten Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 4-3: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte der INBUILD Studie

Endpunkt	52 Wochen	Gesamt-studiendauer
Mortalität		
Tod		
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	ja	ja
Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod	ja	ja
FVC		
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)	ja	ja
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥10% (% des Sollwertes)	ja	ja
Morbidität		
Akute Exazerbationen		
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod	ja	ja
Nicht-elektive Hospitalisierung		
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod	ja	ja
L-PF		
Veränderung des L-PF-Gesamtscores	ja	nein
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores	ja	nein
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores	ja	nein
Veränderung des L-PF-Husten-Scores	ja	nein
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores	ja	nein
Veränderung des L-PF-Impact-Scores	ja	nein
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte	ja	nein
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand		
K-BILD		
Veränderung des K-BILD-Gesamtscores	ja	nein
Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte	ja	nein

Endpunkt	52 Wochen	Gesamt-studiendauer
PF-IQOLS		
Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores	ja	nein
EQ-5D-5L VAS		
Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Gesamtrate UE	ja	ja
Gesamtrate SUE	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)	ja	ja
Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und 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[b] (UE, SUE)	ja	ja

a: In der INBUILD Studie wurde ausschließlich das Ereignis Diarrhö (MedDRA PT) differenziert nach CTCAE-Schweregrad erhoben.
b: Auswertungen nach SOC und PT gemäß MedDRA Dictionary Version 22.0 für UE bzw. SUE, die bei mindestens 10 Patienten (und bei mindestens 1% der Patienten) in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD werden Patienten aus einer Vielzahl unterschiedlicher Grunderkrankungen zusammengefasst, deren gemeinsames Merkmal das Auftreten einer ILD mit einem progredient fibrosierenden Phänotyp ist. Trotz der unterschiedlichen Grunderkrankungen scheinen der chronischen PF-ILD gemeinsame pathophysiologische Vorgänge zugrunde zu liegen. So geht man davon aus, dass zu Beginn der Entstehung einer chronischen PF-ILD – je nach Grunderkrankung – unterschiedliche Arten von

Lungenschäden (z. B. entzündliche Prozesse) eine initiale Lungenfibrose auslösen. In einigen Patienten kommt es nun im Verlauf zu einer Verselbstständigung des Fibrosierungsvorgangs, so dass die Lungenfibrose auch autark ohne Vorhandensein des ursprünglichen Triggers weiter voranschreitet (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1) (Harari, 2018; Wells et al., 2018). Der archetypische Vertreter der chronischen PF-ILD ist dabei die IPF, welche regelhaft einen progredienten Verlauf nimmt und sich durch eine besonders hohe Mortalität auszeichnet. Unter den anderen Formen der ILD manifestiert sich bei einem Teil der Patienten dieser progredient fibrosierende Phänotyp (Wijsenbeek et al., 2019). Diese Patienten haben eine ähnlich schlechte Prognose sowie einen ähnlichen Krankheitsverlauf hinsichtlich Abnahme der Lungenfunktion, Verschlechterung respiratorische Symptomatik und Lebensqualität wie unbehandelte IPF Patienten (Wells et al., 2018; Kolb & Vasakova, 2019; Brown et al., 2020).

Angesichts der teilweise extrem seltenen und auch mitunter nicht eindeutig zu klassifizierenden Grunderkrankungen, ist eine nach Grunderkrankung getrennte Bewertung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte nicht möglich und sinnvoll. Stattdessen liefern die Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie, im klinischen Erscheinungsbild und im klinischen Verlauf die Rationale, die Patientenrelevanz der Endpunkte für alle Patienten im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD unabhängig von der Grunderkrankung gemeinsam zu bewerten. Da die IPF der archetypische Vertreter der chronischen PF-ILD ist, wird auch Evidenz zur Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte auf Basis der IPF im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD als relevant angesehen. Dieses Vorgehen wird gestützt durch den Vergleich der in den IPF Studien (INPULSIS-1, INPULSIS-2, TOMORROW, Studie 1199.187; (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a) und der in der INBUILD Studie erhobenen Daten zum Krankheitsverlauf hinsichtlich Mortalität, jährliche FVC-Abnahme und akuten Exazerbationen, welche ein sehr vergleichbares Bild zeigen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Mortalität

Die chronische PF-ILD ist unabhängig von ihrer Grunderkrankung eine schwerwiegende Erkrankung, die mit einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung einhergeht (Wells et al., 2018). Es gibt Hinweise, dass Patienten mit einer fibrosierenden ILD, die trotz Behandlung einen progredienten Verlauf haben, eine ähnlich schlechte Prognose wie unbehandelte IPF-Patienten haben (Brown et al., 2020). Somit ist die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ein wichtiges Therapieziel und daher patientenrelevant. Auch seitens des IQWiG und des G-BA ist die Verlängerung des Überlebens als patientenrelevante Nutzendimension anerkannt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). 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 die Endpunkte *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* sowie indirekt durch die validen Surrogatendpunkte *jährliche FVC-Abnahme* und *absolute FVC-Abnahme um >5% bzw. um >10% (% des Sollwertes)* erfasst und bewertet.

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 der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Todeszeitpunkt eines Studienteilnehmers definiert. Überlebende Studienteilnehmer und Studienteilnehmer, deren Überlebensstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes zensiert. Für diesen Endpunkt wurden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit dem entsprechenden Ereignis angegeben. Aufgrund der niedrigen Ereignisrate konnte keine mediane Überlebenszeit angegeben werden. Ergänzend wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des Kaplan-Meier Schätzers über die Zeit grafisch dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen wurde das Hazard Ratio (HR) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) basierend auf Cox-Regression berichtet und der p-Wert mittels Log-Rank-Test berechnet (stratifiziert nach dem HRCT-Muster).

Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod

Die *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* wurde ebenfalls präspezifiziert über die gesamte Studiendauer, erhoben und als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund einer respiratorisch bedingten Ursache eines Studienteilnehmers definiert. Studienteilnehmer, die aufgrund einer anderen Ursache verstarben, wurden zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Überlebende Studienteilnehmer und Studienteilnehmer, deren Überlebensstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontaktes zensiert.

Alle Todesfälle wurden hinsichtlich ihrer Ursache durch ein verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Adjudication Commitee, IAC) bewertet, dem zwei Experten aus dem Bereich Pneumologie und Kardiologie angehörten. Die Bewertung durch die Mitglieder des IAC fand unabhängig voneinander auf Basis der medizinischen Patientenprofile statt. Abweichende Einschätzungen wurden im Zuge eines Panel Meetings konsentiert.

Die tabellarische Ergebnisdarstellung und die statistische Analyse hinsichtlich der *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* wurden analog zu der Analyse der *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* durchgeführt.

Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Das Auftreten eines progredient fibrosierenden Phänotyps der ILD ist verbunden mit einem schnell fortschreitenden Verlust der Lungenkapazität, einer Verschlechterung der respiratorisch-bedingten Symptomatik und der Lebensqualität sowie einer erhöhten Mortalität (Cottin et al., 2018; Wells et al., 2018). In der INBUILD Studie wurde das Fortschreiten der Lungenerkrankung durch die FVC gemessen.

Die FVC ist das Lungenvolumen, das nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmet werden kann. Bei einer ILD kommt es aufgrund der zunehmenden Vernarbung zu einer

Gewebeschrumpfung und eingeschränkten Elastizität der Lunge, die in der funktionellen Konsequenz eine mit der Zeit fortschreitende Abnahme der FVC zur Folge hat, sodass die Belüftung der Lunge zunehmend eingeschränkt wird bzw. eine erhebliche Atemanstrengung des Patienten erfordert. Da die Vernarbungsprozesse bei einer ILD gegenwärtig nicht rückgängig gemacht werden können, ist ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung von ILD, den fibrotischen Umbau des Lungengewebes frühzeitig zu verringern und damit den Abfall der FVC und die Krankheitsprogression zu verlangsamen und folglich das Mortalitätsrisiko zu reduzieren.

Die FVC stellt einen der meistverwendeten Endpunkte in klinischen Studien zu fibrotischen Lungenerkrankungen dar und wird als eines der wichtigsten Instrumente zum Erfassen des Krankheitsfortschritts angesehen (Wells et al., 2008; Cottin, 2019). Im vorliegenden Dossier wird die FVC als Surrogat für Mortalität dargestellt. Für Patienten mit chronischer PF-ILD bzw. ILD liegen hierzu eine Reihe von Analysen vor, die eine starke Korrelation zwischen der Abnahme der FVC und der Mortalität aufgezeigt haben (siehe Abschnitt 4.5.4).

Darüber hinaus lassen sich jedoch auch die direkten positiven Auswirkungen des Erhalts der Lungenkapazität auf die Lebensqualität der Patienten nachweisen. So verbesserte sich die Lebensqualität von IPF-Patienten gemessen anhand des *St. George´s Respiratory Questionnaire* (SGRQ) in einer Post-hoc-Analyse unter Patienten ohne Abnahme der FVC innerhalb eines Jahres um 1,9 Punkte. Gleichzeitig verschlechterte sich der SGRQ-Wert unter Patienten, die innerhalb eines Jahres eine Abnahme der FVC erfuhren, um 4,9 und 5,2 Punkte und verdeutlicht so die Patientenrelevanz FVC-basierter Endpunkte neben ihrer Funktion als Surrogat für Mortalität. (Flaherty et al., 2018).

In einer weiteren post-hoc Analyse gepoolter Daten aus den INPULSIS Studien konnte ein ähnlicher Zusammenhang aufgezeigt werden (Kreuter et al., 2020). Im Zuge der Analyse auf Basis von 1061 Patienten mit IPF wurden die Auswirkungen unter Patienten mit unterschiedlich ausgeprägtem Abfall der FVC auf verschiedene PRO zur Lebensqualität und der Symptomatik untersucht. Untersucht wurde dabei die Lebensqualität von Patienten mit einem Abfall der FVC von ≤ 5% des Sollwerts, 5-≤10% des Sollwerts sowie >10% des Sollwerts. Betrachtete PRO waren der SGRQ, der *Shortness of Breath Questionnaire* (SOBQ), *Cough and Sputum Assessment Questionnaire* (CASA-Q) und die EQ-5D VAS. Dabei zeigte sich ein über alle PRO konstantes Muster, dass die negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität sowie die Symptomatik mit steigendem Abfall der FVC zunahmen. In den beiden schwerer betroffenen Patientengruppen war dieser Effekt für alle PRO statistisch signifikant. Dies verdeutlicht den starken Zusammenhang zwischen dem Erhalt des Lungenvolumens und der Lebensqualität bzw. der Symptomatik und zeigt so die hohe Patientenrelevanz der Reduktion des FVC-Verlustes gerade unter schwer betroffenen Patienten auf.

Die FVC stellt nach Ansicht vieler Experten den wichtigsten Endpunkt für klinische Studien an Patienten mit chronischer PF-ILD bzw. ILD dar. So hatte die Arbeitsgruppe zu Kollagenosen-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen (CTD-ILD) der unabhängigen Initiative Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) eine Delphi-Studie initiiert, an welcher

über 248 Experten aus dem Bereich CTD-ILD teilgenommen hatten. Ziel 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).

Als Gründe für diese deutliche Präferenz ist unter anderem die vergleichbar hohe Spezifität zu nennen (Wells et al., 2008; 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.

Generell kommt angesichts des heterogenen und nicht absehbaren Verlaufs einer ILD prognostischen Faktoren eine besondere Bedeutung zu. Zahlreiche Studien über einen Follow-up-Zeitraum von sechs bzw. zwölf Monaten im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD bzw. ILD zeigen, dass eine Verschlechterung der FVC um mindestens 10% als relevanter Prädiktor für Mortalität anzusehen ist. Tritt eine derartige Verschlechterung der FVC ein, steigt die Mortalität um bis zu einem Faktor von acht an, wobei die Zahl zwischen den einzelnen Studien etwas variiert (Flaherty et al., 2003; Latsi et al., 2003; Jegal et al., 2005; Collard et al., 2007a; Zappala et al., 2010; du Bois et al., 2011a; Richeldi et al., 2012; Song et al., 2013; Reichmann et al., 2015).

Dabei erweist sich der Zusammenhang als robust über unterschiedliche Untersuchungsdauern und Patientenpopulationen. In zwei der Studien wurde bereits für einen FVC-Abfall von mehr als 5% ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko nachgewiesen (Zappala et al., 2010; Reichmann et al., 2015) (siehe Abschnitt 4.5.4). In Anbetracht der prognostischen Relevanz des FVC-Abfalls bestätigen diese Analysen die im vorliegenden Dossier gewählten Cut-off-Werte von >5% bzw. >10% für Responderanalysen zur Abnahme der FVC über 52 Wochen.

Der klare Zusammenhang zwischen der jährlichen FVC-Abnahme und der Mortalität wird auch im Vergleich der Kontrollgruppe der INBUILD Studien und INPULSIS Studien deutlich. Ein Abfall der FVC um >10% war sowohl in der INBUILD Studie als auch in den INPULSIS Studien mit einem mehr als 3-fach erhöhten Risiko innerhalb von 52 Wochen zu versterben assoziiert (Brown et al., 2020).

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

Die verschiedenen Operationalisierungen des Endpunkts werden im Folgenden dargestellt.

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 präspezifiziert mittels Random Intercept- und Random Slope-Modell (Restricted Maximum Likelihood [REML]-Schätzung) unter Berücksichtigung aller vorhandenen Messwerte bis Woche 52 (inkl. die FVC-Werte nach Behandlungsabbruch) bzw. bis zum Studienende (explorative Auswertung) berechnet. Das Modell schließt die festen Effekte für Behandlung, HRCT-Muster, Zeit und Ausgangswert der FVC sowie die Interaktionsterme Ausgangswert×Zeit und Behandlung×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 Studienteilnehmern mit fehlenden Messungen. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer 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 Differenz (AD) mit Standardfehler (SE) und den daraus resultierenden Behandlungseffekt ebenfalls als AD mit SE zwischen den Behandlungsgruppen mit 95%-KI und p-Wert.

Absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes) zu Woche 52

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 mittels multipler Imputation (MI) ersetzt. Odds Ratios und dazugehörige 95%-KI wurden mittels logistischer Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert FVC (% des Sollwertes) und HRCT-Muster berechnet und die Behandlungsunterschiede mit dem Likelihood-Ratio-Test getestet.

Die tabellarische Ergebnisdarstellung zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit einer Abnahme um mehr als 5% bzw. 10%. Der Behandlungseffekt wird durch das Odds Ratio (OR) mit 95%-KI und p-Wert dargestellt. Die entsprechenden Adjustierungsparameter finden sich auch in den Ergebnistabellen des Abschnitts 4.3.1 als Fußnoten.

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

Die *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5%/≥10% (% des Sollwertes)* wurde über die gesamte Studiendauer, d. h. über Woche 52 hinaus, erhoben und definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt, an dem die jeweilige FVC-

Abnahme auftrat. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des zugrundeliegenden Wirksamkeitsendpunkts zensiert. Patienten, die vor dem Eintreten einer absoluten FVC-Abnahme um ≥5%/≥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.

Die tabellarische Ergebnisdarstellung und die statistische Analyse hinsichtlich der *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5%/≥10% (% des Sollwertes)* wurden analog zu der Analyse der *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* durchgeführt.

Morbidität

Die Morbidität im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustands oder einer Verkürzung der Krankheitsdauer gehört gemäß der AM-Nutzen V zu den zentralen betrachteten und patientenrelevanten Nutzendimensionen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Die chronische PF-ILD geht 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.

Akute Exazerbationen

Akute Exazerbationen stellen akut lebensbedrohliche Ereignisse dar, welche bei nahezu allen Patienten mit ILD jederzeit auftreten können (Leuschner & Behr, 2017; Kolb et al., 2018). Unter Patienten mit IPF geht man von einer jährlichen Inzidenz von 5-15% aus (Azuma et al., 2005; Collard et al., 2007b; King et al., 2008; Song et al., 2011).

Akute Exazerbationen sind erhebliche rapide Verschlechterungen des Gesundheitszustandes der Patienten. Leitsymptom der akuten Exazerbation ist dabei das Neuauftreten oder die Zunahme einer Dyspnoe (Leuschner & Behr, 2017; Kolb et al., 2018). Weitere Symptome können eine Verschlimmerung des Hustens, Auftreten von Fieber und ggf. vermehrtes Sputum sein und es kann zu einer abrupten Verschlechterung der Lungenfunktion kommen (Parambil et al., 2005; Kim et al., 2006; Park et al., 2007; Olson et al., 2008; Johannson & Collard, 2013; Kolb et al., 2018). Die Verschlechterung der Symptomatik unter Patienten mit akuten Exazerbationen geht dabei auch mit einer deutlichen Abnahme der patientenberichteten Lebensqualität gemessen anhand des SGRQ und des SOBQ einher (Kreuter et al., 2020).

Unabhängig der Grunderkrankung, stellen akute Exazerbationen bei Patienten mit chronischer PF-ILD immer ein akut lebensbedrohliches Ereignis mit hoher Sterblichkeit innerhalb von 6-12 Monaten dar (Huie et al., 2010; Tachikawa et al., 2012; Moua et al., 2016; Kolb et al., 2018). Außerhalb der IPF liegt Evidenz zu Mortalitätsraten unter Patienten mit anderen chronischen PF-ILD bzw. ILD und akuten Exazerbationen nur auf Basis geringer Fallzahlen vor, diese jedoch weisen allesamt auf eine hohe Sterblichkeit hin. So ergab eine Analyse unter

Patienten mit Kollagenose-assoziierter ILD und akuter Exazerbation eine Sterblichkeit von 34% innerhalb von 90 Tagen (Tachikawa et al., 2012). Eine weitere Studie an einer Patientengruppe mit unterschiedlichen Grunderkrankungen kam mit einer Mortalitätsrate von 35% über 90 Tage zu einem sehr ähnlichen Ergebnis (Miyashita et al., 2018). In einer retrospektiven japanischen Studie an 1019 Patienten mit ILD unterschiedlicher Ursache (IPF: 462 Patienten, NSIP: 22 Patienten, Hypersensitivitätspneumonie: 29 Patienten, CTD-ILD: 205 Patienten, nicht klassifizierbare interstitielle Pneumonie: 209 Patienten) erlitten innerhalb des Beobachtungszeitraums von Januar 2008 bis Juli 2015 193 Patienten eine akute Exazerbation (Suzuki et al., 2019). Unter diesen Patienten zeigte sich sowohl für die Gruppe der an IPF Erkrankten sowie für Patienten mit ILD anderer Ursache eine hohe Sterblichkeit innerhalb von 90 Tagen (38% gegenüber 47%). In einer weiteren Studie an 78 Patienten mit ILD aufgrund rheumatischer Erkrankungen, erlitten neun Patienten innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von 23,9 Monaten eine akute Exazerbation (Manfredi et al., 2019). Im Folgenden verstarben vier der neun Patienten bereits innerhalb eines Monats nach Auftreten der akuten Exazerbation. Im Zuge einer japanischen Studie ergab sich unter 10 Patienten mit ILD unterschiedlicher Ursache (RA-ILD: 6 Patienten, Polymyositis/Dermatomyositis: 2 Patienten, systemischer Lupus Erythematodes: 1 Patient, Sjögren Syndrom: 1 Patient), die eine akute Exazerbation erlitten, eine mediane Überlebenszeit von 169 Tagen (Toyoda et al., 2016). Beobachtungen über einen längeren Zeitraum von durchschnittlich 6 Jahren fanden unter Patienten mit Kollagenose-assoziierter ILD und akuter Exazerbation eine Mortalität von 83%, wobei die Mehrzahl der Patienten innerhalb eines Zeitraums von 40 Tagen nach Auftreten der akuten Exazerbation verstarb (Suda et al., 2009). In einer Analyse zu Patienten mit RA-ILD verstarben innerhalb einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 8,5 Jahren 64% der Patienten mit akuter Exazerbation, während in der Vergleichsgruppe ohne solches Ereignis lediglich 5% verstarben (Hozumi et al., 2013). Im Zusammenhang mit den hier genannten Erhebungen ist zu erwähnen, dass die vorliegende Evidenz keine Einschätzung des Anteils an Patienten mit progredient fibrosierendem Phänotyp zulässt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Exazerbationen und Mortalität unter diesen Patienten mindestens genauso groß ist.

Die Patientenrelevanz der in der INBUILD Studie erhobenen akuten Exazerbationen zeigt sich zudem durch einen Vergleich der Mortalitätsraten: Unter den 58 Patienten, die in der INBUILD Studie eine akute Exazerbation erlitten, verstarben 28 Patienten, entsprechend einer Mortalität von 48,3% innerhalb der Gesamtstudiendauer. Demgegenüber kann für Studienteilnehmer ohne akute Exazerbation eine Mortalität von 8,8% ermittelt werden. Somit ging die Tatsache, mindestens eine akute Exazerbation erlitten zu haben, im Vergleich zu Patienten ohne akute Exazerbation, mit einer über 5-fachen Mortalität einher.

Der Endpunkt *akute Exazerbationen* wurde in der Studie INBUILD als time-to-event-Analyse bis zum Auftreten der ersten akuten Exazerbation oder bis zum Eintritt des Todes erhoben (Tabelle 4-23). Der Endpunkt war in der im Dossier dargestellten Operationalisierung präspezifiziert. Für eine medizinische Bewertung des Behandlungsergebnisses ist die zusammengefasste Betrachtung der beiden Ereignisse dabei aus mehreren Gesichtspunkten sinnvoll:

- Bei beiden Ereignissen handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte: Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist ein wichtiges Therapieziel und wird grundsätzlich als patientenrelevante Nutzendimension anerkannt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Wie oben dargelegt, geht das Auftreten einer akuten Exazerbation für Patienten mit chronischer PF-ILD mit einer deutlichen Verschlechterung ihrer Prognose einher. Zudem sind für die Patienten akute Exazerbationen immer mit einer unmittelbar spürbaren Verschlechterung der Symptomatik oder dem Neuauftreten von Symptomen verbunden. Auch in der Studie INBUILD waren akute Exazerbationen als akute, klinisch signifikante Verschlechterung definiert.
- Das Auftreten von akuten Exazerbationen und der Eintritt des Todes bei Patienten mit chronischer PF-ILD stehen in engem Zusammenhang. Durch Hinzunahme des Ereignisses *Tod* wird die Analyse zum Auftreten akuter Exazerbationen um das Ereignis ergänzt, welches den denkbar schlechtesten Ausgang des Ereignisses Exazerbation abbildet. Dies steht im Einklang mit Empfehlungen der Europäische Arzneimittel-Agentur: Die Leitlinie zum Umgang mit Multiplizität klinischen Studien beschreibt die Hinzunahme von klinisch schwereren Ereignissen in kombinierte Endpunkte generell als sinnvoll und adäquat (European Medicines Agency, 2016). Neben den oben genannten Erhebungen zeigte sich auch in der Studie INBUILD, dass Patienten, die eine Exazerbation erlitten hatten, eine höhere Sterblichkeit aufweisen als Patienten ohne Exazerbation (siehe oben). Die vorliegende Evidenz zum starken Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Exazerbationen und dem Eintritt des Todes aus der Studie INBUILD sowie aus anderen Erhebungen verdeutlichen im Kontext der Operationalisierung der Analyse die ähnliche Schwere beider Ereignisse, sodass eine gemeinsame Betrachtung beider Ereignisse sinnvoll erscheint.
- Zur sinnvollen Ableitung von Nutzenaussagen auf Basis von Analysen aus zusammengefassten Ereignissen sollten die zugrundeliegenden Einzelkomponenten idealerweise keinen gegenläufigen Behandlungseffekt aufweisen. Dies war für die Ereignisse *Auftreten einer akuten Exazerbation* bzw. *Tod* in der Studie INBUILD gegeben (Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Zudem ist keines der beiden Einzelereignisse alleine maßgeblich ursächlich für das signifikante Ergebnis der gemeinsamen Analyse.
- Hinzu kommt, dass Exazerbationen und Tod relativ seltene Ereignisse sind und die INBUILD Studie nicht darauf ausgelegt war einen Überlebensvorteil zu zeigen. Hierfür wäre eine weitaus größere Fallzahl nötig gewesen. Einerseits ist die Zusammenfassung der Ereignisse als kombinierter Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* aufgrund obiger methodischer Überlegungen sinnvoll und andererseits erhöht die Kombination auch die Anzahl der beobachteten Ereignisse und führt so zu einer größeren statistischen Power, was insbesondere wichtig ist, um aus einer einzelnen Studie in einer seltenen Erkrankung aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Die Erfahrungen bei IPF haben gezeigt, dass es schwierig ist, einen Unterschied bezüglich akuter Exazerbationen oder des Gesamtüberlebens anhand einer einzelnen Studie abzubilden. Hier war eine Meta-Analyse über mehrere Studien nötig, um einen

statistisch signifikanten Vorteil bezüglich der *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation* zu zeigen und für das *Gesamtüberleben* zeigte sich ein Vorteil von Nintedanib, der knapp nicht statistisch signifikant war. Daher wurde für die INBUILD Studie der Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* präspezifiziert.

Akute Exazerbationen sind patientenrelevante Ereignisse und deren Vermeidung ein wichtiges Therapieziel. Aufgrund der hier beschriebenen Aspekte ist eine gemeinsame Betrachtung mit dem Ereignis *Tod* statistisch und medizinisch sinnvoll und der Endpunkt *akute Exazerbationen* in der dargestellten Operationalisierung patientenrelevant.

Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod

Die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* wurde über die gesamte Studiendauer, d. h. über Woche 52 hinaus, erhoben. Gemäß Studienprotokoll ist eine akute Exazerbation definiert als akute, klinisch signifikante Verschlechterung der Atmung, die durch den Nachweis einer neuen weitverbreiteten alveolären Anomalie mit den folgenden Merkmalen gekennzeichnet ist.

- vorangegangene oder gleichzeitige Diagnose einer ILD
- akute Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, typischerweise mit einer Dauer von weniger als einem Monat
- im CT neu aufgetretene bilaterale Milchglastrübung und/oder Konsolidierungen überlagert von einem CT-Muster, das mit dem einer fibrotischen ILD konsistent ist
- Verschlechterung ist nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder starke Flüssigkeitseinlagerung zu erklären

In die Auswertung des Endpunkts gehen ausschließlich akute Exazerbationen ein, die alle vier genannten Merkmale erfüllen.

Diese Definition sowie die zum Erfassen akuter Exazerbationen herangezogenen Kriterien entsprechen den Empfehlungen zur Diagnose akuter Exazerbationen unter Patienten mit IPF (Collard et al., 2016).

Es wird die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Ereignisses (akute Exazerbation oder Tod) betrachtet. Studienteilnehmer, die keines der betreffenden Ereignisse erreicht hatten und Studienteilnehmer, deren Ereignisstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts zensiert.

Die tabellarische Ergebnisdarstellung und die statistische Analyse hinsichtlich der *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* wurden analog zu der Analyse der *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* durchgeführt.

Nicht-elektive Hospitalisierungen

Die chronische PF-ILD beschreibt eine progredient verlaufende Form der ILD, im Zuge derer durch eine auftretende Verschlechterung des Gesundheitszustandes Hospitalisierungen

notwendig werden können. Im vorliegenden Dossier werden Hospitalisierungen, welche nach medizinischer Bewertung zwingend notwendig sind, als Wirksamkeitsendpunkt dargestellt.

Daten auf Basis einer Erhebung an 6665 IPF-Patienten zeigen, dass Hospitalisierungen im Anwendungsgebiet IPF mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind. So verstarben im Zuge der Analyse 14% der Patienten noch im Zuge der Indexaufnahme bzw. bei Wiederaufnahme innerhalb von 90 Tagen oder erhielten eine Lungentransplantation (Brown et al., 2015). Zudem zeigte sich, dass für fast ein Drittel der Patienten, die hospitalisiert wurden, innerhalb von 90 Tagen erneut eine Hospitalisierung notwendig wurde. In einer weiteren Studie erhöhte sich die Krankenhausmortalität von IPF-Patienten von 12,8% während der ersten Hospitalisierung auf 25,9% in Jahr 1 und stieg schließlich bis auf 43,0% in Jahr 5 an (Cottin et al., 2017).

Die limitierten therapeutischen Optionen, die eingeschränkte Lebensdauer der Patienten nach Ende der Hospitalisierung sowie die der Hospitalisierung vorausgehende Symptomatik, welche für den Patienten deutlich spürbar und äußerst belastend sein können, verdeutlichen die Patientenrelevanz dieses Endpunkts.

Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod

Die *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* wurde über die gesamte Studiendauer, d. h. über Woche 52 hinaus, erhoben und als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod des Studienteilnehmers definiert. Studienteilnehmer, die keines der betreffenden Ereignisse (nicht-elektive Hospitalisierung oder Tod) erreicht hatten und Studienteilnehmer, deren Ereignisstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts zensiert.

Die tabellarische Ergebnisdarstellung und die statistische Analyse hinsichtlich der *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* wurden analog zu der Analyse der *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* durchgeführt.

L-PF

Der *Living with Pulmonary Fibrosis* (L-PF) Fragebogen umfasst 44 Items, welche sich in zwei Module einteilen lassen: Symptomatik (23 Items) und Impact (21 Items). Der L-PF wurde in Zusammenarbeit mit Patienten mit Lungenfibrose entwickelt und soll die patientenspezifische Wahrnehmung erfassen. Der L-PF stellt dabei eine Weiterentwicklung des L-IPF dar, welcher auf dem Fragebogen A Tool to Assess Quality of Life in IPF (ATAQ-IPF) basiert (Graney et al.). Änderungen im L-IPF im Vergleich zum ATAQ-IPF wurden im Zuge einer Bewertung durch die FDA vorgenommen. In Zusammenarbeit mit IPF Patienten wurde der Fragebogen im Anschluss auf seine Verständlichkeit und Anwendbarkeit im Anwendungsgebiet getestet. Vorgenommene Änderungen umfassten dabei vor allem den konzeptionellen Aufbau des Fragebogens sowie die Portierung auf eine elektronische Plattform.

Das Impact-Modul des L-PF erfasst das Ausmaß, mit welchem die Lungenfibrose die Lebensqualität der Patienten innerhalb der letzten 7 Tage beeinflusst hat. Dies beinhaltet Fragen zur Einschätzung, wie die gesamte Lebenssituation der Patienten u. a. hinsichtlich ihrer

körperlichen Gesundheit, ihrem psychischen Zustand, ihrer Selbständigkeit aber auch ihrer Erwartungen, Grundsätze und Anliegen wahrgenommen wird. Die erhobenen Fragen adressieren dabei unterschiedliche Aspekte zu den Auswirkungen von Atemnot, Husten, der Angst der Patienten, eingeschränkter Ausdauer und körperlicher Fitness. Der Fragebogen bildet damit direkt die von den Patienten erlebten Einschränkungen durch die Erkrankung in elementaren Bereichen des Alltags ab.

Das Symptomatik-Modul des L-PF erfasst das Ausmaß der Symptome in Bezug auf körperliche Tätigkeiten sowie den Grad der Vermeidung von Tätigkeiten aufgrund von Symptomatik innerhalb der letzten 24 Stunden. Das Modul erhebt dabei die Atemnot nach Tätigkeiten wie Treppensteigen, Anziehen, Körperpflege, Gehen, Reinigungsarbeiten im Haushalt oder dem Tragen von kleinen Lasten. Wurde eine Tätigkeit innerhalb der letzten 24 Stunden nicht durchgeführt, erfasst der Fragebogen, ob diese aufgrund von Symptomatik vermieden worden war oder sich keine Gelegenheit geboten hatte, diese auszuführen. Zudem enthält das Symptomatik-Modul Fragen zur Intensität auftretenden Hustens unter verschiedenen Bedingungen sowie Fragen zum Energieniveau der Patienten.

Innerhalb des Symptomatik-Moduls lassen sich die Scores Dyspnoe, Husten und Fatigue berechnen, wohingegen das Impact-Modul nur einen Score liefert. Aus den einzelnen Scores errechnet sich der L-PF-Gesamtscore. Der Gesamtscore nimmt Werte zwischen 0 und 100 an, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht.

In einer qualitativen Studie an einer deutschen sowie einer US-amerikanischen Klinik wurden 20 Patienten mit chronischer PF-ILD zur ihrer Erkrankung und ihren Symptomen befragt und der L-PF Fragebogen durch die Patienten ausgefüllt. Ziel der Studie ist zu prüfen, ob der L-PF relevante und wichtige Aspekte der Erkrankung enthält und von Patienten mit chronischer PF-ILD verstanden wird (Publikation in Vorbereitung: (Swigris et al., 2020)).

Zur Bewertung der psychometrischen Eigenschaften des L-PF in der chronischen PF-ILD wurden in einer präspezifizierten Analyse auf Basis der INBUILD Daten die Reliabilität und Validität des Fragebogens untersucht. Die Ergebnisse zu den untersuchten Gütekriterien, wie der internen Konsistenz sowie der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität, verdeutlichen, dass der L-PF Fragebogen ein geeignetes Instrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Patienten mit chronischer PF-ILD darstellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019a). Darüber hinaus wurde in dieser Untersuchung in einem verteilungsbasierten sowie ankerbasierten Verfahren auf Basis der INBUILD Daten eine Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >4,8 bis 5,7 Punkte und eine Veränderung des L-PF-Husten-Scores um >-0,5 bis 1,5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als MCID für eine klinisch relevante Verschlechterung beschrieben (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b). Insbesondere vor dem Hintergrund des schnellen, chronisch progredienten Krankheitsverlaufs des vorliegenden Anwendungsgebiets stellt das Ausbleiben einer Verschlechterung des Gesundheitszustands ein geeignetes Kriterium zur Messung des patientenrelevanten Nutzens dar.

Veränderung des L-PF-Gesamtscores, des *L-PF-Symptom-Gesamtscores,* des *L-PF-Dyspnoe-Scores,* des *L-PF-Husten-Scores,* des *L-PF-Fatigue-Scores* und des *L-PF-Impact-Scores zu Woche 52*

Die Erfassung des L-PF erfolgte zu Studienbeginn, zu Woche 12, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 52 bzw. am Ende der Behandlung (bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation).

Die Endpunkte *Veränderung des L-PF-Gesamtscores, Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores, Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores, Veränderung des L-PF-Husten-Scores, Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores* und *Veränderung des L-PF-Impact-Scores* wurden als absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Fehlten innerhalb eines Scores ≥50% der Items, wurde der zugehörige Score als fehlend beurteilt.

Die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurde mittels eines Mixed Effects Model for Repeated Measures (MMRM) (mittels REML-Schätzung) unter Berücksichtigung aller vorhandenen Messwerte berechnet. Im statistischen Modell waren als feste Effekte der Ausgangswert, HRCT-Muster, Visite und die Interaktionsterme Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite und ein zufälliger Effekt für den Patienten vorgesehen. Visite wurde dabei als „repeated measure“ modelliert. Die entsprechenden Adjustierungsparameter finden sich auch in den Ergebnistabellen des Abschnitts 4.3.1 als Fußnoten. Insbesondere berücksichtigt dieses Modell auch Daten von Studienteilnehmern mit fehlenden Messungen. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer sowie die beobachteten MW mit SD zu Studienbeginn und -ende wurden tabellarisch dargestellt. Weiterhin zeigt die Tabelle die auf dem MMRM basierende Veränderung des jeweiligen Scores 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.

Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte bzw. des *L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte zu Woche 52*

Auf Basis oben beschriebenen präspezifizierten Analyse der INBUILD Daten wurde eine Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >4,8 bis 5,7 Punkte und eine Veränderung des L-PF-Husten-Scores um >-0,5 bis 1,5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als MCID für eine klinisch relevante Verschlechterung beschrieben (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b). Mittels Triangulationsprozess nach Coon und Cook wurden die entsprechenden Schwellenwerte von 5 Punkten für den L-PF-Dyspnoe-Score und 0,5 Punkten für den L-PF-Husten-Score aus den abgeleiteten MCID Spannen für die Responderanalysen festgelegt (Coon & Cook, 2018). Damit wurde post-hoc die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer klinisch relevanten Verschlechterung zwischen Studienbeginn und Woche 52 um >5 Punkte im L-PF-Dyspnoe-Score bzw. >0,5 Punkte im L-PF-Husten-Score zwischen den Behandlungsgruppen zu vergleichen. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser mittels MI ersetzt. Die statistische Analyse der absoluten Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores um ≤5 Punkte bzw. des L-PF-Husten-Scores um ≤0,5 Punkte wurde analog zur Analyse der *FVC-Abnahme um >5% bzw. um >10% (% des Sollwertes)* durchgeführt.

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand

Die PF-ILD ist eine schwere chronische Erkrankung, die mit zunehmender Dauer zu erheblichen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betroffener Patienten führt. Die negativen Auswirkungen der Erkrankung sind dabei für Patienten mit chronischer PF-ILD unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung zu beobachten. Vor allem das Auftreten von Atemnot und Husten kann im Hinblick auf eine Verschlechterung der Lebensqualität als dominanter Faktor gesehen werden. Ein entsprechender Zusammenhang wurde dabei für Patienten mit IPF (Swigris et al., 2005; Glaspole et al., 2017; Kreuter et al., 2017b), SSc-ILD (Baron et al., 2008; Mittoo et al., 2015), RA-ILD (Natalini et al., 2017), interstitieller Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen (IPAF) (Ahmad et al., 2017), Hypersensitivitätspneumonie (Lubin et al., 2014) und ILD aufgrund von Sarkoidose (de Boer et al., 2014) nachgewiesen. Symptome wie Dyspnoe, Husten, Erschöpfung sowie eingeschränkte Mobilität beinträchtigen zudem die Teilhabe der Patienten am gesellschaftlichen und sozialen Leben. Aufgrund der kontinuierlichen Progression der chronischen PF-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.

K-BILD

Der *King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* (K-BILD) ist ein vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen zum Gesundheitszustand, der speziell für Patienten mit ILD entwickelt und validiert wurde (Patel et al., 2012). Der Fragebogen umfasst 15 Items in drei Domänen: Atemnot und Alltagsaktivität, psychische Aspekte und thorakale Symptome. Der Gesamtscore nimmt Werte zwischen 0 und 100 an, wobei eine höherer Werte einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

Der K-BILD war der erste Fragebogen, welcher für Patienten mit ILD außerhalb der IPF entwickelt wurde. Er ist im Anwendungsgebiet ILD validiert und weißt interne Reliabilität, Konstruktvalidität, Augenscheinvalidität sowie Übereinstimmungsvalidität mit einer starken Korrelation gegenüber dem St. George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ) und mittelstarker Korrelation gegenüber Lungenfunktionstests auf (Patel et al., 2012). Bezüglich des SF-36 wurden eine mittelstarke Korrelation mit den physischen Komponenten und eine schwache Korrelation mit den psychischen Komponenten des SF-36 festgestellt. Als generisches Instrument ist es hierbei möglich, dass der SF-36 die spezifisch im Anwendungsgebiet ILD relevanten psychischen Elemente nicht vollständig erfasst, wodurch die schwache Korrelation mit den psychischen Komponenten erklärt werden könnte. Der K-BILD wurde in eine Reihe weitere Sprachen, darunter auch Deutsch, übersetzt und die Übersetzungen jeweils validiert (Kreuter et al., 2016a; Wapenaar et al., 2016).

In der oben beschriebenen qualitativen Studie an einer deutschen sowie einer US-amerikanischen Klinik wurde zusätzlich zum L-PF auch der K-BILD Fragebogen untersucht. Es wurden 20 Patienten mit chronischer PF-ILD zur ihrer Erkrankung und ihren Symptomen befragt und der K-BILD Fragebogen durch die Patienten ausgefüllt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der K-BILD relevante und wichtige Aspekte der Erkrankung enthält und von Patienten mit chronischer PF-ILD verstanden wird (Birring et al., 2020). Alle im K-BILD abgefragten Items wurden dabei im Kontext des individuellen Krankheitsgeschehens von mindestens 50% der Patienten als relevant eingestuft. Für zwölf der 15 Items traf dies sogar für mindestens 80% der Patienten zu. Zur Bewertung der psychometrischen Eigenschaften des K-BILD in der chronischen PF-ILD wurden in einer präspezifizierten Analyse auf Basis der INBUILD Daten die Reliabilität und Validität des Fragebogens untersucht. Die Ergebnisse zu den untersuchten Gütekriterien, wie der internen Konsistenz sowie der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität, verdeutlichen, dass der K-BILD Fragebogen ein geeignetes Instrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Patienten mit chronischer PF-ILD darstellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019a). Darüber hinaus wurde in dieser Untersuchung in einem verteilungsbasierten sowie ankerbasierten Verfahren auf Basis der INBUILD Daten eine Veränderung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,5 bis 0,9 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als MCID für eine klinisch relevante Verbesserung beschrieben (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b). Insbesondere vor dem Hintergrund des schnellen, chronisch progredienten Krankheitsverlaufs des vorliegenden Anwendungsgebiets stellt auch das Eintreten einer geringen Verbesserung des Gesundheitszustands ein geeignetes Kriterium zur Messung des patientenrelevanten Nutzens dar.

In der Literatur wurde für den K-BILD außerdem eine MCID von 5 Punkten vorgeschlagen. Als Grundlage diente eine Validierung anhand von 57 Patienten (17 Patienten mit IPF, 40 Patienten mit anderen Formen der ILD), in welcher sowohl zwei ankerbasierten Verfahren für FVC und dem Fragebogen Global Rating of Change of health status Questionnaire (GRCQ) sowie zwei verteilungsbasierte Verfahren zum Standardmessfehler und der Effektstärke einflossen (Sinha et al., 2019). Für die K-BILD Responderanalyse wurde analog zum Vorgehen beim Endpunkt L-PF die MCID herangezogen, die auf Basis der präspezifizierten Analysen der INBUILD Daten abgeleitet wurde (siehe unten).

Veränderung des K-BILD-Gesamtscores zu Woche 52

Die Erfassung des K-BILD erfolgte zu Studienbeginn, zu Woche 12, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 52 bzw. am Ende der Behandlung (bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation).

Der Endpunkt *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores* wurde als absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Fehlende Werte wurden durch den Mittelwert aus den vorhandenen Werten innerhalb einer Domäne ersetzt, aufgerundet auf die nächste ganze Zahl. Fehlten innerhalb einer Domäne >50% der Items, wurde der zugehörige Score als komplett fehlend beurteilt. Fehlte Item 15 wurde es durch den Mittelwert aus den Items 1-14 ersetzt. Fehlte der Score einer Domäne wurde der K-BILD-Gesamtscore als fehlend beurteilt.

Die tabellarische Ergebnisdarstellung und die statistische Analyse hinsichtlich der *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores* vom Ausgangswert zu Woche 52 wurden analog zu der Analyse für die Veränderung der L-PF-Scores durchgeführt.

Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um >0,7 Punkte zu Woche 52

Auf Basis der oben beschriebenen präspezifizierten Analyse der INBUILD Daten wurde eine Veränderung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,5 bis 0,9 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als MCID für eine klinisch relevante Verbesserung beschrieben (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b). Der Mittelwert dieser MCID-Spanne wurde herangezogen, um post-hoc die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer klinisch relevanten Verbesserung zwischen Studienbeginn und Woche 52 um ≥0,7 Punkte zwischen den Behandlungsgruppen zu vergleichen. Falls zu Woche 52 kein Messwert vorlag, wurde dieser mittels MI ersetzt. Die statistische Analyse der absoluten Veränderung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte wurde analog zur Analyse der *FVC-Abnahme um >5% bzw. um >10% (% des Sollwertes)* durchgeführt.

PF-IQOLS

Die *Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale* (PF-IQOLS) leitet sich von der *Flanagan's Quality of Life Scale* (QOLS) ab (Flanagan, 1978) und wurde unter Hinzunahme eines weiteren Items für den Einsatz an Patienten mit chronischen Erkrankungen adaptiert (Wilson et al., 2018). Der generische Fragebogen erfasst die durch den Patienten wahrgenommenen negativen Auswirkungen der Erkrankung und deren Behandlung auf die Lebensqualität, und wurde so konzipiert, dass eine Anwendung für unterschiedliche chronische Erkrankungen gut möglich ist. Im Anwendungsgebiet Asthma wurde der Fragebogen in der adaptierten Form erstmalig validiert (Wilson et al., 2015; Wilson et al., 2016; Wilson et al., 2018). Neben Fragen zum physischen Wohlbefinden beinhaltet der Fragebogen auch Items zu beruflichen, sozialen und materiellen Aspekten sowie ein Item zur allgemeinen Unabhängigkeit im Alltag.

Die IQOLS umfasst insgesamt 16 Dimensionen, die anhand einer 5 Punkte Likert-Skala beantwortet werden. Der PF-IQOLS-Summenscore berechnet sich als Durchschnittswert der einzelnen Dimensionen und nimmt Werte zwischen 1 und 5 an, wobei ein niedrigerer Wert einer besseren Lebensqualität entspricht.

Zur Bewertung der psychometrischen Eigenschaften des PF-IQOLS in chronischer PF-ILD wurde in einer präspezifizierten Analyse auf Basis der INBUILD Daten die Reliabilität und Validität des Fragebogens untersucht (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b). Die Ergebnisse zu den untersuchten Gütekriterien, wie der internen Konsistenz sowie der Methode der bekannten Gruppen (known-groups), verdeutlichen, dass der PF-IQOLS Fragebogen ein geeignetes Instrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Patienten mit chronischer PF-ILD darstellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019a).

Eine spezifische MCID wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht berichtet.

Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores

Die Erfassung der PF-IQOLS erfolgte zu Studienbeginn, zu Woche 12, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 52 bzw. am Ende der Behandlung (bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation).

Der Endpunkt *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* wurde als absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Fehlende Werte wurden durch den Mittelwert aus den vorhandenen Werten aller verfügbaren Dimensionen ersetzt. Fehlten >50% der Dimensionen, wurde der PF-IQOLS-Summenscore als fehlend beurteilt.

Die tabellarische Ergebnisdarstellung und die statistische Analyse hinsichtlich der *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* vom Ausgangswert zu Woche 52 wurden analog zu der Analyse für die Veränderung der L-PF-Scores durchgeführt.

EQ-5D-5L VAS

Der *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level* (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 VAS 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 das vorliegende Anwendungsgebiet 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 unter Patienten mit ILD konnte aufzeigen, dass der EQ-5D-5L keinen Decken- oder Bodeneffekt aufweist, praktikabel ist, gut von den Patienten angenommen wird und für die klinische Praxis geeignet ist, um die Lebensqualität von Patienten mit ILD zu erheben (Szentes et al., 2018). 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 zu Woche 52

Die Erfassung des EQ-5D-5L erfolgte zu Studienbeginn, zu Woche 12, Woche 24, Woche 36 und zu Woche 52 bzw. am Ende der Behandlung (bei vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation).

Der Endpunkt *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* wurde als absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.

Die tabellarische Ergebnisdarstellung und die statistische Analyse hinsichtlich der *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* vom Ausgangswert zu Woche 52 wurden analog zu der Analyse für die Veränderung der L-PF-Scores durchgeführt.

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
    - Leberschädigung
  - *Safety Topics*
    - System: Gastrointestinal
    - System: Metabolisch
    - System: Hepatobiliär
    - System: Leberwerte
    - System: Kardiovaskulär
    - System: Blut
    - System: Renal
    - System: Psychiatrisch
    - System: Kutan
    - System: Respiratorische Infekte
  - *Diarrhö differenziert nach Schweregrad*

    Ausschließlich der PT Diarrhö wurde nach dem 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 22.0) 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 Studienvisite 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, sowie als Risikodifferenz (RD), mit der Methode in Greenland and Robins (1985) berechnet und jeweils mit dem 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 wurden Analysen bezüglich der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE gemäß TSAP auf Basis des Treated Set (TS) ausgewertet. Das Treated Set bestand aus den Studienteilnehmern, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde. Dem gegenüber schloss das Randomized Set alle randomisierten Studienteilnehmer ein, unabhängig davon, ob mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde. In der INBUILD Studie erhielten alle in die Studie randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Das Treated Set entspricht somit dem Randomized Set.

Implikationen des Studiendesigns für die Endpunkt-Auswertung

Studiendesign

Die primäre Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte war gemäß dem TSAP nach 52 Wochen geplant. Die Studienteilnehmer verblieben weiter in der Studie, bis der letzte randomisierte Teilnehmer die gemäß dem Protokoll vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte. Auch Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig beendet hatten, wurden angehalten in der Studie zu verbleiben und alle Visiten bis zum Studienende zu besuchen. Nachdem der letzte Studienteilnehmer die Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, wurde ein Datenschnitt (DBL1) durchgeführt. Nach Durchführung der Abschlussvisiten mit allen Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie waren, wurde ein weiterer, finaler Datenschnitt (DBL2) durchgeführt; dieser fand drei Monaten nach DBL1 statt. Durch die Beendigung der Studie zu dem Zeitpunkt drei Monate nachdem der letzte randomisierte Patient die letzte Visite zu Woche 52 hatte, hatten nicht alle Patienten dieselbe Beobachtungsdauer (siehe auch Abbildung 4 in Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Erhebungszeitpunkte der Endpunkte sind in Abbildung 2 dargestellt. Entsprechend liegen für die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich viele Erhebungen vor, je nachdem, ob der Patient noch an der Visite teilnahm.

Visite	2	3	4	5	6	7	8	9 (EOT)	10 (EOT)	11 (EOT)	12 (EOT)	13 (EOT)	FU[b] + 28 Tage
	Teil A								**Teil B**				
Behandlungswoche	**0**	**2**	**4**	**6**	**12**	**24**	**36**	**52**	**68**	**84**	**100**	**116**	
Spirometrie (FVC)	X	X	X	X	X	X	X	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X
Erhebung Exazerbationen		X	X	X	X	X	X	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	
Nicht-elektive Hospitalisierung		X	X	X	X	X	X	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	
Unerwünschte Ereignisse	X	X	X	X	X	X	X	X	X[a]	X[a]	X[a]	X[a]	X
Erhebung Fragebögen (K-BILD, L-PF, EQ-5D-5L, PF-IQOLS)	X				X	X	X	X					

a: Falls mit Visite 9 nicht auch das Behandlungsende erreicht war (EOT-Visite), fand die Erhebung alle 16 Wochen bis zum Behandlungsende statt. Die längste Behandlungsdauer betrug 27,7 Monate (Nintedanib-Arm) bzw. 26,6 Monate (Placebo-Arm).
b: Für Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, fand 28 Tage nach dem Behandlungesende eine Follow-up-Visite statt.

EOT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D-L5: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; ; FU: Follow-up (Nachbeobachtungszeit); FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale

(Quelle: modifiziert nach (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018))

Abbildung 2: Erhebungszeitpunkte der Endpunkte in der Studie INBUILD

Nach Woche 52 wurden FVC, Exazerbationen, nicht-elektive Hospitalisierungen und unerwünschte Ereignisse alle 16 Wochen zu Woche 68, 84, 100 und 116 erhoben. 28 Tage nach der Visite zum geplanten Behandlungsende (EOT) fand eine abschließende Follow-up Visite statt, zu der die FVC und die unerwünschten Ereignisse nochmals erfasst wurden. Da die Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht mehr unter Behandlung waren, wurden die bei der Follow-up Visite erhobenen FVC-Werte nicht in die Analyse der FVC über die Gesamtstudiendauer eingeschlossen (ITT-Prinzip).

Die Fragebögen (K-BILD, L-PF, PF-IQOLS, EQ-5D-5L) wurden nach 52 Wochen nicht mehr erhoben. Die letzte Erhebung fand somit zu Woche 52 bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch zur EOT-Visite statt.

Für die Auswertung der Endpunkte, die sich auf 52 Wochen beziehen, wurde der DBL1 herangezogen; für die Auswertung der Endpunkte, die sich auf die Gesamtstudiendauer beziehen, wurde der DBL2 zugrunde gelegt.

Stetige Endpunkte

Für die stetige Auswertung des Endpunkts FVC gilt, dass die Analyse über die Gesamtstudiendauer aufgrund der variablen Beobachtungszeit nach 52 Wochen sowie der Verletzung der zugrundeliegenden Linearitätsannahme zu großen Unsicherheiten in der Schätzung des Behandlungseffekts führt. Die gesamte Planung der Studie war darauf ausgelegt, einen Unterschied von Nintedanib verglichen mit Placebo bezüglich des Endpunkts der jährlichen Veränderung in FVC über 52 Wochen zu zeigen. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird daher die Auswertung zum primären Analysezeitpunkt 52 Wochen herangezogen, da diese eine valide Aussage für den stetigen Endpunkt FVC zulässt. Die Ergebnisse über die Gesamtstudiendauer dienen unterstützend zur Einschätzung der Kontinuität der Effekte. Für die

Schätzung der *jährlichen FVC-Abnahme (ml/Jahr)* wurden für die Analyse über die Gesamtstudiendauer die bei der Follow-up Visite erhobenen FVC-Werte nicht in die Analyse der FVC eingeschlossen, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht mehr unter Behandlung waren (ITT-Prinzip).

Ereigniszeit-Endpunkte

Für die Auswertung der Endpunkte Tod, akute Exazerbationen und nicht elektive Hospitalisierungen waren im statistischen Analyseplan der Studie (TSAP) Time-to-event Analysen für den Zeitraum über 52 Wochen sowie über die Gesamtstudiendauer präspezifiziert. Die Validität der Time-to-event Analysen ist für beide Auswertungszeiträume ähnlich einzuschätzen. Aufgrund des höheren Informationsgehaltes, der höheren statistischen Power und da Time-to-Event Analysen gut mit variabler Beobachtungszeit umgehen können, werden zur Ableitung des Zusatznutzens für diese Ereigniszeit-Endpunkte die Analysen über die Gesamtstudiendauer herangezogen.

Dichotome Endpunkte

Zur dichotomen Auswertung des Endpunkts FVC war im TSAP die Non-Responder Imputation (NRI) 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 32). Die Annahme einer Verschlechterung über den Schwellenwert hinaus für Patienten mit fehlenden Messwerten zu Woche 52, führt daher zu einer überproportional schlechteren Bewertung der tatsächlichen Krankheitssituation zu Woche 52 im Nintedanib-Arm. Die Anwendung der NRI wird durch die Imbalance hinsichtlich fehlender Werte zu Woche 52 zwischen beiden Armen im Kontext des vorliegenden Dossiers daher als zu konservativ erachtet.

Daneben wurden in der INBUILD Studie auch Auswertungen mittels multipler Imputation (MI) als Sensitivitätsanalyse präspezifiziert. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden drei verschiedene Ansätze der MI angewendet. Um eine angemessene Präzision bei der Schätzung der zu Woche 52 fehlenden Werte zu gewährleisten, wurde die Anzahl der Imputationen auf 1.000 gesetzt. Jeder imputierte Datensatz wurde mittels logistischer Regression mit Ausgangswert der FVC als stetige Kovariate und HRCT-Muster als binäre Kovariate ausgewertet. Die auf Basis der imputierten Datensätze generierten Werte wurden mittels Standardverfahren aggregiert (Rubin, 1987). Somit werden bei der MI-Methode sämtliche verfügbaren Werte aus vorherigen Messungen berücksichtigt, die bei der NRI unberücksichtigt bleiben. Es wird davon ausgegangen, dass die MI eine validere Effektschätzung im der Kontext der Responderanalyse ermöglicht.

Bedingt durch das Studiendesign (mit individuell unterschiedlicher Beobachtungsdauer) nimmt der Einfluss der imputierten Werte auf das Ergebnis über die Zeit zu. Aus diesem Grund wurden Auswertungen basierend auf imputierten Werten über die Gesamtstudiendauer als nicht mehr

adäquat erachtet. Für die Auswertung über die Gesamtstudiendauer wurden daher die dichotomen Endpunkte als Ereigniszeit-Endpunkte behandelt.

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 zugrunde gelegt.

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 standarisierten 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 Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im 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.

[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.

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 verwendet[6] 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 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.

[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.

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.

In der INBUILD Studie wurden für den primären Endpunkt Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese bezogen sich beispielsweise auf das verwendete Analyseset, den *Estimand* (Beschränkung der Messwerte auf Werte unter Behandlung), das verwendete statistische Modell oder das Ersetzten von fehlenden Werten. Alle Sensitivitätsanalysen konnten die Robustheit der berichteten Ergebnisse demonstrieren (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c).

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 und Behandlung×Subgruppe×Zeit zusätzlich im Modell aufgenommen. Im MMRM oder anderen Modellen wurde 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 stets hinsichtlich ihrer Validität (biologische Plausibilität, multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) diskutiert. Falls kein Beleg auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor identifiziert wurde, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert.

Die im Folgenden dargestellten Merkmale waren im TSAP für den primären Endpunkt und die Sicherheitsendpunkte präspezifiziert. Die Wahl der Trennpunkte basiert dabei ebenfalls auf der Präspezifizierung.

- Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Europa; Kanada und USA; Asien; Rest der Welt)
- Baseline FVC (% des Sollwertes) (≤70%; >70%)
- Zugrundeliegende ILD-Diagnose (allergische Alveolitis; nicht spezifische interstitielle Pneumonie; nicht klassifizierbare interstitielle Pneumonie; autoimmun ILD; andere ILD)

Für die Sicherheitsendpunkte wurden zusätzlich die folgenden Subgruppenanalysen präspezifiziert:

- Körpergewicht zu Baseline (≤65 kg; >65 kg)
- DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung zu Baseline (ja; nein)
- DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung zu Baseline (ja; nein)
- Einnahme von Methotrexat zu Baseline (ja; nein)

Des Weiteren wurde eine Subgruppenanalyse nach Vorliegen eines UIP-ähnlichen radiologischen Musters in einer HRCT-Aufnahme (ja; nein) für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Den Vorlagen entsprechend wurde zudem eine Subgruppenanalyse nach Region (Europa; Kanada und USA; Asien; Rest der Welt) durchgeführt. Aufgrund der Korrelation zwischen den Subgruppenfaktoren Ethnie und Region wird zugunsten der Subgruppe Region auf die Darstellung der präspezifizierten Subgruppe Ethnie verzichtet.

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

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 entspricht einer großen Anzahl an durchgeführten Einzeltests. Aufgrund der Multiplizität des Testens (ohne Adjustierung auf ebendiese) und des gewählten Signifikanzniveaus von 95%, ist dabei von 5% an Einzeltests auszugehen, die rein zufällig einen p-Wert von <0,05 annehmen. 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 darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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 mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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]

---

[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.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair 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.

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.

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 4-4: 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**
INBUILD (1199.247)	ja	ja	abgeschlossen	primäre Analyse nach 52 Wochen Verblindete Weiterbehandlung (bis max. Woche 116)	Nintedanib 150 mg vs. Placebo, je 2x täglich, per os
SENSCIS (1199.214)	nein[a]	ja	abgeschlossen	primäre Analyse nach 52 Wochen Verblindete Weiterbehandlung (bis max. Woche 100)	Nintedanib 150 mg vs. Placebo, je 2x täglich, per os
a: Keine Zulassungsstudie im Zulassungsverfahren (EMEA/H/C/003821/II/0027) für das vorliegende bewertungsrelevante neue Anwendungsgebiet RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
SENSCIS (1199.214)	Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Studienpopulationen, der Erfassung krankheitsbeinflussender 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 999 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten (250) verblieben 749 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 734 Publikationen als nicht relevant bewertet, die verbliebenen 15 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Auf Volltext-Ebene wurden 13 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen, zwei Publikationen wurden als relevant bewertet. Diesen liegt eine Studie zugrunde.

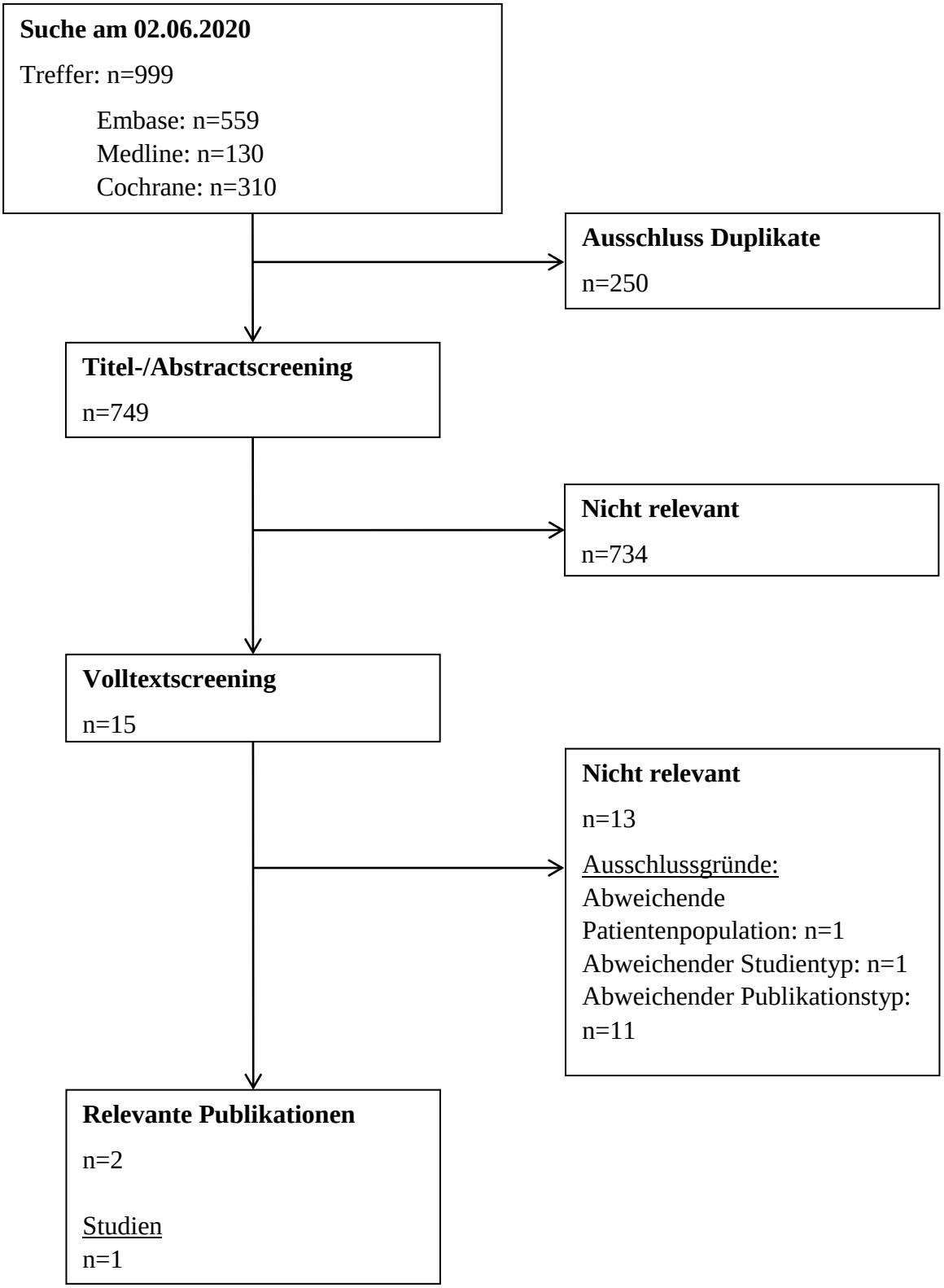


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die folgenden Publikationen wurden im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche als relevant identifiziert:

(Flaherty et al., 2019; Wells 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 4-4) 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 4-6: 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 Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
INBUILD (1199.247)	ClinicalTrials.gov (NCT02999178) (ClinicalTrials.gov, 2020b) EU-CTR (2015-003360-37) (EU Clinical Trials Register, 2015) WHO-ICTRP (NCT02999178) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019a) WHO-ICTRP EUCTR2015-003360-37-ES) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019c) WHO-ICTRP EUCTR2015-003360-37-FR) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019b)	ja	ja	abgeschlossen

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.

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)

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 4-6 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 4-4) 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 4-7: 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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Keine relevanten Treffer identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach Nintedanib und der als relevant bewerteten Studie INBUILD, die auch die Studienidentifikationsnummern NCT02999178, 2015-003360-37, EUCTR2015-003360-37-FR und EUCTR2015-003360-37-ES umfasste, konnte kein Nutzenbewertungsverfahren zu Nintedanib im Anwendungsgebiet PF-ILD identifizieren.

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

Tabelle 4-8: 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)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)[e]						
INBUILD (1199.247)	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c)	(ClinicalTrials.gov, 2020b) (EU Clinical Trials Register, 2015) (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, 2019b)	ja (Flaherty et al., 2019) (Wells et al., 2020) (ClinicalTrials.gov, 2020a)

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) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
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 INBUILD 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.

Tabelle 4-9: 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**
INBUILD (1199.247)	zweiarmig, randomisiert (1:1), doppelblind, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥18 Jahre) mit chronischer PF-ILD, die mindestens eines der Kriterien innerhalb der letzten 24 Monate erfüllten: • FVC-Abnahme von ≥10% des Sollwertes • FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome • FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax • Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen	Nintedanib 150 mg 2x täglich, per os: n=332 Placebo 2x täglich, per os: n=331	52 Woche *Follow-up*: 28 Tage nach Beendigung der Therapie Einzelne Patienten konnten bis zu 100 Wochen in der Studie verbleiben.	153 Studienzentren in 15 Ländern (Argentinien, Belgien, Kanada, Chile, China, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Russische Föderation, Südkorea, Spanien, UK, USA) 02/2017 – 08/2019	Primärer Endpunkt: Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) Main-sekundäre Endpunkte: Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod Veränderung des K-BILD-Gesamtscores Weitere patientenrelevante Endpunkte: Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod Absolute FVC-Abnahme um >5%/10% (% des Sollwertes) Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod Veränderung im L-PF-Gesamtscores Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores

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**
		Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax				Veränderung des L-PF-Husten-Scores Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores Veränderung des L-PF-Impact-Scores Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores UE

EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)

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

Studie	**Nintedanib**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
INBUILD (1199.247)	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 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**INBUILD (1199.247)**	
Gruppe	**Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	332	331
Demografie		
Alter (Jahre) MW (SD)	65,2 (9,7)	66,3 (9,8)
Alter, n (%) - <65 Jahre - ≥65 Jahre	139 (41,9) 193 (58,1)	121 (36,6) 210 (63,4)
Geschlecht, n (%) - männlich - weiblich	179 (53,9) 153 (46,1)	177 (53,5) 154 (46,5)
Körpergewicht (kg) MW (SD)	76,9 (16,9)	77,0 (18,0)
BMI (kg/m^2) MW (SD)	28,1 (5,1)	28,4 (5,5)
Region, n (%) - Europa - Kanada und USA - Asien - Rest der Welt	154 (46,4) 67 (20,2) 79 (23,8) 32 (9,6)	147 (44,4) 69 (20,8) 76 (23,0) 39 (11,8)
Raucherstatus, n (%) - Nichtraucher - Ex-Raucher - Raucher	163 (49,1) 166 (50,0) 3 (0,9)	162 (48,9) 160 (48,3) 9 (2,7)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Zeit seit ILD-Diagnose (Jahre), MW (SD)	3,7 (3,8)	3,9 (3,7)
ILD-Diagnose durch Lungenbiopsie bestätigt, n (%), - ja - nein - fehlende Angabe	87 (26,2) 234 (70,5) 11 (3,3)	102 (30,8) 222 (67,1) 7 (2,1)
ILD-Diagnose durch transbronchiale Biopsie bestätigt, n (%) - ja - nein - fehlende Angabe	48 (14,5) 265 (79,8) 19 (5,7)	55 (16,6) 263 (79,5) 13 (3,9)

Studie	**INBUILD (1199.247)**	
Gruppe	**Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	332	331
Zugrundeliegende ILD-Diagnose, n (%) - allergische Alveolitis - nicht spezifische interstitielle Pneumonie - nicht klassifizierbare interstitielle Pneumonie - autoimmun ILD[b] - andere ILD[c]	 84 (25,3) 64 (19,3) 64 (19,3) 82 (24,7) 38 (11,4)	 89 (26,9) 61 (18,4) 50 (15,1) 88 (26,6) 43 (13,0)
Kriterien für eine chronische PF-ILD, n (%) - FVC-Abnahme von ≥10% des Sollwertes - FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes + Zunahme der respiratorischen Symptome oder fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax - Zunahme der respiratorischen Symptome + Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax - fehlende Angabe	 160 (48,2) 110 (33,1) 62 (18,7) 0	 172 (52,0) 97 (29,3) 61 (18,4) 1 (0,3)
Radiologische Beurteilung der chronischen PF-ILD, n (%) - UIP-ähnliches radiologisches Muster - anderes radiologisches Muster - nicht auswertbar[d]	 206 (62,0) 125 (37,7) 1 (0,3)	 206 (62,2) 124 (37,5) 1 (0,3)
FVC-Ausgangswert - ml, MW (SD) - % des Sollwertes, MW (SD)	 2340 (740) 68,7 (16,0)	 2321 (728) 69,3 (15,2)
DL_{CO} (% des Sollwertes) n MW (SD)	 326 44,4 (11,9)	 328 47,9 (15,0)
L-PF-Gesamtscore (Punkte), n MW (SD)	 329 41,8 (14,1)	 321 41,3 (14,6)
L-PF-Symptom-Gesamtscore (Punkte), n MW (SD)	 329 37,8 (13,4)	 323 37,5 (14,1)
L-PF-Dyspnoe-Score (Punkte), n MW (SD)	 329 22,1 (17,9)	 323 21,2 (18,1)
L-PF-Husten-Score (Punkte), n MW (SD)	 327 38,9 (26,4)	 320 40,0 (26,5)

Studie	**INBUILD (1199.247)**	
Gruppe	**Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	332	331
L-PF-Fatigue-Score (Punkte),		
n	328	323
MW (SD)	52,6 (15,0)	51,3 (15,6)
L-PF-Impact-Score (Punkte),		
n	332	328
MW (SD)	45,8 (17,7)	45,4 (17,9)
K-BILD-Gesamtscore (Punkte),		
n	332	330
MW (SD)	52,5 (11,0)	52,3 (9,8)
EQ-5D-5L VAS Score (Punkte),		
n	331	330
MW (SD)	64,7 (20,0)	62,9 (19,6)
PF-IQOLS-Summenscore (Punkte),		
n	331	330
MW (SD)	1,9 (0,7)	1,8 (0,7)
Studienabbrecher		
Bis Woche 52	18 (5,4)	20 (6,0)
Gesamtstudiendauer	68 (20,5)	71 (21,5)
Therapieabbrecher		
Bis Woche 52	80 (24,1)	49 (14,8)
Gesamtstudiendauer	114 (34,3)	100 (30,2)
Behandlungsdauer (Monate)		
Bis Woche 52: MW (SD)	10,3 (3,8)	11,2 (2,6)
Median	12,2	12,2
Min-Max	0,0-12,2	0,3-12,2
Gesamtstudiendauer: MW (SD)	15,6 (7,2)	16,8 (5,8)
Median	17,4	17,4
Min-Max	0,0-27,7	0,3-26,6
Beobachtungsdauer (Monate)		
Bis Woche 52: MW (SD)	11,9 (1,4)	12,0 (1,3)
Median	12,2	12,2
Min-Max	0,5-12,7	2,0-12,9
Gesamtstudiendauer: MW (SD)	18,7 (4,3)	18,6 (4,2)
Median	18,6	18,4
Min-Max	0,5-27,8	2,0-27,0

Studie	**INBUILD (1199.247)**	
Gruppe	**Nintedanib**	**Placebo**
N[a]	332	331

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

a: Anzahl Studienteilnehmer im Treated Set (alle randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben).
b: Zusammenfassung der folgenden ILD-Diagnosen: RA-ILD, MCTD-ILD, SSc-ILD und andere fibrosierende ILD-Entitäten
c: Zusammenfassung der folgenden ILD-Diagnosen: Sarkoidose, Expositions-assoziierte ILD und andere fibrosierende ILD-Entitäten
d: Patienten, deren radiologische Beurteilung nicht auswertbar war, wurden bei der Randomisierung dem Stratum „anderes radiologisches Muster“ zugeordnet.

BMI: Body-Mass-Index; CTR: Clinical Study Report (klinischer Studienbericht); DL_{CO}: Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MCTD: Mixed Connective Tissue Disease (Gemischte Bindegewebskrankheit); MW: Mittelwert; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; RA-ILD Rheumatoid Arthritis-associated ILD (Rheumatoide Arthritis-assoziierte ILD); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SSc-ILD: Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (Systemische Sklerose assoziierte interstitielle Lungenerkrankung); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika); UIP: Usual Interstitial Pneumonia; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)

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.

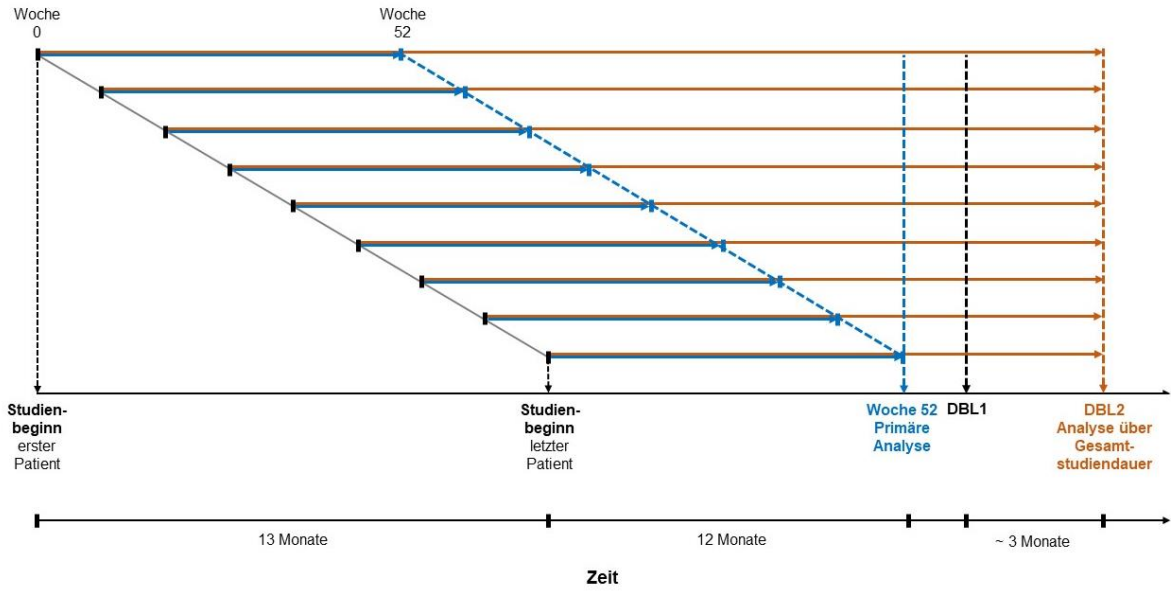
Studiendesign der INBUILD Studie

Bei der INBUILD Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von 150 mg Nintedanib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit chronischer PF-ILD. Einzuschließende Patienten mussten trotz patientenindividueller Behandlung mit in der klinischen Praxis eingesetzten Medikamenten zur Behandlung der ILD eine durch einen Arzt diagnostizierte ILD (aber keine IPF) mit Merkmalen einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung (retikuläre Anomalie mit Traktionsbronchiektasien mit oder ohne Wabenstruktur) von >10% in einer HRCT, die

≤24 Monate vor dem Screening durchgeführt und zentral überprüft wurde, aufweisen. Dabei mussten die Patienten mindestens eines der folgenden Merkmale einer chronischen PF-ILD erfüllen:

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

Die weiteren Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) von 30-80% des Sollwertes und eine FVC von ≥45% des Sollwertes bei Studienbeginn. Es wurden 663 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Nintedanib bzw. Placebo randomisiert (Stratifizierung nach HRCT-Muster). Alle randomisierten Patienten wurden im Rahmen der Studie behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen bis maximal drei Monate nachdem der letzte Studienteilnehmer die Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte. (Abbildung 4).



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

Abbildung 4: Studiendesign der INBUILD Studie

Die primäre Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte war gemäß dem TSAP nach 52 Wochen geplant. Die Studienteilnehmer verblieben weiter in der Studie, bis der letzte randomisierte Teilnehmer die gemäß dem Protokoll vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte. Auch Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig beendet hatten, wurden angehalten in der Studie zu verbleiben und alle Visiten bis zum Studienende zu besuchen. Nachdem der letzte Studienteilnehmer die Behandlungsdauer von 52 Wochen

beendet hatte, wurde ein Datenschnitt (DBL1) durchgeführt. Die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen dieses Datenschnitts waren Grundlage für die Entscheidung zur Initiierung der unverblindeten einarmigen INBUILD-ON Studie. Nach Durchführung der Abschlussvisiten mit allen Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie waren, wurde ein weiterer, finaler Datenschnitt (DBL2) durchgeführt; dieser fand drei Monaten nach DBL1 statt. Durch die Beendigung der Studie zu dem Zeitpunkt drei Monate nachdem der letzte randomisierte Patient die letzte Visite zu Woche 52 hatte, hatten nicht alle Patienten dieselbe Beobachtungsdauer. Bei Endpunkten für die weniger als 5% der Studienteilnehmer mit dem entsprechenden Ereignis beobachtet wurden, wurden lediglich die Häufigkeiten berichtet.

Im Anschluss konnten die Teilnehmer, die bei Abschluss von INBUILD die Studie nicht vorzeitig abgebrochen hatten, in die unverblindete einarmige Studie INBUILD-ON wechseln und dort mit Nintedanib weiterbehandelt werden. Von den 449 Patienten, die die Behandlung in der INBUILD Studie wie geplant beendeten (218 Patienten des Nintedanib-Arms und 231 Patienten des Placebo-Arms), wurden 431 (96%) Patienten in der INBUILD-ON Studie (209 aus dem Nintedanib-Arm und 222 aus dem Placebo-Arm). Die INBUILD-ON Studie 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 eine Dosisreduktion auf 100 mg oder eine Therapieunterbrechung erwogen. Bei therapieassoziierten UE sollte die Re-Initiierung der Therapie nach spätestens vier Wochen erfolgen, wobei eine reduzierte Dosis von 100 mg zweimal täglich empfohlen wurde; bei nicht-therapieassoziierten UE sollte die Re-Initiierung der Therapie nach spätestens acht Wochen mit der vor Aussetzen der Therapie eingenommenen Dosis erfolgen. Eine Dosis-Re-Eskalation auf 150 mg war bei Besserung der Beschwerden durch die UE innerhalb von vier Wochen nach Initiierung der reduzierten Dosis zulässig. Im Falle fortbestehender intolerabler UE bei einer Dosis von 100 mg sowie bei starker Toxizität bei einer Dosis von 150 mg wurde eine dauerhafte Therapieunterbrechung erwogen. Im Placebo-Arm erhielten die Studienteilnehmer ein äußerlich nicht unterscheidbares Placebopräparat im gleichen Gabe- und Zeitintervall. An die Behandlungsphase schloss sich eine 28-tägige Nachbeobachtungsphase an.

Der primäre Endpunkt war die *jährliche FVC-Abnahme* (ml/Jahr), ein Maß für den Krankheitsverlauf. Die Main-sekundären Endpunkte umfassten die *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores* vom Ausgangswert bis Woche 52, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet von Patienten mit ILD erfasst sowie die *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* und die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod*, welche ebenfalls als Maß für den Krankheitsverlauf anzusehen sind.

Weitere patientenrelevante Endpunkte waren die *Zeit bis zum respiratorisch bedingen Tod*, die *absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)* sowie die *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod*. Weitere Analysen (Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 52) zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. des allgemeinen

Gesundheitszustandes wurden mittels verschiedener Fragebögen (L-PF, PF-IQOLS und EQ-5D-5L) durchgeführt.

Die Studie fand in einem Zeitraum von Februar 2017 bis August 2019 statt und wurde in 153 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt, davon 8 Länder in Europa, 2 Länder in Südamerika, 3 Länder in Asien sowie USA und Kanada.

Patientencharakteristika der INBUILD Studie

Die Behandlungsgruppen (Nintedanib und Placebo) der Studie waren hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika vergleichbar (Tabelle 4-11).

Der Anteil der Studienabbrecher nach 52 Wochen sowie über die Gesamtstudiendauer war in beiden Armen vergleichbar. Der Anteil der Therapieabbrecher nach 52 Wochen wie auch über die Gesamtstudiendauer war im Nintedanib-Arm höher als im Placebo-Arm (siehe Abbildung 32). Die mediane Behandlungsdauer bzw. Beobachtungsdauer war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-11).

Eignung der INBUILD Studie 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 neuen Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-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). In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29.06.2016 führt die Geschäftsstelle aus, dass von der Anwendung der im Anwendungsgebiet ILD zugelassenen Kortikosteroide (Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison) abgeraten wird bzw. deren Einsatz nur unter gründlicher Abwägung von Risiko und Nutzen erfolgen soll (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016). Bezüglich der im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD empfohlenen nicht-medikamentösen Therapien nennt der G-BA die Lungentransplantation, die Langzeit-Sauerstofftherapie sowie die pulmonale Rehabilitation. Zur Lungentransplantation schränkt der G-BA ein, dass aufgrund des kleinen Patientenkreises, der für eine Lungentransplantation infrage kommt, sowie den Limitierungen in der Verfügbarkeit von Spenderorganen bei Lungentransplantationen nicht von einer im Rahmen von BSC regelhaft zu erwartenden Therapieoption auszugehen ist.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der INBUILD Studie

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.

Insgesamt bestanden in der Studie INBUILD nur wenige Einschränkungen im Spektrum der für Patienten verfügbaren Wirkstoffe (Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Rituximab, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil, orale Kortikosteroide einer Dosis über >20 mg/d

sowie experimentelle Therapien). Im Falle einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung konnten diese Wirkstoffe nach Abschluss der Visite zu Monat 6 (Visite 7) mit Ausnahme von experimentellen Therapien nach Ermessen des Arztes verabreicht werden. Bei Auftreten einer akuten Exazerbation stand den Patienten jegliche Therapieoption nach Ermessen des Arztes zur Verfügung. Unter den Wirkstoffen mit Einschränkungen weisen lediglich einige Kortikosteroide eine Zulassung im Anwendungsgebiet der interstitiellen Lungenerkrankungen auf (z. B. Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison). Diese und weitere Kortikosteroide konnten grundsätzlich bis zu einer Dosis von 20 mg/d verabreicht werden. In seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29.06.2016 weist der G-BA darauf hin, dass vom Einsatz von Kortikosteroiden eher abgeraten wird und eine Therapie mit Kortikosteroiden nur nach gründlicher Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016). Die Wirkstoffe Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Rituximab, Cyclophosphamid und Mycophenolat-Mofetil sind nicht zur Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen zugelassen. Auf diesen Umstand macht auch der G-BA in seiner Niederschrift aufmerksam (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016). Ein Einschlusskriterium der INBUILD Studie war zudem das dokumentierte Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie mit Wirkstoffen, die in der klinischen Praxis im Anwendungsgebiet ILD angewendet werden. Dies beinhaltet u.a. auch die zuvor genannten. Vor diesem Hintergrund ist durch die limitierte Verfügbarkeit dieser Wirkstoffe in der Studie nicht von einer Einschränkung relevanter Therapieoptionen zur Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung auszugehen.

Der G-BA führt in der Niederschrift zum Berstungsgespräch aus, dass im Dossier darzulegen ist, dass Grunderkrankungen in den nutzenbewertungsrelevanten Studien angemessen weiterbehandelt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016). Die größte Gruppe an Patienten mit einer der chronischen PF-ILD zugrundeliegenden Erkrankung in der Studie INBUILD stellen dabei Patienten mit Autoimmunerkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen (z. B. Rheumatoide Arthritis, Mischkollagenose, Systemische Sklerose, Systemischer Lupus Erythematodes, Sjögren Syndrom). Für diese Patienten, insbesondere für solche mit Rheumatoider Arthritis, werden in der klinischen Praxis auch die oben genannten Wirkstoffe, zu welchen Einschränkungen in der INBUILD Studie bestanden, eingesetzt. Die Einschlusskriterien der INBUILD Studie sahen vor, dass Patienten mit einer Grunderkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen, die anhand dieser Wirkstoffe gut zu behandeln waren, nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Dies hat zur Folge, dass in der INBUILD Studie keine Patienten eingeschlossen wurden, für welche diese Wirkstoffe zum Zeitpunkt der Beurteilung einen relevanten Therapiebestandteil zur Behandlung der Kollagenose dargestellt hatte. Im Gegenzug standen den Patienten alle übrigen Antirheumatika (darunter auch biologische wie nicht-biologische DMARD) über den gesamten Studienverlauf zur Verfügung. Grundsätzliche Voraussetzung für den Studieneinschluss von Patienten mit Kollagenosen war, dass keine zur Behandlung der Grunderkrankung angewandte Therapie innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1 initiiert oder abgesetzt worden war.

Mit Ausnahme der IPF, für deren Behandlung Nintedanib und Pirfenidon zugelassen sind, gibt es für Patienten mit anderen chronischen PF-ILD keine durch die EMA zugelassene Therapie. Auch gibt es mit Ausnahme von IPF (Raghu et al., 2011; Raghu et al., 2015) und SSc-ILD

(Kowal-Bielecka et al., 2009; Kowal-Bielecka et al., 2017) keine internationalen Leitlinien zur Behandlung von fibrosierenden ILD. Auch wenn die Wirksamkeit und Sicherheit einer Immunsuppression in der Behandlung von ILD nicht erwiesen sind, gilt diese dennoch als therapeutische Hauptstütze für alle fibrosierenden ILD, mit Ausnahme der IPF. Trotz patientenindividueller Behandlung der ILD mit solchen in der klinischen Praxis eingesetzten Therapien, verschlechtern sich die Lungenfunktion, respiratorischen Symptome bzw. der radiologische Befund der Fibrose von Patienten mit chronischer PF-ILD. Für die anderen in die INBUILD Studie eingeschlossenen Formen der ILD bestehen keine Empfehlungen mit einer leitliniengerechten Evidenzstärke, die eine dauerhafte Behandlung der Grunderkrankung oder der ILD mit den nur eingeschränkt in der INBUILD Studie zur Verfügung stehenden Wirkstoffen anraten.

Die in der INBUILD Studie eingesetzten Begleittherapien zu Studienbeginn und über den Studienverlauf sowie deren Häufigkeiten können dem Studienbericht entnommen werden (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c).

Zusammenfassend standen den Patienten in beiden Studienarmen sowohl Therapien zur Behandlung der Grunderkrankungen (z. B. im Fall der Rheumatoiden Arthritis: antirheumatische Basistherapeutika wie Methotrexat (MTX) oder antirheumatische Biologika wie Tumornekrosefaktor-Inhibitoren) als auch Medikamente zur unterstützenden symptomatischen Behandlung der chronischen PF-ILD (z. B. Antitussiva, Expektorantien, Bronchodilatatoren etc.) zur Verfügung. Zudem waren in der Studie auch nicht-medikamentöse Therapieoptionen (z. B. Langzeitsauerstofftherapie, Physiotherapie, pulmonale Rehabilitation) erlaubt.

BI sieht daher die Anforderungen an die Ausgestaltung von BSC in der INBUILD 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

Im Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD werden Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen zusammengefasst, deren gemeinsames Merkmal das Auftreten einer ILD mit einem progredient fibrosierenden Phänotyp ist (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Insgesamt ist dabei von etwa 200 unterschiedlichen Arten von ILD auszugehen, von welchen viele einen solchen Phänotyp ausbilden können (Valeyre et al., 2014). In der Studie INBUILD waren 25,3% (Nintedanib-Arm) bzw. 26,9% (Placebo-Arm) Patienten mit allergischer Alveolitis, 19,3% bzw. 18,4% Patienten mit idiopathischer nicht spezifischer interstitieller Pneumonie, 24,7% bzw. 26,6% Patienten mit autoimmun-assoziierter ILD sowie 11,4% bzw. 13,0% Patienten mit ILD anderer Grunderkrankungen eingeschlossen (Tabelle 4-11). Aufgrund der hohen Anzahl sowie der Seltenheit der möglichen Grunderkrankungen, liegt kaum Evidenz zur Häufigkeit der einzelnen Grunderkrankungen in Deutschland vor (vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.3). Eine Gegenüberstellung der Verteilung der unterschiedlichen Grunderkrankungen im deutschen Versorgungsalltag einerseits und der Studienpopulation der INBUILD andererseits, ist daher vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung kaum

sinnvoll möglich. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher ILD, welche einen progredient fibrosierenden Phänotyp ausbilden können, ist zudem davon auszugehen, dass nicht alle in Deutschland vorkommenden Grunderkrankungen für eine chronische PF-ILD vollständig in der Studienpopulation repräsentiert sind. Die Möglichkeit einer Übertragung der Evidenz aus der vorliegenden Studienpopulation auf Patienten mit abweichenden Grunderkrankungen ergibt sich jedoch aus den gemeinsamen pathophysiologischen Vorgängen, die der Ausbildung und Aufrechterhaltung des progredient fibrosierenden Phänotyps zugrunde liegen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2 und Modul 3 Abschnitt 3.2.1).

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer der INBUILD Studie lag bei ca. 65,8 Jahren und das Geschlechterverhältnis bei etwa 1,16:1 zugunsten von Männern. Da für die Grunderkrankungen von einem unterschiedlichen durchschnittlichen Erkrankungsalter und Geschlechterverhältnis ausgegangen werden muss, wäre nur ein nach Grunderkrankungen differenzierter Vergleich sinnvoll. Aufgrund der oben bereits beschriebenen Einschränkungen in der vorliegenden Evidenz für Deutschland ist ein solcher im Rahmen des Dossiers nicht möglich.

Die INBUILD Studie wurde unter anderem in deutschen Studienzentren durchgeführt.

Trotz der Unsicherheiten, die sich aus den oben beschriebenen Limitationen in der Möglichkeit eines Vergleichs zwischen Studienpopulation und deutschem Versorgungsalltag ergeben, ist insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
INBUILD (1199.247)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die INBUILD 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 INBUILD Studie 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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**52 Wochen**	**Gesamt-studiendauer**
Mortalität		
Tod		
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	ja	ja
Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod	ja	ja
FVC		
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)	ja	ja
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥10% (% des Sollwertes)	ja	ja
Morbidität		
Akute Exazerbationen		
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod	ja	ja
Nicht-elektive Hospitalisierung		
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod	ja	ja
L-PF		
Veränderung des L-PF-Gesamtscores	ja	nein
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores	ja	nein
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores	ja	nein
Veränderung des L-PF-Husten-Scores	ja	nein
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores	ja	nein
Veränderung des L-PF-Impact-Scores	ja	nein
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte	ja	nein
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand		
K-BILD		
Veränderung des K-BILD-Gesamtscores	ja	nein
Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte	ja	nein
PF-IQOLS		
Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores	ja	nein
EQ-5D-5L VAS		

Endpunkt	**52 Wochen**	**Gesamt-studiendauer**
Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores	ja	nein
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Gesamtrate UE	ja	ja
Gesamtrate SUE	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja
UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)	ja	ja
Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und 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[b] (UE, SUE)	ja	ja

a: In der INBUILD Studie wurde ausschließlich das Ereignis Diarrhö (MedDRA PT) differenziert nach CTCAE-Schweregrad erhoben.
b: Auswertungen nach SOC und PT gemäß MedDRA Dictionary Version 22.0 für UE bzw. SUE, die bei mindestens 10 Patienten (und bei mindestens 1% der Patienten) in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)

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.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Tod

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Tod

Studie	Operationalisierung
INBUILD (1199.247)	Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache Definition: Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, basierend auf allen verfügbaren Daten bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende. Zensierung von Patienten ohne Ereignis (Tod, unabhängig von der Ursache) und Patienten, deren Überlebensstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. Erhebung: durch den Prüfarzt Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod Definition: Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum respiratorisch bedingten Tod (basierend auf der Bewertung der Todesursachen durch das IAC), basierend auf allen verfügbaren Daten bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende. Zensierung von Patienten ohne Ereignis (respiratorisch bedingter Tod) und Patienten, deren Überlebensstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. Zensierung von Patienten, die aufgrund einer anderen Ursache verstarben zum Zeitpunkt des Todes. Erhebung: durch den Prüfarzt
IAC: Independent Adjudication Commitee (Unabhängiges Bewertungskomitee)	

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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							
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod							
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	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 Tod erfolgte verblindet. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich. Die Todesursache (z. B. respiratorische Ursache) wurde durch ein IAC anhand aller verfügbaren Informationen adjudiziert. Dadurch kann von einer objektiven Einschätzung der Todesursache ausgegangen werden.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

  Die Auswertung der INBUILD Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppen und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Auswertungszeitpunkt (Woche 52 bzw. Studienende) ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

  Die Auswertungskriterien für den Endpunkt waren 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 Studienprotokoll (CTP) ist transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

  Abschließend ergibt sich für den Endpunkt 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 *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* sowie *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte, jedoch zeigte sich bei beiden Endpunkten insbesondere über die Gesamtstudiendauer eine niedrigere Rate an Todesfällen im Nintedanib-Arm als im Placebo-Arm.

Aus den in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnittsende) erläuterten Gründen wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* und *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* die Ereigniszeitanalyse über die Gesamtstudiendauer herangezogen.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* und *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INBUILD	**Nintedanib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**	
	N[a]	**n[b] (%)**	**Beobach-tungszeit (Patienten-jahre)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Beobach-tungszeit (Patienten-jahre)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache								
52 Wochen	332	16 (4,8)	330,8	331	17 (5,1)	330,1	0,94 [0,47; 1,86]	0,8544
Gesamt-studiendauer	332	36 (10,8)	518,6	331	45 (13,6)	513,2	0,78 [0,50; 1,21]	0,2594
Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod								
52 Wochen	332	9 (2,7)	330,6	331	12 (3,6)	329,8	0,75 [0,32; 1,77]	0,5056

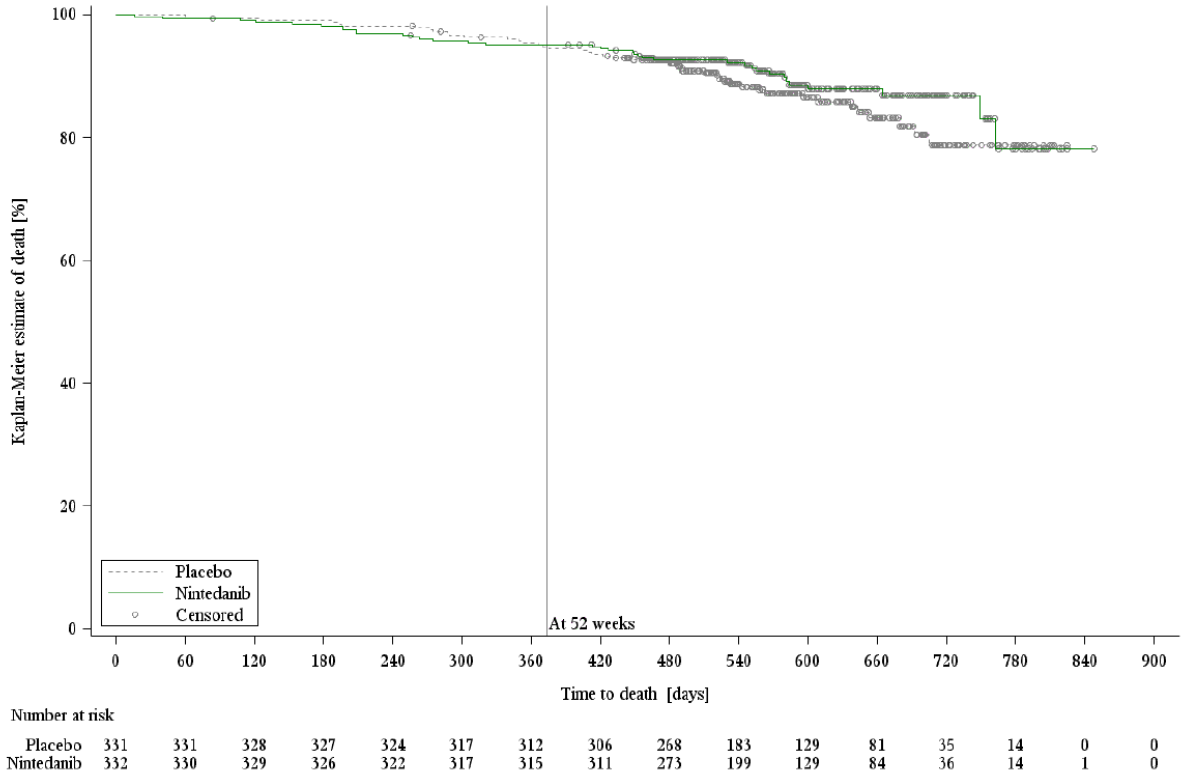
Studie INBUILD	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo	
	N[a]	n[b] (%)	Beobach-tungszeit (Patienten-jahre)	N[a]	n[b] (%)	Beobach-tungszeit (Patienten-jahre)	HR [95%-KI]	p-Wert
Gesamt-studiendauer	332	21 (6,3)	517,9	331	30 (9,1)	512,0	0,68 [0,39; 1,18]	0,1677

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis
c: HR [95%-KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Faktor Behandlung und stratifiziert nach HRCT-Muster; p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test, stratifiziert nach HRCT-Muster.

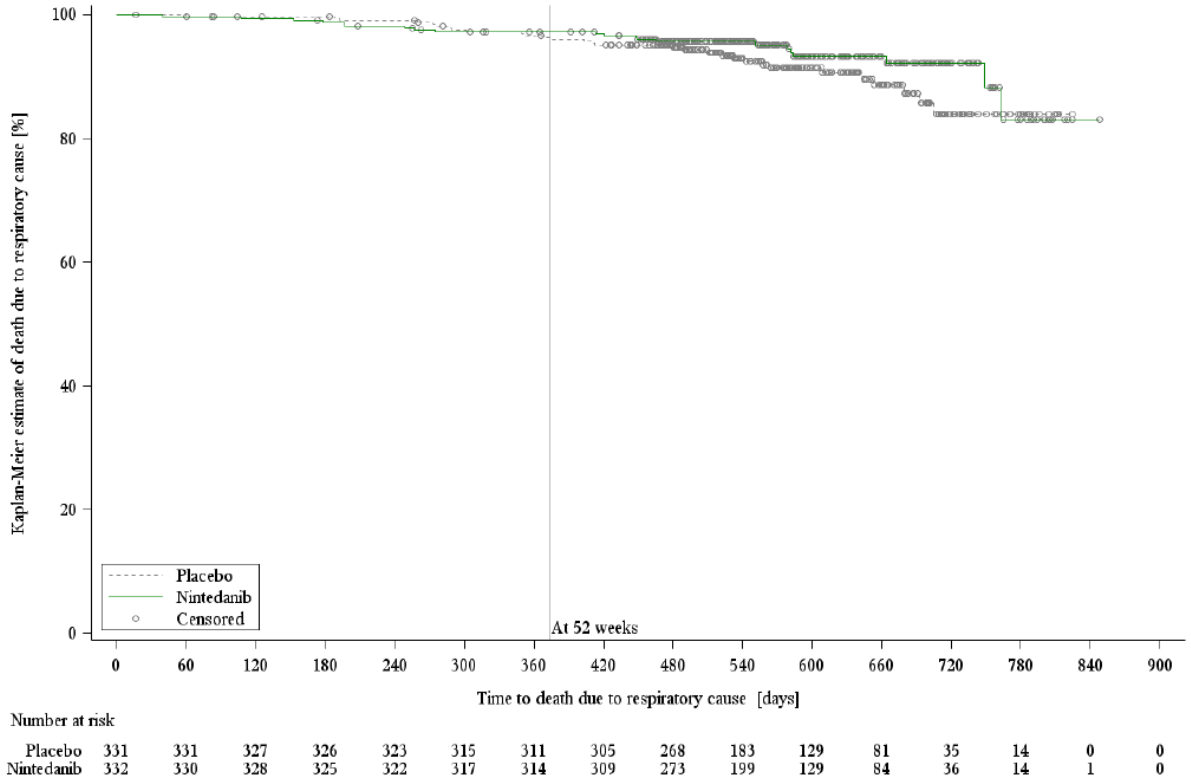
HR: Hazard Ratio; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* und *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* über die Gesamtstudiendauer für die Studie INBUILD.



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

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD - Gesamtpopulation



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

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD - Gesamtpopulation

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie (INBUILD) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

4.3.1.3.1.2 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 4-17: Operationalisierung von FVC

Studie	Operationalisierung
INBUILD (1199.247)	Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) Die jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen war der primäre Endpunkt der INBUILD Studie. Eine Auswertung über die Gesamtstudiendauer wurde zu explorativen Zwecken durchgeführt. Definition: Veränderung der FVC im Zeitverlauf. Absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes) Definition: Anteil der Patienten mit einer absoluten FVC-Abnahme (% des Sollwertes) um >5%/>10% vom Ausgangswert zu Woche 52. Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5%/≥10% (% des Sollwertes) Definition: Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum ersten Zeitpunkt, an dem die jeweilige FVC-Abnahme aufgetreten ist oder eine (administrative) Zensierung erfolgte, basierend auf allen verfügbaren Daten bis zum Studienende. Zensierung von Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Wirksamkeitsmessung (spätestens an Tag 708). Zensierung von Patienten ohne FVC-Messung zu Studienbeginn bzw. ohne eine Messung nach Studienbeginn zu Tag 1. Zensierung von Patienten, die vor dem Eintreten einer absoluten FVC-Abnahme um ≥5%/≥10% (% des Sollwertes) verstarben, zum Zeitpunkt des Todes. Erhebung: - zu Woche 0 (Ausgangswert), 2, 4, 6, 12, 24, 36, 52 (68, 84, 100, 116) - durch den Prüfarzt, mittels Spirometer gemäß ATS/ERS Richtlinie (2005) - Test wurde dreifach in sitzender Position jeweils zur gleichen Tageszeit (±90 Minuten) und 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 Halbwertzeit) vor Testdurchführung.
ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)	

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 4-18: 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)							
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)							
INBUILD (1199.247)	zu Woche 52: NRI	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	zu Woche 52: MI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5%/≥10% (% des Sollwertes)							
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder Imputation; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber

  Die Datenerhebung für den Endpunkt FVC erfolgte doppelblind. Die FVC ist zudem objektiv bestimmbar.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

  Die Auswertung der INBUILD Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Auswertung erfolgte in den durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppen und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Auswertungszeitpunkt (Woche 52 bzw. Studienende) ein. 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. Hinsichtlich dieser Aspekte liegen demnach keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial 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 bzw. durch MI 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.

  Die Anzahl der imputierten Werte war in den beiden Studienarmen unterschiedlich hoch. Für 20,2% der Patienten (67 von 332 Patienten) im Nintedanib-Arm sowie für 17,2% der Patienten (57 von 331 Patienten) im Placebo-Arm lag kein Messwert zu Woche 52 vor (siehe Tabelle 4-21).

  In der NRI-Analyse der *absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)* machen die imputierten Werte damit einen Anteil von 46,5% der als FVC-Verschlechterungen gewerteten Beobachtungen im Nintedanib-Arm aus, gegenüber 31,3% im Placebo-Arm. Für die *absolute FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)* war der Anteil der imputierten Werten noch höher und lag bei 71,3% im Nintedanib-Arm gegenüber 47,1% im Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-21).

  Das Ergebnis zum Endpunkt wird somit maßgeblich durch imputierte Daten mittels NRI beeinflusst. Die Interpretierbarkeit der NRI-Analyse der *absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)* ist daher eingeschränkt. Zur Bewertung des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse MI Analyse herangezogen.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

  Abschließend ergibt sich für die Operationalisierungen *jährliche FVC-Abnahme* und *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)* ein niedriges Verzerrungspotenzial und für die Operationalisierung *absolute FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)*, abhängig von der betrachteten Methode zur Ersetzung fehlender Werte, ein hohes (NRI) bzw. niedriges (MI) 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 für *FVC*

Zusammenfassend zeigen sich signifikante und relevante Verbesserungen im Endpunkt *FVC* für Patienten unter der Behandlung mit Nintedanib gegenüber Placebo. Die Ergebnisse waren konsistent und statistisch signifikant für alle Endpunkt-Operationalisierungen.

Die *jährliche FVC-Abnahme* war im Nintedanib-Arm sowohl über den Zeitraum von 52 Wochen als auch über die Gesamtstudiendauer signifikant geringer als im Placebo-Arm. Die Anteile an Patienten, für die in Woche 52 eine Verschlechterung der FVC um mehr als 5% oder um mehr als 10% eintrat, waren im Nintedanib-Arm jeweils signifikant geringer als im Placebo-Arm. Sowohl für die *Zeit zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5%/≥10% (% des Sollwertes)* über 52 Wochen als auch für die *Zeit zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5%/≥10% (% des Sollwertes)* über die Gesamtstudiendauer zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Nintedanib im Vergleich zu Placebo.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für *jährliche FVC-Abnahme* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INBUILD	**Behand-lung**	**N[a]**	**Jährliche Abnahme**			**Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo**			
			Rate[b]	**SE**	**95%-KI**	**Unter-schied[b]**	**SE**	**95%-KI**	**p-Wert**
Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)									
52 Wochen (primäre Analyse)	Nintedanib	332	-80,82	15,07	[-110,42; -51,22]	106,96	21,15	[65,42; 148,50]	<0,001
	Placebo	331	-187,78	14,84	[-216,92; -158,64]				
Gesamt-studiendauer[c]	Nintedanib	332	-118,14	11,41	[-140,56; -95,72]	57,53	16,00	[26,10; 88,96]	0,0004
	Placebo	331	-175,67	11,22	[-197,71; -153,64]				

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer

b: Berechnet mittels Random-Slope-and-Intercept-Modell mit festen kategorischen Effekten für Behandlung und HRCT-Muster, festen kontinuierlichen Effekten für Zeit, FVC-Ausgangswert (ml) und Interaktionen zwischen Ausgangswert und Zeit sowie zwischen Behandlung und Zeit. Patienten-spezifischer Achsenabschnitt und Zeit wurden als Zufallseffekte einbezogen. Das Modell basiert auf allen verfügbaren Zeitpunkten vom Ausgangswert bis Woche 52 bzw. Studienende; Messwerte nach Therapieabbruch wurden berücksichtigt.

c: Siehe Abschnitt 4.2.5.2 zur Erläuterung der eingeschränkten Ergebnissicherheit. Für die Gesamtstudiendauer (ca. 2 Jahre) bedeutet eine Behandlungsdifferenz in der jährlichen FVC-Abnahme von 57,53 mL/Jahr, dass die Behandlungsdifferenz in der FVC-Abnahme über 2 Jahre ca. 115 ml beträgt.

FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SE: Standard Error (Standardfehler)

Werte zu Studienbeginn und Studienende

Tabelle 4-20: Werte zu Studienbeginn und Studienende für FVC (ml)

Studie INBUILD	Nintedanib				Placebo			
	N[a]	MW (SD)	Median	Spannweite	N[a]	MW (SD)	Median	Spannweite
Werte für FVC (ml)								
Ausgangswert	332	2340,1 (740,2)	2215,5	998 - 5489	331	2321,1 (728,0)	2228,0	858 - 4942
Woche 52	265	2271,8 (783,0)	2145,0	893 - 5164	274	2157,8 (733,0)	2034,0	534 - 4566
Studienende	11	2187,9 (836,3)	2065,0	1504 - 4310	16	2053,9 (709,4)	1885,5	969 - 3135

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten
FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer *absoluten FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)* und Anteil der Patienten mit einer *absoluten FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52

Studie INBUILD	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt[d] 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]	p-Wert
Absolute FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes) zu Woche 52								
NRI	332	144 (43,4)	67 (20,2%; 46,5%)	331	182 (55,0)	57 (17,2%; 31,3%)	0,63 [0,46; 0,85]	0,0029
MI	332	104 (31,1)	-	331	159 (48,0)	-	0,51 [0,37; 0,73]	-
Absolute FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes) zu Woche 52								
NRI	332	94 (28,3)	66 (19,9%; 70,2%)	331	121 (36,6)	57 (17,2%; 47,1%)	0,68 [0,49; 0,95]	0,0240
MI	332	37 (11,1)	-	331	84 (25,4)	-	0,41 [0,26; 0,65]	-

Studie INBUILD	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt[d] 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]	p-Wert

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

a: Anzahl Studienteilnehmer
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis
c: Anzahl der imputierten Werte
d: OR [95%-KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert FVC (% des Sollwertes) und HRCT-Muster. Ein OR größer eins zeigt eine höhere Chance an, das Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erleiden. p-Wert berechnet mittels Likelihood-Ratio-Test.

FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder Imputation, OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5%/≥10% (% des Sollwertes)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

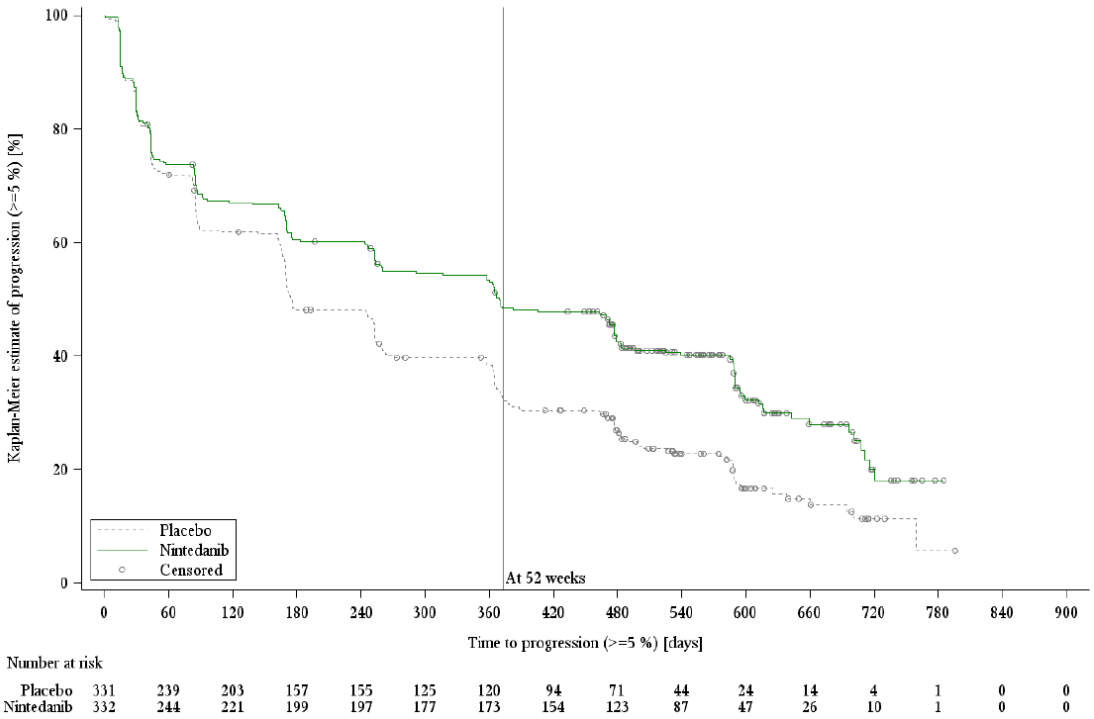
Studie INBUILD	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo	
	N[a]	n[b] (%)	Beobachtungszeit (Patientenjahre)	N[a]	n[b] (%)	Beobachtungszeit (Patientenjahre)	HR [95%-KI]	p-Wert
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5% (% des Sollwertes)								
52 Wochen	332	170 (51,2)	217,4	331	222 (67,1)	185,7	0,68 [0,56; 0,83]	0,0001
Gesamtstudiendauer	332	217 (65,4)	299,8	331	263 (79,5)	233,1	0,67 [0,56; 0,81]	<0,0001
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥10% (% des Sollwertes)								
52 Wochen	332	73 (22,0)	295,2	331	115 (34,7)	283,9	0,60 [0,45; 0,80]	0,0005
Gesamtstudiendauer	332	114 (34,3)	432,0	331	160 (48,3)	393,5	0,64 [0,50; 0,81]	0,0002

(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis
c: HR [95%-KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Faktor Behandlung und stratifiziert nach HRCT-Muster; p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test, stratifiziert nach HRCT-Muster.

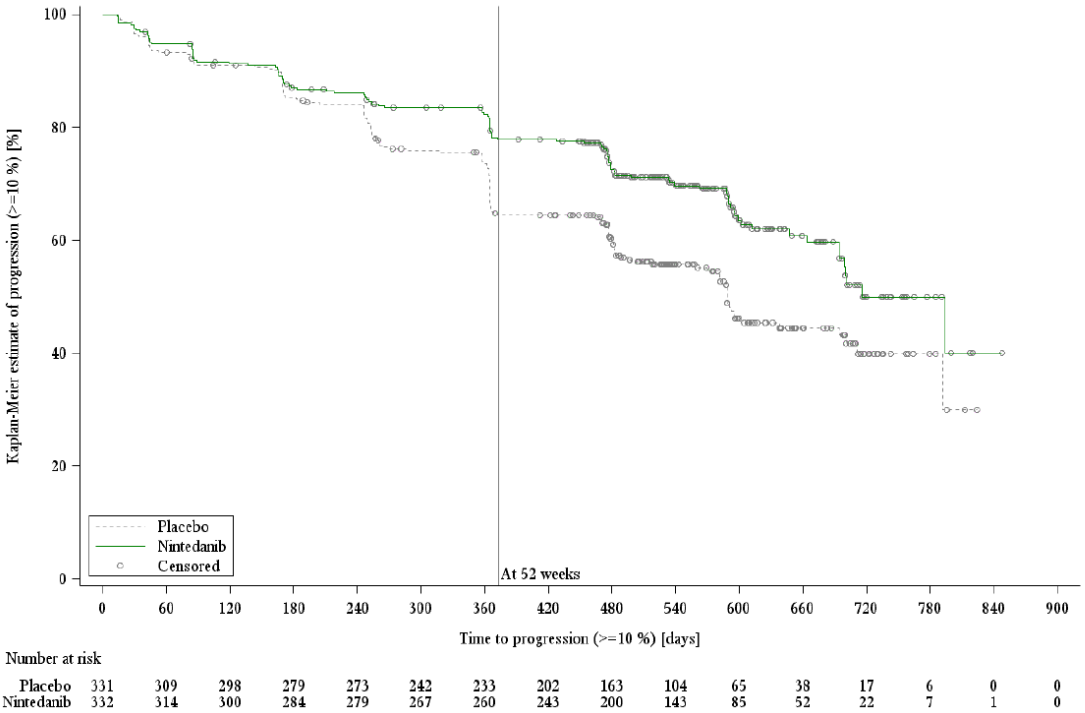
FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HR: Hazard Ratio; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5% (% des Sollwertes)* und *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥10% (% des Sollwertes)* über die Gesamtstudiendauer für die Studie INBUILD.



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

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5% (% des Sollwertes)* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Gesamtpopulation



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

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥10% (% des Sollwertes)* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD - Gesamtpopulation

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie (INBUILD) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext

Die Bestimmung der FVC wurde in der INBUILD Studie 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 mit einem erhöhten Sterberisiko verknüpft, die gewählten Responsekriterien entsprechen daher geeigneten Schwellenwerten zur Beurteilung der Mortalität. Für beide 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 akute Exazerbationen

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von akute Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
INBUILD (1199.247)	Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod Definition: Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod, basierend auf allen verfügbaren Daten bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende. Zensierung von Patienten ohne Ereignis (akute Exazerbation oder Tod) und Patienten, deren Ereignisstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. Erhebung: kontinuierlich durch den Prüfarzt (als UE), gemäß im Studienprotokoll präspezifizierter Definition für Exazerbationen. Akute Exazerbationen waren definiert als akute, klinisch signifikante Verschlechterung der Atemwege, die durch den Nachweis einer neuen weitverbreiteten alveolären Anomalie einschließlich Vorliegen aller folgenden Merkmale gekennzeichnet ist: - vorangegangene oder gleichzeitige Diagnose einer ILD - akute Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, typischerweise mit einer Dauer von weniger als einem Monat - im CT neu aufgetretene bilateraler Milchglastrübung und/oder Konsolidierungen überlagert von einem CT-Muster, das mit dem einer fibrotischen ILD konsistent ist - Verschlechterung ist nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitseinlagerung zu erklären Sensitivitätsanalyse: Auswertung der Einzelkomponenten des Endpunktes - Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation: Definition: Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur ersten akuten Exazerbation, basierend auf allen verfügbaren Daten bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende. Zensierung von Patienten ohne Ereignis (akute Exazerbation) und Patienten, deren Ereignisstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes. Zensierung von Patienten, die vor dem Eintreten einer akuten Exazerbation verstarben zum Zeitpunkt des Todes. - Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache: Die Operationalisierung ist Tabelle 4-14 zu entnehmen.
CT: Computertomographie; ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); 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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für akute Exazerbationen 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**
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	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 akute Exazerbation erfolgte verblindet. Das Vorliegen einer akuten Exazerbation wurde durch den Prüfarzt festgestellt. Dadurch kann von einer objektiven Einschätzung des Ereignisses Exazerbation ausgegangen werden.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

  Die Auswertung der INBUILD Studie erfolgte jeweils auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppe und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Auswertungszeitpunkt (Woche 52 bzw. Studienende) ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

  Die Auswertungskriterien für den Endpunkt waren 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 war transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

  Abschließend ergibt sich für den Endpunkt akute Exazerbation 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 *akute Exazerbationen*

Für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* zeigte sich in der Studie INBUILD über den Zeitraum von 52 Wochen kein statistisch signifikantes Ergebnis. Über die Gesamtstudiendauer war der Behandlungsunterschied für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* statistisch signifikant: im Nintedanib-Arm war das Risiko für eine *erste akute Exazerbation oder Tod* um 33% geringer als im Placebo-Arm.

Auch der Anteil an Patienten mit den Einzelkomponenten (Komponente ‚erste akute Exazerbation' oder Komponente ‚Tod') war über 52 Wochen sowie über die Gesamtstudiendauer im Nintedanib-Arm jeweils geringer als im Placebo-Arm.

Aus den in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnittsende) erläuterten Gründen wird zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* die Ereigniszeitanalyse über die Gesamtstudiendauer herangezogen.

Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod

Tabelle 4-25: Ergebnisse für *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INBUILD	**Nintedanib**			**Placebo**			**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**	
	N[a]	**n[b] (%)**	**Beobach-tungszeit (Patienten-jahre)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**Beobach-tungszeit (Patienten-jahre)**	**HR [95%-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod[d]								
52 Wochen	332	26 (7,8)	324,8	331	32 (9,7)	319,8	0,80 [0,48; 1,34]	0,3948
Gesamt-studiendauer	332	46 (13,9)	508,1	331	65 (19,6)	492,6	0,67 [0,46; 0,98]	0,0387
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation (Sensitivitätsanalyse)[e]								
52 Wochen	332	16 (4,8)	324,6	331	22 (6,6)	319,6	0,72 [0,38; 1,37]	0,3095
Gesamt-studiendauer	332	23 (6,9)	507,1	331	35 (10,6)	491,4	0,63 [0,37; 1,07]	0,0868
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache								

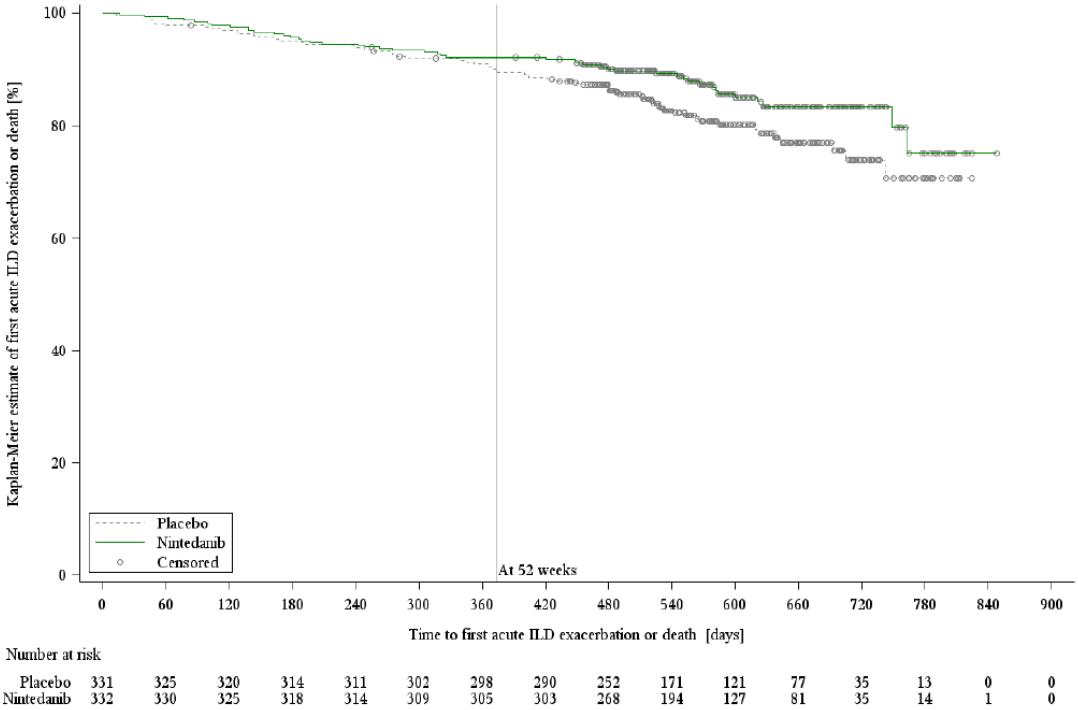
Studie INBUILD	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo	
	N[a]	n[b] (%)	Beobachtungszeit (Patientenjahre)	N[a]	n[b] (%)	Beobachtungszeit (Patientenjahre)	HR [95%-KI]	p-Wert
52 Wochen	332	16 (4,8)	330,8	331	17 (5,1)	330,1	0,94 [0,47; 1,86]	0,8544
Gesamtstudiendauer	332	36 (10,8)	518,6	331	45 (13,6)	513,2	0,78 [0,50; 1,21]	0,2594

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis
c: HR [95%-KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Faktor Behandlung und stratifiziert nach HRCT-Muster; p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test, stratifiziert nach HRCT-Muster.
d: Kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten akute Exazerbation und Tod, unabhängig von der Ursache. Für die Analyse wurde ausschließlich das erste auftretende Ereignis (akute Exazerbation oder Tod) pro Patient gezählt.
e: Zensierung von Patienten, die vor dem Eintreten einer akuten Exazerbation verstarben: Zeitpunkt des Todes.

HR: Hazard Ratio; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abbildung 9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* über die Gesamtstudiendauer für die Studie INBUILD.



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

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD - Gesamtpopulation

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie (INBUILD) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Akute Exazerbationen sind erhebliche rapide Verschlechterungen des Gesundheitszustands der Patienten, die mit einer Zunahme oder dem Neuauftreten einer Dyspnoe einhergehen. Als akute Exazerbationen wurden nur solche Ereignisse gewertet, zu welchen neben der symptomatischen Verschlechterung auch der Nachweis einer neuen alveolären Anomalie anhand einer CT-Aufnahme vorlag.

Der Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* war definiert als Zeit bis zum Eintreten einer akuten Verschlechterung des klinischen Zustandes anhand klar definierter Kriterien oder dem Eintritt des Todes (Tabelle 4-23). Bei der Erhebung des Endpunkts wurde demnach die größtmögliche Objektivität angestrebt. Der Endpunkt war eindeutig definiert. Von

einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann demnach ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.2 Endpunkt nicht-elektive Hospitalisierung

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von nicht-elektive Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
INBUILD (1199.247)	Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod Definition: Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod, basierend auf allen verfügbaren Daten bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende. Zensierung von Patienten ohne Ereignis (nicht-elektive Hospitalisierung oder Tod) und Patienten, deren Ereignisstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. Erhebung: durch den Prüfarzt Sensitivitätsanalyse: Auswertung der Einzelkomponenten des Endpunktes - Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung: Definition: Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung, basierend auf allen verfügbaren Daten bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende. Zensierung von Patienten ohne Ereignis (nicht-elektive Hospitalisierung) und Patienten, deren Ereignisstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes. Zensierung von Patienten, die ohne vorherige nicht-elektive Hospitalisierung verstarben zum Zeitpunkt des Todes. - Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache: Die Operationalisierung ist Tabelle 4-14 zu entnehmen.

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für nicht-elektive Hospitalisierung 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 zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung							
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	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 nicht-elektive Hospitalisierung erfolgte verblindet. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich. Die Todesursache (z. B. respiratorische Ursache) wurde durch ein IAC anhand aller verfügbaren Informationen adjudiziert. Dadurch kann von einer objektiven Einschätzung der Todesursache ausgegangen werden.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

  Die Auswertung der INBUILD Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppen und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Auswertungszeitpunkt (Woche 52 bzw. Studienende) ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

  Die Auswertungskriterien für den Endpunkt waren 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 Studienprotokoll (CTP) ist transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

  Abschließend ergibt sich für den Endpunkt nicht-elektive Hospitalisierung 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 *nicht-elektive Hospitalisierung*

Für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* zeigte sich in der Studie INBUILD kein statistisch signifikantes Ergebnis. Jedoch waren sowohl über den Zeitraum von 52 Wochen als auch über die Gesamtstudiendauer die Raten an Patienten mit nicht-elektiver Hospitalisierung oder Tod im Nintedanib-Arm jeweils niedriger als im Placebo-Arm.

Auch der Anteil an Patienten mit den Einzelkomponenten (Komponente ‚erste akute Exazerbation' oder Komponente ‚Tod') war über 52 Wochen sowie über die Gesamtstudiendauer im Nintedanib-Arm jeweils geringer als im Placebo-Arm.

Aus den in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnittsende) erläuterten Gründen wird zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* die Ereigniszeitanalyse über die Gesamtstudiendauer herangezogen.

Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod

Tabelle 4-28: Ergebnisse für *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INBUILD	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo	
	N[a]	n[b] (%)	Beobach-tungszeit (Patienten-jahre)	N[a]	n[b] (%)	Beobach-tungszeit (Patienten-jahre)	HR [95%-KI]	p-Wert
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod[d]								
52 Wochen	332	85 (25,6)	286,6	331	91 (27,5)	284,7	0,93 [0,69; 1,25]	0,6388
Gesamt-studiendauer	332	134 (40,4)	419,2	331	150 (45,3)	409,6	0,86 [0,68; 1,09]	0,2152
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung (Sensitivitätsanalyse)[e]								
52 Wochen	332	79 (23,8)	286,5	331	88 (26,6)	284,7	0,90 [0,66; 1,21]	0,4788
Gesamt-studiendauer	332	128 (38,6)	419,1	331	144 (43,5)	408,7	0,86 [0,68; 1,09]	0,2024

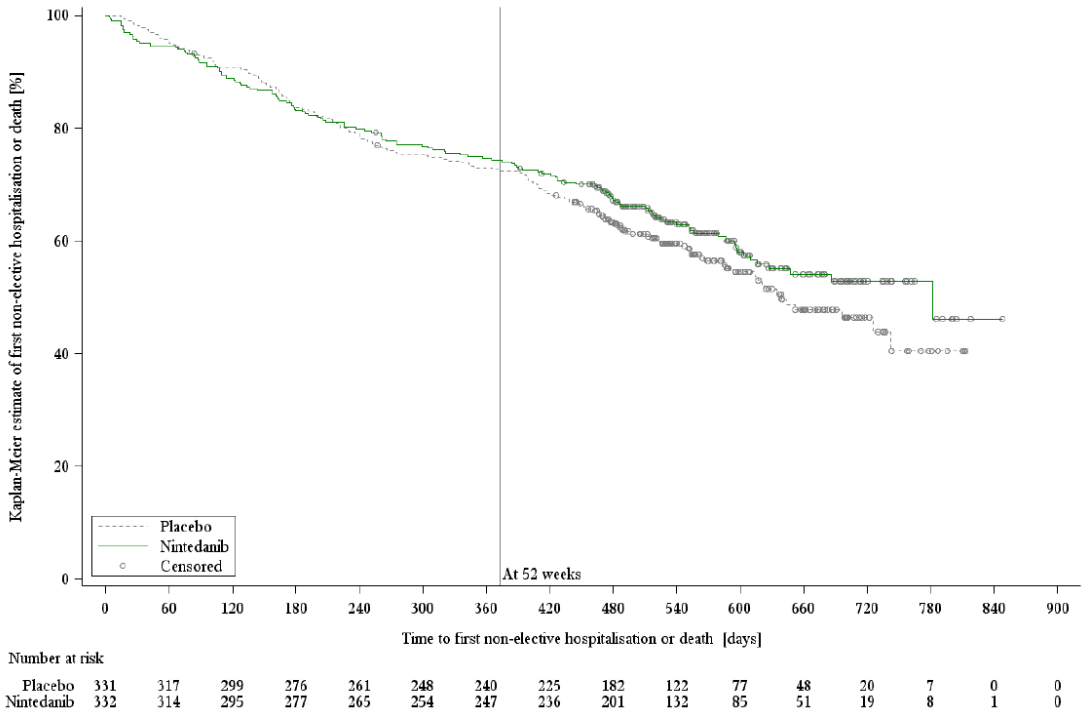
Studie INBUILD	Nintedanib			Placebo			Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo	
	N[a]	n[b] (%)	Beobach-tungszeit (Patienten-jahre)	N[a]	n[b] (%)	Beobach-tungszeit (Patienten-jahre)	HR [95%-KI]	p-Wert
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache								
52 Wochen	332	16 (4,8)	330,8	331	17 (5,1)	330,1	0,94 [0,47; 1,86]	0,8544
Gesamt-studiendauer	332	36 (10,8)	518,6	331	45 (13,6)	513,2	0,78 [0,50; 1,21]	0,2594

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis
c: HR [95%-KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Faktor Behandlung und stratifiziert nach HRCT-Muster; p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test, stratifiziert nach HRCT-Muster.
d: Kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten nicht-elektive Hospitalisierung und Tod, unabhängig von der Ursache. Für die Analyse wurde ausschließlich das erste auftretende Ereignis (nicht-elektive Hospitalisierung oder Tod) pro Patient gezählt.
e: Zensierung von Patienten, die ohne vorherige nicht-elektive Hospitalisierung verstarben: Zeitpunkt des Todes.

HR: Hazard Ratio; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD.



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

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD - Gesamtpopulation

4.3.1.3.2.3 Endpunkte zum L-PF

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von L-PF

Studie	Operationalisierung
INBUILD (1199.247)	Veränderung des L-PF-Gesamtscores, des L-PF-Symptom-Gesamtscores, des L-PF-Dyspnoe-Scores, des L-PF-Husten-Scores, des L-PF-Fatigue-Scores und des L-PF-Impact-Scores Definition: Absolute Veränderung des jeweiligen L-PF-(Gesamt-)Scores über 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Werte des L-PF-Gesamtscores: 0 bis 100 Interpretation: Eine absolute Verkleinerung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung der Beeinträchtigung. Erhebung: - zu Woche 0 (Ausgangswert), 12, 24, 36, 52 bzw. EOT - durch den Patienten Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte Definition: Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores um ≤5 Punkte vom Ausgangswert zu Woche 52. Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte Definition: Veränderung des L-PF- Husten -Scores um ≤0,5 Punkte vom Ausgangswert zu Woche 52.
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für L-PF 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 des jeweiligen L-PF-(Gesamt-)Scores zu Woche 52						
INBUILD (1199.247)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte zu Woche 52						
INBUILD (1199.247)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte zu Woche 52						
INBUILD (1199.247)	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 die Endpunkte zu L-PF erfolgte verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

  Die Auswertung der INBUILD Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppen und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Auswertungszeitpunkt (Woche 52) ein. 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 die Endpunkte waren 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 Studienprotokoll (CTP) ist transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

  Der Anteil der Studienteilnehmer, die die verschiedenen Skalen des L-PF zu Woche 52 ausreichend ausfüllten, liegt jeweils bei über 84% der randomisierten Studienteilnehmer. Dabei unterschieden sich die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen über alle Erhebungszeitpunkte um maximal 5,5%. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden (Tabelle 4-37).

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

  Abschließend ergibt sich für die Endpunkte zu L-PF ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-31 fasst die Rücklaufquoten für den L-PF zusammen.

Tabelle 4-31: Rücklaufquote für den Fragebogen L-PF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Nintedanib Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]	Placebo Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]
L-PF-Gesamtscore		
Woche 0	329 / 332 (99,1)	321 / 331 (97,0)
Woche 12	322 / 332 (97,0)	319 / 331 (96,4)
Woche 24	296 / 328 (90,2)	314 / 328 (95,7)
Woche 36	283 / 322 (87,9)	300 / 325 (92,3)
Woche 52 bzw. EOT	270 / 317 (85,2)	277 / 319 (86,8)
L-PF-Symptom-Gesamtscore		
Woche 0	329 / 332 (99,1)	323 / 331 (97,6)
Woche 12	323 / 332 (97,3)	320 / 331 (96,7)
Woche 24	296 / 328 (90,2)	314/ 328 (95,7)
Woche 36	285/ 322 (88,5)	301 / 325 (92,6)
Woche 52 bzw. EOT	270 / 317 (85,2)	277 / 319 (86,8)
L-PF-Dyspnoe-Score		
Woche 0	329 / 332 (99,1)	323 / 331 (97,6)
Woche 12	323 / 332 (97,3)	320 / 331 (96,7)
Woche 24	296 / 328 (90,2)	313 / 328 (95,4)
Woche 36	285 / 322 (88,5)	300 / 325 (92,3)

Zeitpunkt	Nintedanib Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]	Placebo Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]
Woche 52 bzw. EOT	270 / 317 (85,2)	277 / 319 (86,8)
L-PF-Husten-Score		
Woche 0	327 / 332 (98,5)	320 / 331 (96,7)
Woche 12	323 / 332 (97,3)	320 / 331 (96,7)
Woche 24	296 / 328 (90,2)	312 / 328 (95,1)
Woche 36	282 / 322 (87,6)	300 / 325 (92,3)
Woche 52 bzw. EOT	270 / 317 (85,2)	277 / 319 (86,8)
L-PF-Fatigue-Score		
Woche 0	328 / 332 (98,8)	323 / 331 (97,6)
Woche 12	323 / 332 (97,3)	321 / 331 (97,0)
Woche 24	293 / 328 (89,3)	312 / 328 (95,1)
Woche 36	285 / 322 (88,5)	301 / 325 (92,6)
Woche 52 bzw. EOT	269 / 317 (84,9)	276 / 319 (86,5)
L-PF-Impact-Score		
Woche 0	332 / 332 (100,0)	328 / 331 (99,1)
Woche 12	324 / 332 (97,6)	322 / 331 (97,3)
Woche 24	299 / 328 (91,2)	314 / 328 (95,7)
Woche 36	283 / 322 (87,9)	301 / 325 (92,6)
Woche 52 bzw. EOT	270 / 317 (85,2)	279 / 319 (87,5)

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

a: Alle Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.

EOT: End of Treatment (Behandlungsende); L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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 *L-PF*

Beim Endpunkt L-PF ergaben sich in der INBUILD-Studie signifikante Verbesserungen durch Nintedanib gegenüber Placebo im L-PF-Gesamtscore, L-PF-Symptom-Gesamtscore, L-PF-Dyspnoe-Score, L-PF-Husten-Score sowie im L-PF-Impact-Score. Der Behandlungsunterschied war am deutlichsten für den L-PF-Husten-Score ausgeprägt, mit einer Mittelwertdifferenz von -6,09 zugunsten von Nintedanib. Zudem waren die Anteile an Patienten, für die zu Woche 52 keine Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte bzw. des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte vorlag, im Nintedanib-Arm jeweils signifikant höher als im Placebo-Arm.

Veränderung des L-PF-Gesamtscores, des L-PF-Symptom-Gesamtscores, Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores, des L-PF-Husten-Scores, des L-PF-Fatigue-Scores und des L-PF-Impact-Scores

Tabelle 4-32: Ergebnisse für *Veränderung des L-PF-Gesamtscores, des L-PF-Symptom-Gesamtscores, Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores, des L-PF-Husten-Scores, des L-PF-Fatigue-Scores* und *des L-PF-Impact-Scores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52

Studie INBUILD	**Behandlung**	**N[a]**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MWD (SE)[b]**	**Behandlungs-unterschied[b]** MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des L-PF-Gesamtscores					
zu Woche 52	Nintedanib	329	41,80 (14,14)	-0,18 (0,69)	-4,05 [-5,96; -2,14] <0,0001 Hedges' g: -0,35 [-0,51; -0,18]
	Placebo	321	41,31 (14,64)	3,87 (0,69)	
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores					
zu Woche 52	Nintedanib	329	37,81 (13,43)	0,36 (0,69)	-3,31 [-5,23; -1,40] 0,0007 Hedges' g: -0,28 [-0,45; -0,12]
	Placebo	323	37,46 (14,18)	3,68 (0,69)	
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores					
zu Woche 52	Nintedanib	329	22,12 (17,90)	4,28 (0,94)	-3,53 [-6,14; -0,92] 0,0081
	Placebo	323	21,21 (18,06)	7,81 (0,94)	
Veränderung des L-PF-Husten-Scores					
zu Woche 52	Nintedanib	327	38,94 (26,45)	-1,84 (1,29)	-6,09 [-9,65; -2,53] 0,0008
	Placebo	320	39,97 (26,50)	4,25 (1,28)	
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores					
zu Woche 52	Nintedanib	328	52,56 (14,95)	-1,01 (0,80)	-0,06 [-2,27; 2,16] 0,9611
	Placebo	323	51,27 (15,61)	-0,95 (0,79)	
Veränderung des L-PF-Impact-Scores					
zu Woche 52	Nintedanib	332	45,83 (17,69)	-0,69 (0,85)	-4,48 [-6,83; -2,12] 0,0002 Hedges' g: -0,31 [-0,47; -0,15]
	Placebo	328	45,40 (17,86)	3,78 (0,84)	

Studie INBUILD	Behandlung	N[a]	Ausgangswert MW (SD)	Adj. Veränderung MWD (SE)[b]	Behandlungs-unterschied[b] MWD [95%-KI] p-Wert
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c) a: Anzahl Studienteilnehmer mit Erhebung zu Baseline b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Ausgangswert, HRCT-Muster, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite und zufälligem Effekt für Patient. Ein höherer Wert steht für eine stärkere Beeinträchtigung. HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MMRM: Mixed Effect Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)					

Werte im Studienverlauf für L-PF

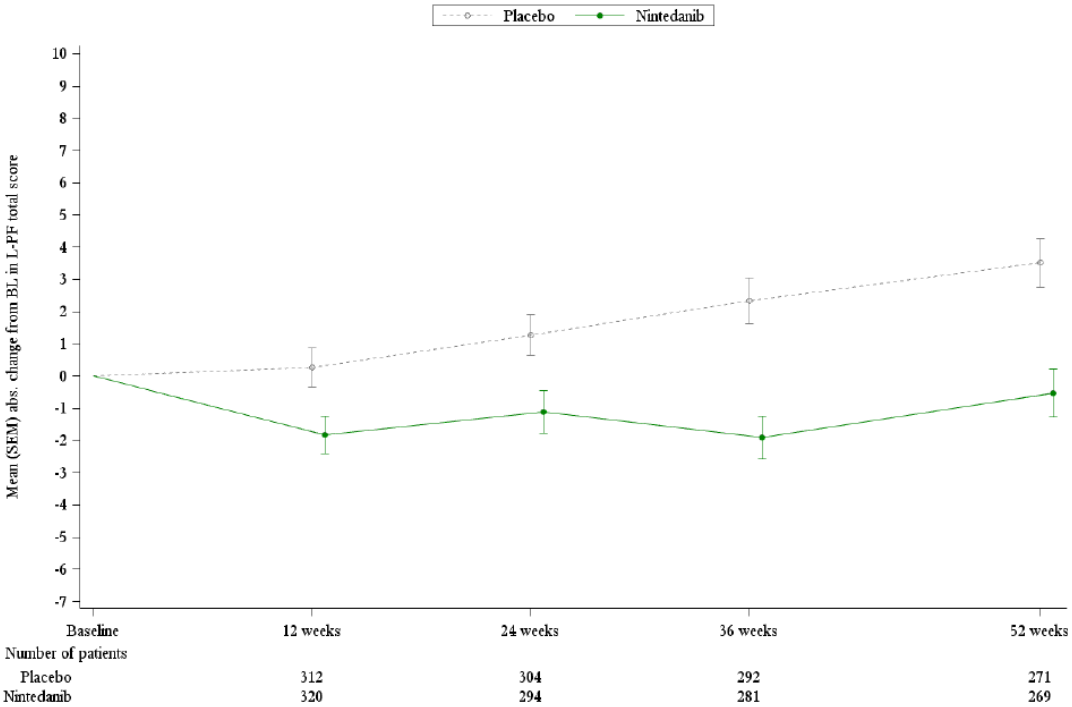
Tabelle 4-33: Werte im Studienverlauf für L-PF

Studie INBUILD	Nintedanib				Placebo			
	N[a]	MW (SD)	Median	Spann-weite	N[a]	MW (SD)	Median	Spann-weite
Werte im Studienverlauf für L-PF-Gesamtscore								
Ausgangswert	329	41,80 (14,14)	40,88	11,9 - 75,9	321	41,31 (14,64)	39,32	12,5 - 85,0
Woche 12	322	40,11 (14,71)	38,73	11,9 - 81,0	319	41,72 (13,99)	41,10	13,2 -81,7
Woche 24	396	40,56 (14,62)	38,71	12,8 - 76,6	314	42,77 (15,01)	41,11	12,5 -79,8
Woche 36	283	39,71 (14,74)	37,86	4,3 - 82,7	300	43,93 (15,48)	43,55	12,0 -83,4
Woche 52	270	41,20 (15,18)	40,54	11,4 - 83,4	277	44,81 (15,95)	43,93	12,0 -86,6
Werte im Studienverlauf für L-PF-Symptom-Gesamtscore								
Ausgangswert	329	37,81 (13,43)	36,48	6,3 - 74,9	323	37,46 (14,18)	34,86	1,8 - 74,9
Woche 12	323	36,62 (13,79)	35,42	8,3 - 75,9	320	37,56 (13,55)	35,24	8,1 - 78,2
Woche 24	296	37,03 (13,74)	35,36	9,0 - 71,0	314	38,76 (14,88)	36,86	8,8 - 77,9
Woche 36	285	36,62 (14,16)	34,64	2,8 - 76,8	301	40,19 (15,21)	38,81	5,6 - 82,9
Woche 52	270	38,21 (14,19)	36,19	9,0 - 74,3	277	41,12 (15,35)	40,39	13,9 -81,0
Werte im Studienverlauf für L-PF-Dyspnoe-Score								
Ausgangswert	329	22,12 (17,90)	18,75	0,0 - 73,6	323	21,21 (18,06)	17,24	0,0 - 70,7

Studie INBUILD	Nintedanib				Placebo			
	N[a]	MW (SD)	Median	Spann-weite	N[a]	MW (SD)	Median	Spann-weite
Woche 12	323	22,77 (18,71)	18,97	0,0 - 79,3	320	22,76 (18,74)	20,69	0,0 - 84,5
Woche 24	296	24,04 (19,91)	18,97	0,0 - 86,8	313	25,04 (21,66)	20,69	0,0 - 84,5
Woche 36	285	23,12 (19,54)	18,87	0,0 - 82,8	300	26,96 (22,14)	20,84	0,0 - 93,1
Woche 52	270	24,77 (20,31)	22,41	0,0 - 84,5	277	27,90 (22,85)	23,26	0,0 - 89,7
Werte im Studienverlauf für L-PF-Husten-Score								
Ausgangswert	327	38,94 (26,45)	37,50	0,0 -100	320	39,97 (26,50)	37,50	0,0 - 100
Woche 12	323	36,82 (27,01)	33,33	0,0 -100,0	320	39,19 (25,70)	37,50	0,0 -100,0
Woche 24	296	36,53 (26,46)	33,33	0,0 - 100,0	312	40,54 (26,94)	37,50	0,0 - 100,0
Woche 36	282	36,13 (25,97)	33,33	0,0 -100,0	300	43,01 (26,85)	41,67	0,0 -100,0
Woche 52	270	37,87 (25,91)	33,33	0,0 -100,0	277	44,13 (27,00)	45,83	0,0 -100,0
Werte im Studienverlauf für L-PF-Fatigue-Score								
Ausgangswert	328	52,56 (14,95)	55,00	10,0 - 87,5	323	51,27 (15,61)	50,00	0,0 - 87,5
Woche 12	323	50,29 (13,81)	50,00	5,0 - 87,5	321	50,74 (13,96)	50,00	0,0 - 85,0
Woche 24	293	50,75 (14,03)	50,00	0,0 - 85,0	312	50,71 (14,44)	50,00	10,0 - 93,8
Woche 36	285	50,68 (14,05)	50,00	5,0 - 87,5	301	50,43 (14,06)	50,00	0,0 - 90,0
Woche 52	269	51,97 (14,39)	50,00	15,0 - 93,8	276	51,31 (13,93)	55,00	10,0 - 81,3
Werte im Studienverlauf für L-PF-Impact-Score								
Ausgangswert	332	45,83 (17,69)	44,48	5,7 - 92,2	328	45,40 (17,86)	42,99	6,3 - 95,1
Woche 12	324	43,50 (17,64)	42,84	4,2 - 88,6	322	45,96 (16,71)	46,07	10,4 - 92,0
Woche 24	299	44,05 (17,71)	44,01	7,8 - 89,1	314	46,77 (17,48)	46,07	12,8 - 92,0
Woche 36	282	42,70 (17,45)	41,67	5,7 - 88,5	301	47,67 (18,12)	49,58	8,3 - 89,8
Woche 52	270	44,19 (18,40)	43,59	7,5 - 94,5	279	48,49 (18,24)	50,00	9,9 - 93,8

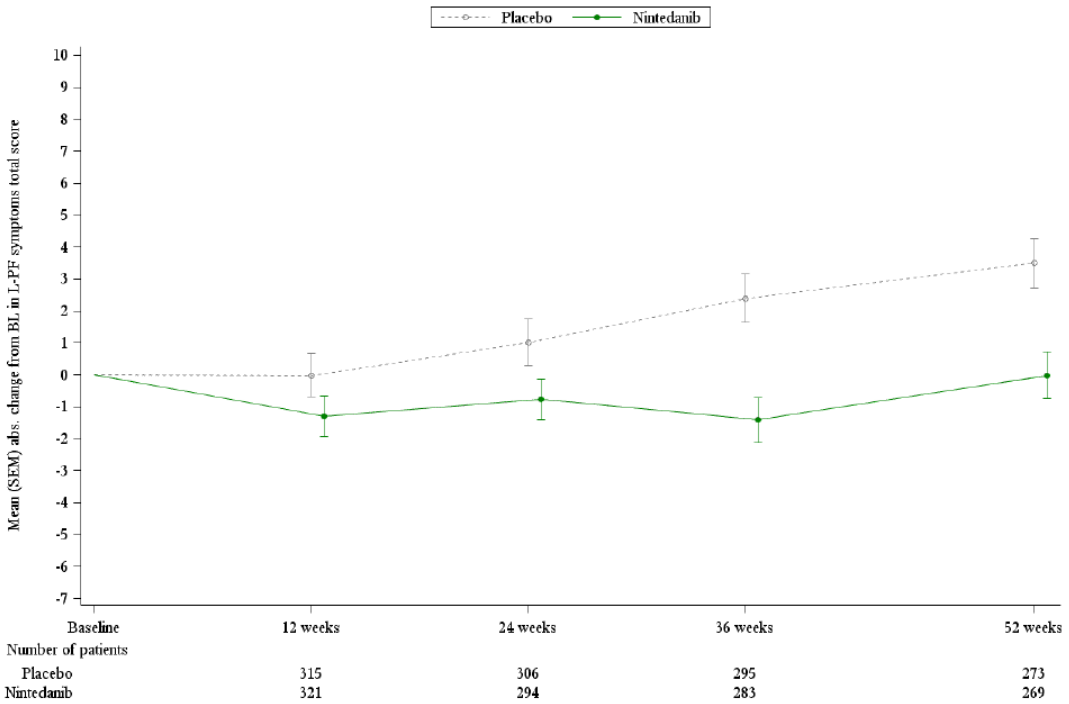
Studie INBUILD	Nintedanib				Placebo			
	N[a]	MW (SD)	Median	Spann-weite	N[a]	MW (SD)	Median	Spann-weite
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten Ein höherer Wert steht für eine stärkere Beeinträchtigung. L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)								

Abbildung 11 bis Abbildung 16 zeigen die Verlaufskurven für die Endpunkte *Veränderung des L-PF-Gesamtscores, des L-PF-Symptom-Gesamtscores, Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores, des L-PF-Husten-Scores, des L-PF-Fatigue-Scores* und *des L-PF-Impact-Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD.



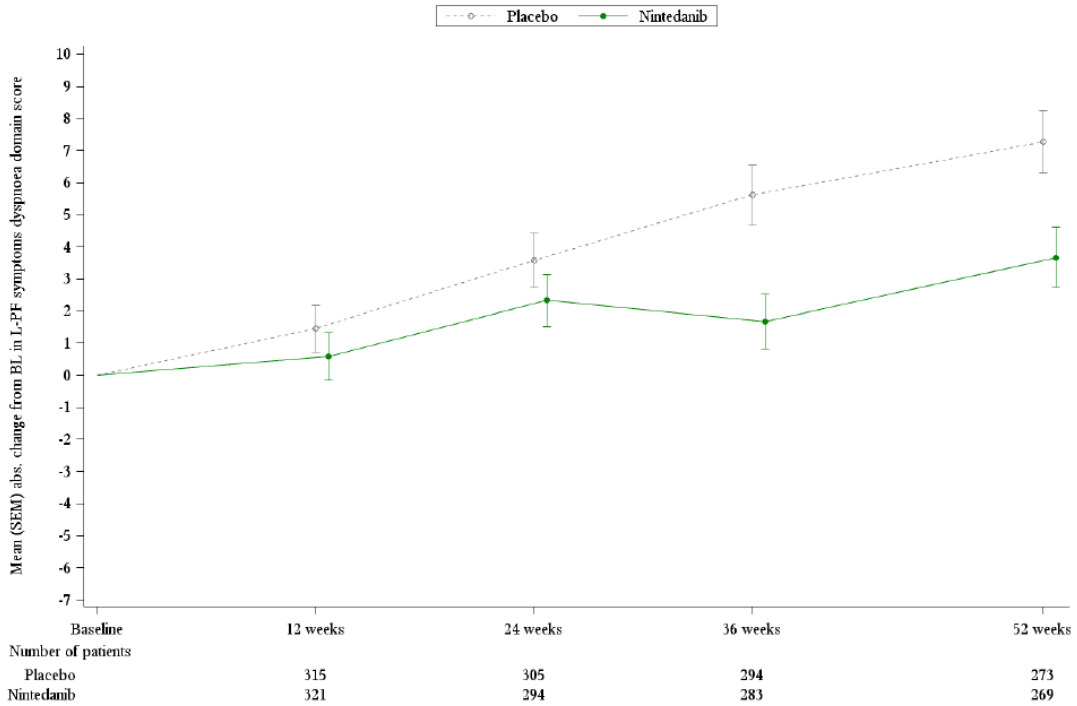
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c)

Abbildung 11: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des L-PF-Gesamtscores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation



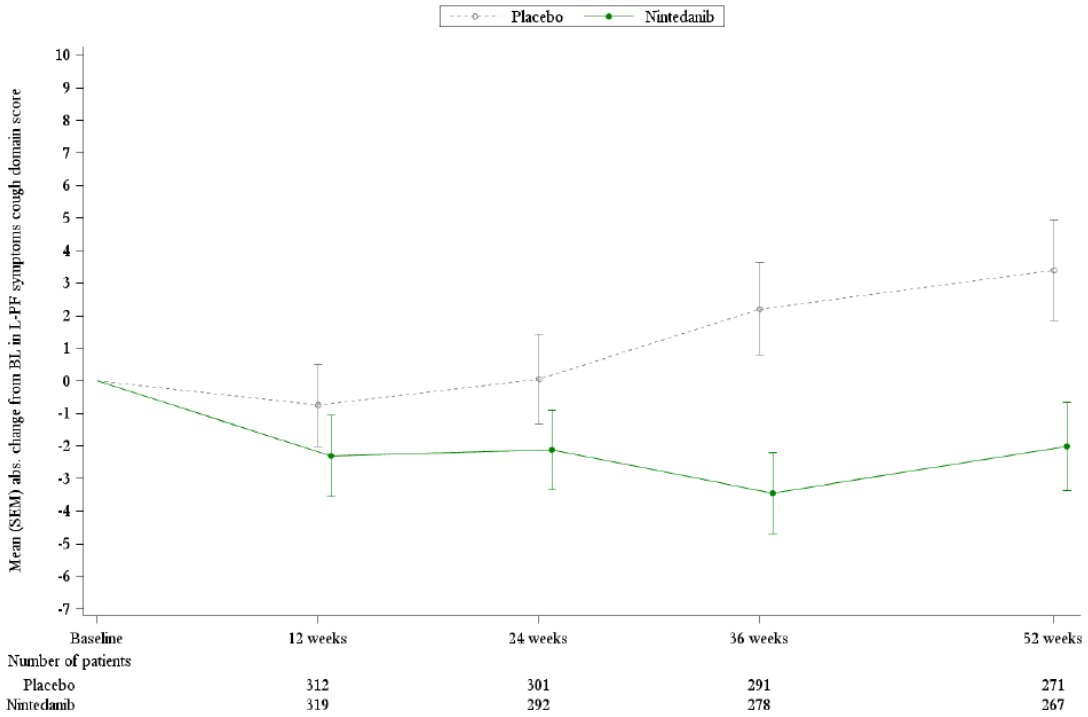
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c)

Abbildung 12: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung L-PF-Symptom-Gesamtscores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation



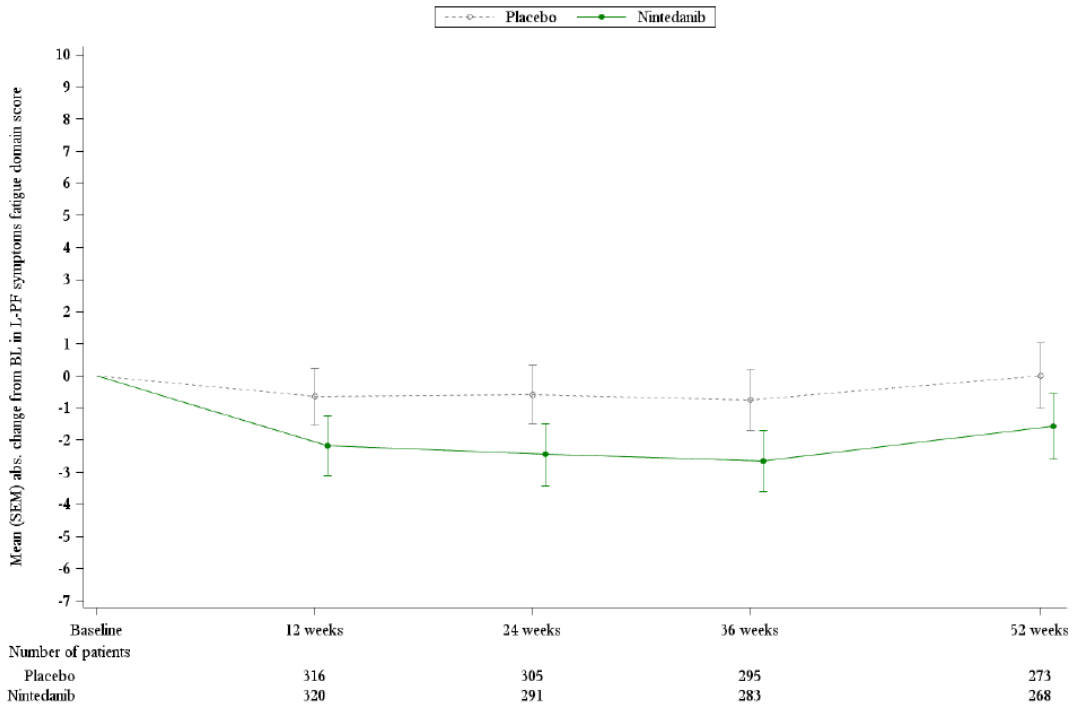
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c)

Abbildung 13: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation



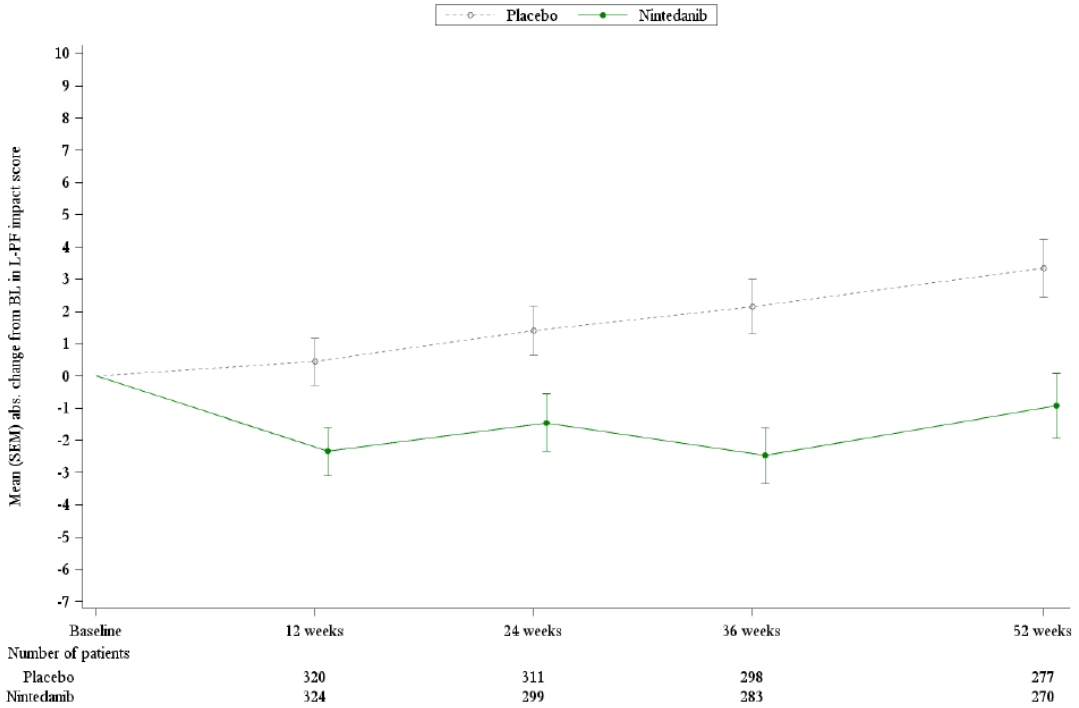
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c)

Abbildung 14: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des L-PF-Husten-Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation



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

Abbildung 15: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation



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

Abbildung 16: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des L-PF-Impact-Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation

Keine klinisch relevante Verschlechterung L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte, keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte

Tabelle 4-34: Ergebnisse Anteil der Patienten *ohne klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte und* Anteil der Patienten *ohne klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52

Studie INBUILD	**Nintedanib**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**N[a]**	**OR [95%-KI][b]**
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte zu Woche 52			
MI	329	323	1,55 [1,12; 2,16]
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte zu Woche 52			
MI	327	320	1,52 [1,07; 2,16]

Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)

a: Anzahl Studienteilnehmer
b: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRTC-Muster. Ein OR größer eins zeigt eine höhere Chance an, das Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erfahren.

KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MI: Multiple Imputation; 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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie (INBUILD) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext

Die Endpunkte wurden durch die Studienteilnehmer erhoben und messen direkt die Wahrnehmung der Symptomatik durch den Patienten. Die Endpunkte zum L-PF sind eindeutig definiert und können 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 K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-5L VAS

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
INBUILD (1199.247)	Veränderung des K-BILD-Gesamtscores Definition: Absolute Veränderung des K-BILD-Gesamtscores über 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Werte: 0 bis 100 Interpretation: Eine absolute Vergrößerung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung der Lebensqualität. Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte Definition: Veränderung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte vom Ausgangswert zu Woche 52. Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores Definition: Absolute Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores über 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Werte: 1 bis 5 Interpretation: Eine absolute Verkleinerung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung der Lebensqualität. Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores Definition: Absolute Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores über 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Werte: 0 bis 100 Interpretation: Eine absolute Vergrößerung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung des subjektiv empfundenen allgemeinen Gesundheitszustands. Erhebung: - zu Woche 0 (Ausgangswert), 12, 24, 36, 52 bzw. EOT - durch den Patienten
EOT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)	

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 K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-5L VAS 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 des K-BILD-Gesamtscores zu Woche 52						
INBUILD (1199.247)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte zu Woche 52						
INBUILD (1199.247)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores zu Woche 52						
INBUILD (1199.247)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores zu Woche 52						
INBUILD (1199.247)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; ITT: Intention-to-Treat; K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber

  Die Datenerhebung für die Endpunkte zu K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-5L VAS erfolgte verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

  Die Auswertung der INBUILD Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppen und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Auswertungszeitpunkt (Woche 52) ein. 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 die Endpunkte waren 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 Studienprotokoll (CTP) ist transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

  Der Anteil der Studienteilnehmer, die den K-BILD zu Woche 52 ausreichend ausfüllten, liegt jeweils bei über 85% der randomisierten Studienteilnehmer. Dabei unterschieden sich die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen über alle Erhebungszeitpunkte um maximal 4,4%. Den PF-IQOLS haben jeweils mindestens 84,9% der randomisierten Studienteilnehmer zu Woche 52 ausreichend ausgefüllt, wobei sich die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen um maximal 4,2% unterscheiden. Der Anteil der Studienteilnehmer, die den EQ-5D-5L VAS zu Woche 52 ausreichend ausfüllten liegt ebenfalls jeweils bei über 85% der randomisierten Studienteilnehmer. Der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen beträgt maximal 4,5%. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden (Tabelle 4-37).

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

  Abschließend ergibt sich für die Endpunkte K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-5L VAS ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-37 fasst die Rücklaufquoten für K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-5L VAS zusammen.

Tabelle 4-37: Rücklaufquote für die Fragebögen K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Nintedanib Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]	Placebo Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]
K-BILD-Gesamtscore		
Woche 0	332 / 332 (100,0)	330 / 331 (99,7)
Woche 12	323 / 332 (97,3)	321 / 331 (97,0)
Woche 24	298 / 328 (90,9)	312 / 328 (95,1)
Woche 36	284 / 322 (88,2)	301 / 325 (92,6)
Woche 52 bzw. EOT	270 / 317 (85,2)	278 / 319 (87,1)

Zeitpunkt	Nintedanib Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]	Placebo Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%)[a]
PF-IQOLS-Summenscore		
Woche 0	331 / 332 (99,7)	330 /331 (99,7)
Woche 12	324 / 332 (97,6)	323 / 331 (97,6)
Woche 24	298 / 328 (90,9)	312 / 328 (95,1)
Woche 36	285 / 322 (88,5)	301 / 325 (92,6)
Woche 52 bzw. EOT	269 / 317 (84,9)	277 / 319 (86,8)
EQ-5D-5L VAS Score		
Woche 0	331 / 332 (99,7)	330 / 331 (99,7)
Woche 12	323 / 332 (97,3)	323 / 331 (97,6)
Woche 24	299 / 328 (91,2)	314 / 328 (95,7)
Woche 36	285 / 322 (88,5)	302 / 325 (92,9)
Woche 52 bzw. EOT	270 / 317 (85,2)	279 / 319 (87,5)

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

a: Alle Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.

EOT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)

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 *K-BILD*

Beim Endpunkt *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores* erfolgte im Nintedanib-Arm ein leichter Anstieg und im Placebo-Arm ein leichter Rückgang. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen fiel zwar zugunsten von Nintedanib aus, war jedoch nicht statistisch signifikant. Zudem war der Anteil an Patienten, für die zu Woche 52 eine Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte vorlag, im Nintedanib-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm.

Veränderung des K-BILD-Gesamtscores

Tabelle 4-38: Ergebnisse für *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52

Studie INBUILD	Behandlung	N[a]	Ausgangswert MW (SD)	Adj. Veränderung MW (SE)[b]	Behandlungs-unterschied[b] MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des K-BILD-Gesamtscores					
zu Woche 52	Nintedanib	332	52,48 (11,03)	0,55 (0,60)	1,34 [-0,31; 2,98] 0,1115
	Placebo	330	52,30 (9,85)	-0,79 (0,59)	

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

a: Anzahl Studienteilnehmer mit Erhebung zu Baseline
b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Ausgangswert, HRCT-Muster, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite und zufälligem Effekt für Patient.

Ein höherer Wert steht für eine bessere Lebensqualität.

HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Werte im Studienverlauf für K-BILD

Tabelle 4-39: Werte im Studienverlauf für K-BILD

Studie INBUILD	Nintedanib				Placebo			
	N[a]	MW (SD)	Median	Spannweite	N[a]	MW (SD)	Median	Spannweite
Werte im Studienverlauf für K-BILD-Gesamtscore								
Ausgangswert	332	52,48 (11,30)	52,90	15,3 - 100,0	330	52,30 (9,85)	52,90	22,6 - 84,6
Woche 12	323	54,50 (10,48)	54,80	22,6 - 84,6	321	53,71 (10,92)	52,90	25,1 - 100,0
Woche 24	298	54,41 (11,08)	54,10	25,1 - 100,0	312	52,49 (12,38)	52,20	0,0 - 90,8
Woche 36	284	54,85 (11,31)	53,50	25,1 - 90,8	301	51,88 (12,92)	51,60	0,0 - 90,8
Woche 52	270	54,10 (11,19)	52,90	19,4 - 90,8	278	52,48 (13,62)	51,60	0,0 - 100,0

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

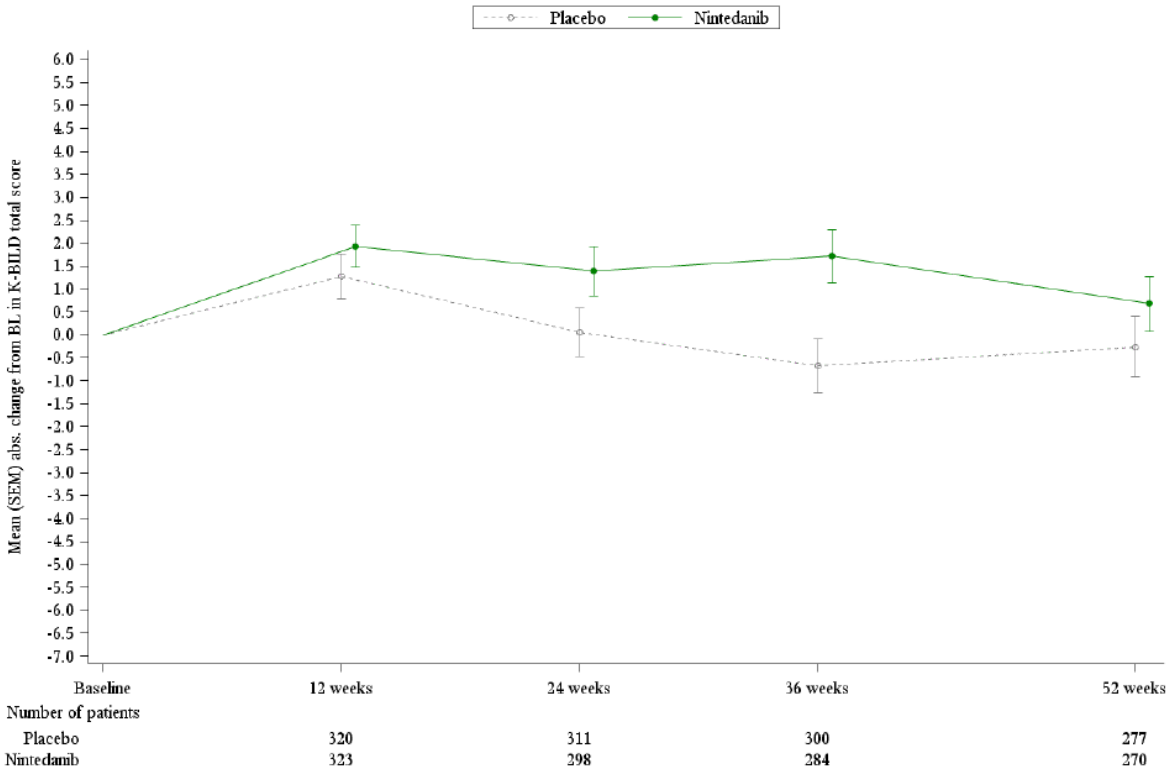
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten

Ein höherer Wert steht für eine bessere Lebensqualität.

K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Abbildung 17Abbildung 17 zeigt die Verlaufskurve für den Endpunkt *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD.



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

Abbildung 17: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation

Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte

Tabelle 4-40: Ergebnisse Anteil der Patienten mit einer *klinisch relevanten Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52

Studie INBUILD	**Nintedanib**	**Placebo**	**Behandlungsunterschied**
	N[a]	**N[a]**	**OR [95%-KI][b]**
Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte zu Woche 52			
MI	329	323	1,46 [1,04; 2,03]

Quellen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)

a: Anzahl Studienteilnehmer
b: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRTC-Muster. Ein OR größer eins zeigt eine höhere Chance an, das Ereignis unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo zu erfahren.

K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie);

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt *PF-IQOLS*

Beim Endpunkt *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* erfolgte in beiden Behandlungsgruppen ein marginaler Anstieg, der im Placebo-Arm etwas größer als im Nintedanib-Arm war. Im Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PF-IQOLS-Summenscores im Nintedanib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm.

Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores

Tabelle 4-41: Ergebnisse für *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52

Studie INBUILD	Behandlung	N[a]	Ausgangswert MW (SD)	Adj. Veränderung MW (SE)[b]	Behandlungs-unterschied[b] MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores					
zu Woche 52	Nintedanib	331	1,853 (0,729)	0,080 (0,040)	-0,118 [-0,229; -0,008] 0,0355 Hedges' g: -0,17 [-0,34; -0,01]
	Placebo	330	1,798 (0,729)	0,198 (0,039)	

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)
a: Anzahl Studienteilnehmer mit Erhebung zu Baseline
b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Ausgangswert, HRCT-Muster, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite und zufälligem Effekt für Patient.
Ein niedrigerer Wert steht für eine bessere Lebensqualität.
HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Werte im Studienverlauf für PF-IQOLS

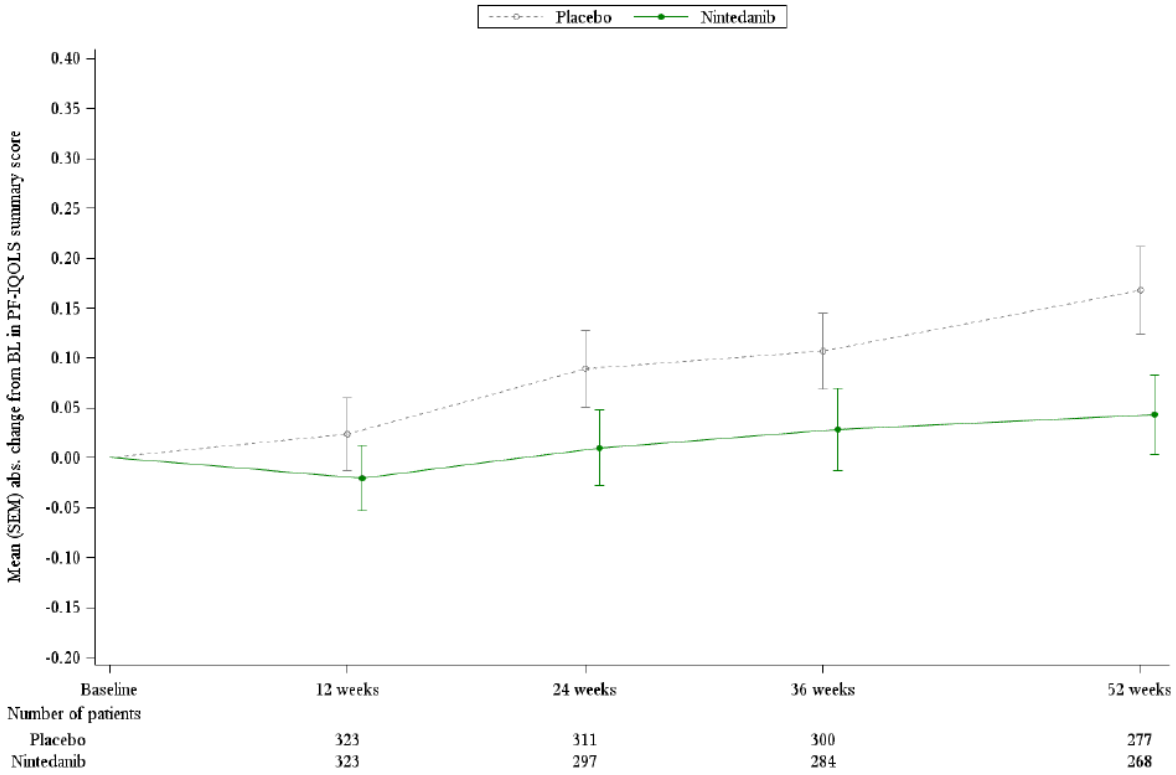
Tabelle 4-42: Werte im Studienverlauf für PF-IQOLS

Studie INBUILD	Nintedanib				Placebo			
	N[a]	MW (SD)	Median	Spann-weite	N[a]	MW (SD)	Median	Spann-weite
Werte im Studienverlauf für PF-IQOLS-Summenscore								
Ausgangswert	331	1,853 (0,729)	1,688	1,00 - 4,20	330	1,798 (0,729)	1,563	1,00 - 4,25
Woche 12	324	1,830 (0,749)	1,625	1,00 - 4,56	323	1,819 (0,749)	1,625	1,00 - 4,44
Woche 24	298	1,846 (0,729)	1,688	1,00 - 4,00	312	1,872 (0,804)	1,625	1,00 - 5,00
Woche 36	285	1,865 (0,778)	1,750	1,00 - 4,13	301	1,893 (0,794)	1,750	1,00 - 4,73

Studie INBUILD	Nintedanib				Placebo			
	Nª	MW (SD)	Median	Spann-weite	Nª	MW (SD)	Median	Spann-weite
Woche 52	269	1,868 (0,781)	1,667	1,00 - 4,69	277	1,934 (0,859)	1,688	1,00 - 5,00

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c)
a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten
Ein niedrigerer Wert steht für eine bessere Lebensqualität.
MW: Mittelwert; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Abbildung 18 zeigt die Verlaufskurve für den Endpunkt *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD.



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

Abbildung 18: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt *EQ-5D-5L VAS*

Beim Endpunkt *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* erfolgte im Nintedanib-Arm ein leichter Anstieg und im Placebo-Arm ein leichter Rückgang. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen fiel zwar zugunsten von Nintedanib aus, war jedoch nicht statistisch signifikant.

Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores

Tabelle 4-43: Ergebnisse für *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – zu Woche 52

Studie INBUILD	Behandlung	N[a]	Ausgangswert MW (SD)	Adj. Veränderung MW (SE)[b]	Behandlungs-unterschied[b] MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores					
zu Woche 52	Nintedanib	331	64,70 (20,04)	0,47 (0,97)	2,62 [-0,03; 5,28] 0,0530
	Placebo	330	62,92 (19,62)	-2,16 (0,95)	

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

a: Anzahl Studienteilnehmer mit Erhebung zu Baseline
b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Ausgangswert, HRCT-Muster, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite und zufälligem Effekt für Patient.

Ein höherer Wert steht für einen besseren Gesundheitszustand.

EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect 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 im Studienverlauf für EQ-5D-5L VAS

Tabelle 4-44: Werte im Studienverlauf für EQ-5D-5L VAS

Studie INBUILD	Nintedanib				Placebo			
	N[a]	MW (SD)	Median	Spann-weite	N[a]	MW (SD)	Median	Spann-weite
Werte im Studienverlauf für EQ-5D-5L VAS Score								
Ausgangswert	331	64,70 (20,04)	70,00	0 - 100	330	62,92 (19,62)	65,00	10 - 100
Woche 12	323	63,25 (20,18)	65,00	15 - 100	323	63,84 (19,63)	70,00	10 - 100
Woche 24	299	64,30 (19,90)	70,00	5 - 100	314	62,37 (19,88)	60,00	0 - 100
Woche 36	285	65,38 (19,91)	70,00	10 - 100	302	63,26 (20,50)	70,00	10 - 100
Woche 52	270	66,36 (18,85)	70,00	20 - 100	279	62,73 (20,50)	60,00	10 - 100

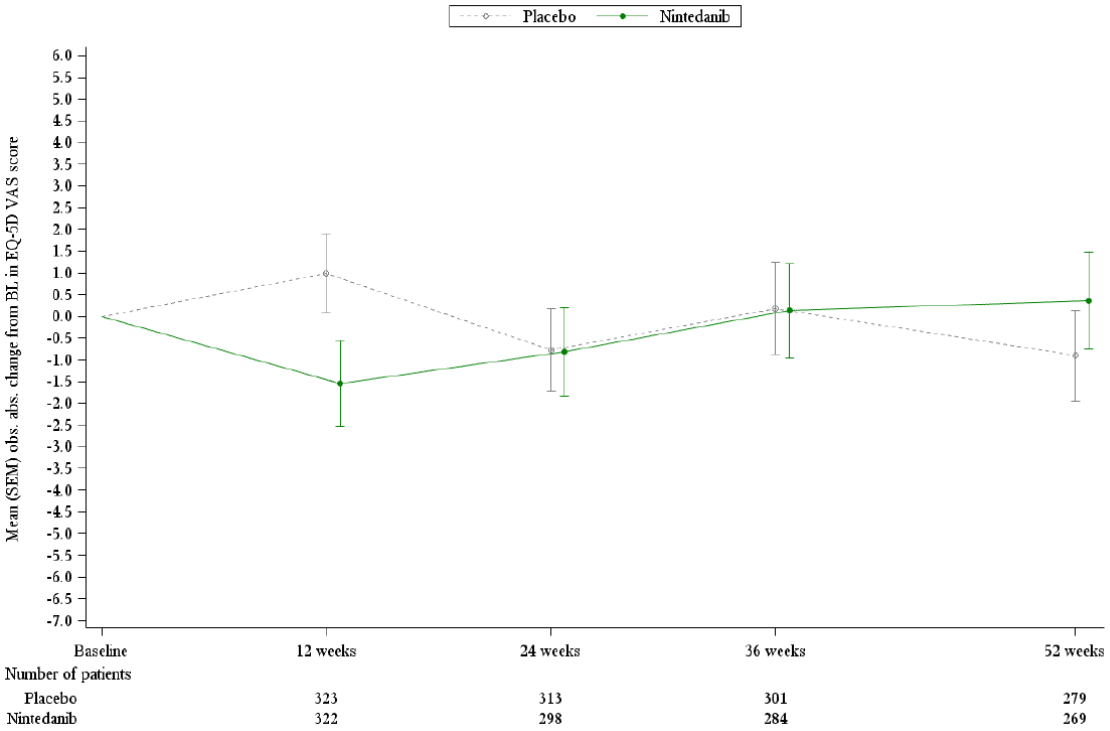
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)

a: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten

Ein höherer Wert steht für einen besseren Gesundheitszustand.

EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)

Abbildung 19 zeigt die Verlaufskurve für den Endpunkt *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD.



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

Abbildung 19: Verlaufskurve für Endpunkt *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* über 52 Wochen für die Studie INBUILD – Gesamtpopulation

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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie (INBUILD) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext

Den in Abschnitt 4.3.1.3.3 dargestellten Instrumenten zur Beurteilung der krankheitsspezifischen 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 objektiv erhoben werden. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

4.3.1.3.4.1 Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE)

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 *Gesamtrate UE*

Studie	Operationalisierung
INBUILD (1199.247)	Gesamtrate UE Definition: Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Vorkommnis (einschließlich einer Verschlechterung des bestehenden Krankheitszustandes) bei einem Studienteilnehmer, der die Studienmedikation erhielt. Dabei musste das Ereignis nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Ereignisse wurden registriert von Studienbeginn bis 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation.
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 4-46: 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
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	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 den Endpunkt *Gesamtrate UE* erfolgte verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

  Die Auswertung der INBUILD Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppen und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Auswertungszeitpunkt (Woche 52 bzw. Studienende) ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

  Die Auswertungskriterien für den Endpunkt waren 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 transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

  Abschließend ergibt sich für den Endpunkt *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.

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum Endpunkt *Gesamtrate UE*

Sowohl über den Zeitraum von 52 Wochen als auch über die Gesamtstudiendauer war der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE in der Studie INBUILD in beiden Behandlungsarmen sehr hoch, wobei über beide Zeiträume der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE im Nintedanib-Arm statistisch signifikant höher war als im Placebo-Arm.

Aus den in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnittsende) erläuterten Gründen wird zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt *Gesamtrate UE* die Auswertung über die Gesamtstudiendauer herangezogen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für *Gesamtrate UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INBUILD	**Nintedanib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**			**p-Wert[d]**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	
Gesamtrate UE								
52 Wochen	332	317 (95,5)	331	296 (89,4)	1,07 [1,02; 1,12]	2,50 [1,34; 4,67]	0,06 [0,02; 0,10]	0,003
Gesamt-studiendauer	332	326 (98,2)	331	308 (93,1)	1,06 [1,02; 1,09]	4,06 [1,63; 10,10]	0,05 [0,02; 0,08]	0,001

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

a: Anzahl Studienteilnehmer

b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis

c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins 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; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für die *Gesamtzahl UE* ohne Berücksichtigung von akuten Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INBUILD	**Nintedanib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**			**p-Wert[d]**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	
Gesamtrate UE ohne Berücksichtigung von akuten Exazerbationen (Sensitivitätsanalyse)								
52 Wochen	332	317 (95,5)	331	296 (89,4)	1,07 [1,02; 1,12]	2,50 [1,34; 4,67]	0,06 [0,02; 0,10]	0,003
Gesamt-studiendauer	332	326 (98,2)	331	308 (93,1)	1,06 [1,02; 1,09]	4,06 [1,63; 10,10]	0,05 [0,02; 0,08]	0,001

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

a: Anzahl Studienteilnehmer

b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis

c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins 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; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); 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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie (INBUILD) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse ist international standardisiert (International Conference on Harmonisation, 1996) und wird einheitlich dokumentiert. Somit kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.4.2 Endpunkt Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von *Gesamtrate SUE*

Studie	Operationalisierung
INBUILD (1199.247)	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 Einnahme der Studienmedikation.
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 4-50: 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**
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	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 den Endpunkt *Gesamtrate SUE* erfolgte verblindet

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

  Die Auswertung der INBUILD Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppen und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Auswertungszeitpunkt (Woche 52 bzw. Studienende) ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

  Die Auswertungskriterien für den Endpunkt waren 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 transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

  Abschließend ergibt sich für den Endpunkt *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 INBUILD ergab sich für den Endpunkt Gesamtrate SUE kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, weder über den Zeitraum von 52 Wochen noch über die Gesamtstudiendauer. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis war insbesondere über die Gesamtstudiendauer im Placebo-Arm höher als im Nintedanib-Arm.

Aus den in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnittsende) erläuterten Gründen wird zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt *Gesamtrate SUE* die Auswertung über die Gesamtstudiendauer herangezogen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für *Gesamtrate SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INBUILD	**Nintedanib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**			**p-Wert[d]**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	
Gesamtrate SUE								
52 Wochen	332	107 (32,2)	331	110 (33,2)	0,97 [0,78; 1,21]	0,96 [0,69; 1,32]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,783
Gesamt-studiendauer	332	147 (44,3)	331	164 (49,5)	0,89 [0,76; 1,05]	0,81 [0,60; 1,10]	-0,05 [-0,13; 0,02]	0,174

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

a: Anzahl Studienteilnehmer

b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis

c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins 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; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für die *Gesamtzahl SUE* ohne Berücksichtigung von akuten Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INBUILD	**Nintedanib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**			**p-Wert[d]**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	
Gesamtrate SUE ohne Berücksichtigung von akuten Exazerbationen (Sensitivitätsanalyse)								
52 Wochen	332	102 (30,7)	331	100 (30,2)	1,02 [0,81; 1,28]	1,02 [0,74; 1,43]	0,01 [-0,06; 0,08]	0,886
Gesamt-studiendauer	332	140 (42,2)	331	151 (45,6)	0,92 [0,78; 1,10]	0,87 [0,64; 1,18]	-0,03 [-0,11; 0,04]	0,371

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

a: Anzahl Studienteilnehmer

b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis

c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins 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; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SUE: Schwerwiegendes 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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie (INBUILD) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse ist international standardisiert (International Conference on Harmonisation, 1996) und wird einheitlich dokumentiert. Somit kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.4.3 Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führten

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten*

Studie	Operationalisierung
INBUILD (1199.247)	Definition: Jegliches berichtetes UE, das zum permanenten Absetzen der Studienmedikation führte (keine Re-Exposition in voller oder reduzierter Dosierung).
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 4-54: 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
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	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 den Endpunkt *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* erfolgte verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

  Die Auswertung der INBUILD Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppen und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Auswertungszeitpunkt (Woche 52 bzw. Studienende) ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

  Die Auswertungskriterien für den Endpunkt waren 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 transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

- Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

  Abschließend ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* 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 UE, die zum Therapieabbruch führten*

Sowohl über den Zeitraum von 52 Wochen als auch über die Gesamtstudiendauer war der Anteil an Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung dauerhaft abbrachen, in der Studie INBUILD im Nintedanib-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo-Arm.

Aus den in Abschnitt 4.2.5.2 (Abschnittsende) erläuterten Gründen wird zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten,* die Auswertung über die Gesamtstudiendauer herangezogen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INBUILD	**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								
52 Wochen	332	65 (19,6)	331	34 (10,3)	1,91 [1,30; 2,80]	2,13 [1,36; 3,32]	0,09 [0,04; 0,15]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	73 (22,0)	331	48 (14,5)	1,52 [1,09; 2,11]	1,66 [1,11; 2,48]	0,07 [0,02; 0,13]	0,013

Studie INBUILD	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, 2019c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)
a: Anzahl Studienteilnehmer
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis
c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins 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; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); UE: Unerwünschtes Ereignis

Die häufigsten *UE, die zum Therapieabbruch führten* (UE, aufgrund derer mindestens 10 Patienten [und mindestens 1% der Patienten] in einem Studienarm die Therapie abbrachen) werden in Tabelle 4-56 dargestellt. Sowohl über den Zeitraum von 52 Wochen als auch über die Gesamtstudiendauer waren im Nintedanib-Arm gastrointestinale unerwünschte Ereignisse, insbesondere Diarrhö, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Im Placebo-Arm waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, insbesondere Interstitielle Lungenerkrankung, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Die deskriptive Darstellung aller in der Studie aufgetretenen *UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT* ist in Anhang 4-G hinterlegt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die häufigsten *UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INBUILD	Nintedanib		Placebo	
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
52 Wochen	332	23 (6,9)	331	2 (0,6)
Gesamtstudiendauer	332	25 (7,5)	331	2 (0,6)
PT: Diarrhö				
52 Wochen	332	19 (5,7)	331	1 (0,3)
Gesamtstudiendauer	332	21 (6,3)	331	1 (0,3)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
52 Wochen	332	9 (2,7)	331	18 (5,4)
Gesamtstudiendauer	332	10 (3,0)	331	24 (7,3)
PT: Interstitielle Lungenerkrankung				
52 Wochen	332	2 (0,6)	331	10 (3,0)
Gesamtstudiendauer	332	3 (0,9)	331	12 (3,6)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen				
52 Wochen	332	10 (3,0)	331	1 (0,3)

Studie INBUILD	Nintedanib		Placebo	
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)
Gesamtstudiendauer	332	11 (3,3)	331	2 (0,6)

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c)
a: Anzahl Studienteilnehmer
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); PT nach MedDRA: Preferred Term nach MedDRA; 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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie (INBUILD) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse ist international standardisiert (International Conference on Harmonisation, 1996) und wird einheitlich dokumentiert. Somit kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.4.4 Endpunkte zu präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
INBUILD (1199.247)	**Präspezifizierte UE** ***AESI*** Definition: Als AESI wurden gastrointestinale Perforationen sowie Leberschädigung betrachtet. Leberschädigung war definiert als: • ALT und/oder AST ≥8x ULN • ALT und/oder AST ≥3x ULN und Gesamtbilirubin ≥2x ULN in derselben Blutprobe • ALT und/oder AST ≥3x ULN und unerklärter INR >1,5 in derselben Blutprobe • ALT und/oder AST ≥3x ULN und unerklärte Eosinophilie (>5%) in derselben Blutprobe • ALT und/oder AST ≥3x ULN und Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Dolenz im rechten Oberbauch, Fieber und/oder Ausschlag Ereignisse wurden registriert von Studienbeginn bis zum Studienende. Ausgewertet als AESI wurden nur die Ereignisse, die vom Prüfarzt als AESI erfasst wurden.

Safety Topics

Definition: Es wurden 43 präspezifizierte Safety Topics aus 10 übergeordneten Systemen betrachtet:

- System: Gastrointestinal
  - Diarrhö (MedDRA PT)
  - Übelkeit (MedDRA PT)
  - Erbrechen (MedDRA PT)
  - Abdominalschmerz (MedDRA HLT)
  - Pankreatitis (enge SMQ)
  - Gastrointestinale Perforation (enge SMQ)
- System: Metabolisch
  - Verminderter Appetit (MedDRA PT)
  - Gewichtsabnahme (PT starker Gewichtsverlust, Gewichtsverlust)
- System: Hepatobiliär
  - Arzneimittelbedingte Leberschädigung (MedDRA PT)
  - Leberfunktionsstörungen kombiniert, Subkategorien:
    - arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber, umfassende Suche – enge SMQ
    - Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome – umfassende SMQ
    - Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs – enge SMQ
    - Hepatitis, nicht-infektiös – enge SMQ
  - Leberversagen (enge SMQ)
- System: Leberwerte
  - Leberenzym erhöht (PT ALT abnorm, ALT erhöht, AST abnorm, AST erhöht, AP abnorm, AP erhöht, GGT abnorm, GGT erhöht, Leberenzym abnorm, Leberenzym erhöht, Leberfunktion abnorm, Hypertransaminasämie, Leberfunktionstest abnorm, Transaminasen abnorm, Transaminasen erhöht)
  - 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)
  - Hyperbilirubinämie (PT konjugiertes Bilirubin abnorm, konjugiertes Bilirubin erhöht, Blutbilirubin abnorm, Blutbilirubin erhöht, unkonjugiertes Blutbilirubin erhöht, Hyperbilirubinämie, Ikterus Index erhöht, Gelbsucht, hepatozelluläre Gelbsucht)
- System: Kardiovaskulär
  - Arterielle Thromboembolie (enge SMQ)
  - Venöse Thromboembolie (enge SMQ)
  - Pulmonale Embolie (MedDRA PT)
  - Tiefe Venenthrombose (MedDRA PT)
  - Myokardinfarkt (enge SMQ)
  - Hämorrhagischer und ischämischer Schlaganfall (enge SMQ)
  - Ischämischer Schlaganfall (enge SMQ)
  - Hämorrhagischer Schlaganfall (enge SMQ)
  - MACE, Subkategorien:
    - Alle (tödlich und nicht tödlich verlaufend) Ereignisse in der SMQ Myokardinfarkt (umfassende SMQ)
    - Alle (tödlich und nicht tödlich verlaufend) Schlaganfall-Ereignisse (Gruppe von MedDRA PT; siehe Anhang 4-G)
    - Tödlich verlaufende Ereignisse in der SOC Herzerkrankungen (Gruppe von MedDRA PT; siehe Anhang 4-G)
    - Tödlich verlaufende Ereignisse der SOC Gefäßerkrankungen – Gruppe von MedDRA PT (siehe Anhang 4-G)
    - Herztod, plötzlicher Tod, plötzlicher Herztod (MedDRA PT)
  - Herzversagen (enge SMQ)
  - QT-Verlängerung (enge SMQ)
  - Bluthochdruck (enge SMQ)

Studie	Operationalisierung

	- System: Blut
	  - Blutungen (enge SMQ)
	  - Thrombozytopenie (PT Immun-thrombozytopenische Purpura, Thrombozytenzahl vermindert, Thrombozytopenie)
	  - Hämatopoetische Thrombozytopenie (umfassende SMQ)
	  - Neutropenie (enge SMQ)
	- System: Renal
	  - Nierenversagen (enge SMQ)
	  - Proteinurie (enge SMQ)
	  - Glomerulonephritis, enge Definition (MedDRA HLT)
	- System: Psychiatrisch
	  - Depression (enge SMQ)
	  - Suizid (enge SMQ)
	- System: Kutan
	  - Pruritus (MedDRA PT)
	  - Hautausschlag (PT exfoliativer Ausschlag, heliotroper Ausschlag, mukokutaner Ausschlag, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, follikulärer Ausschlag, Ausschlag verallgemeinert, makulärer Ausschlag, makulo-papulärer Ausschlag, makulovesikulärer Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, neonataler Ausschlag, papulöser Ausschlag, papulosquamöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, pustulöser Ausschlag, rubelliformer Ausschlag, scarlatiniformer Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöse und flexurales Exanthem, Hautblutung an Gefäßzugang)
	  - Schwere Hautreaktionen (enge SMQ)
	- System: Respiratorische Infekte
	  - Infektion der oberen und NOS Atemwege (Gruppe von MedDRA PT, siehe Anhang 4-G)
	  - Infektion der unteren Atemwege (Gruppe von MedDRA PT, siehe Anhang 4-G)
	
	Diarrhö differenziert nach Schweregrad:
	- Diarrhö: CTCAE-Grad ≥3
	- Diarrhö: CTCAE-Grad <3
	
	UE nach SOC und PT
	Entsprechend den Anforderungen der Dossiervorlage wurden für die vorliegende Nutzenbewertung UE und SUE nach SOC und PT gemäß MedDRA (Version 22.0) 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.
	
	Ereignisse gemäß MedDRA (Version 22.0) wurden registriert von Studienbeginn bis 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation.

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; 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); NOS: Not Otherwise Specified (Nicht anderweitig spezifiziert); PT: Preferred Term nach MedDRA; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal (oberer Normgrenzwert)

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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für präspezifizierte 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							
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Safety Topics							
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Diarrhö differenziert nach Schweregrad							
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE nach SOC und PT							
INBUILD (1199.247)	52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Gesamt-studiendauer	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

AESI: Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse); ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber

  Die Datenerhebung für die Endpunkte zu präspezifizierten UE und UE nach SOC und PT erfolgte verblindet.

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

  Die Auswertung der INBUILD Studie erfolgte auf Basis des Treated Set, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das Treated Set schloss alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Auswertung erfolgte in der durch die Randomisierung zugeordneten Behandlungsgruppen und schloss alle verfügbaren Daten bis zum Auswertungszeitpunkt (Woche 52 bzw. Studienende) ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

  Präspezifizierte UE (AESI, Safety Topics, Diarrhö differenziert nach Schweregrad)

  Die Auswertungskriterien für alle Endpunkte zu präspezifizierten UE waren im Prüfplan a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und im Studienbericht transparent berichtet. Sowohl AESI als auch Safety Topics und die Erfassung des Ereignisses Diarrhö nach CTCAE-Grad waren präspezifiziert. Eine ergebnisgesteuerte Publikation kann daher ausgeschlossen werden.

  UE nach SOC und PT

  Entsprechend den Anforderungen der Dossiervorlage 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 ist transparent. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial liegen diesbezüglich nicht vor.

- 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 INBUILD wurden folgende unerwünschte Ereignisse präspezifiziert erfasst:

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) und Safety Topics

In der Studie INBUILD 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 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 INBUILD 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 INBUILD 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.

UE nach SOC und PT

Entsprechend den Anforderungen der Dossiervorlage wurden für die vorliegende Nutzenbewertung UE und SUE nach SOC und PT gemäß MedDRA (Version 22.0) 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 aus den Auswertungen zu präspezifizierten Konzepten sowie der Auswertungen nach SOC und PT dargestellt.

Vorgehensweise für die Darstellung:

In Tabelle 4-59 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 wurden, 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 zu dem entsprechenden Safety Topic dargestellt:

- SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*:
  - PT *Diarrhö, Übelkeit* und *Erbrechen*:
    Identisch als Safety Topic ausgewertet und dargestellt
  - PT *Abdominalschmerz* und *Schmerzen Oberbauch*:
    Auf Ebene des MedDRA HLT als Safety Topic umfassender ausgewertet und dargestellt
- 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 umfassender ausgewertet und dargestellt
  - PT und Safety Topics *ALT erhöht, AST erhöht, GGT erhöht* und *Alkalische Phosphatase im Blut erhöht*:
    Als Safety Topic Leberenzymerhöhung als Gruppe von MedDRA PT umfassender ausgewertet und dargestellt
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
  - PT *Appetit vermindert*:
    Identisch als Safety Topic ausgewertet und dargestellt
- SOC *Leber- und Gallenerkrankungen*:
  Gesamtergebnis für die SOC nicht dargestellt, da über das Safety Topic *Leberfunktionsstörungen kombiniert* umfassender abgebildet
  - PT und Safety Topic *Arzneimittelbedingter Leberschaden*:
    Bereits in Safety Topics *Leberfunktionsstörungen kombiniert* und *Leberversagen* enthalten
  - PT *Leberfunktion anomal*:
    Bereits in Safety Topics *Leberfunktionsstörungen kombiniert* und *Leberenzymerhöhung* enthalten

Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zu präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT

Die in der Studie INBUILD 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

sowie Hepatobiliär und Leberwerte und beinhalten für die Zeiträume 52 Wochen und die Gesamtstudiendauer Ereignisse wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Leberfunktionsstörungen, Leberenzymerhöhung und Leberversagen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). Die überwiegende Mehrzahl des UE Diarrhö weist einen CTCAE-Grad <3 (nicht-schwere Diarrhö) auf und etwa 90% der Patienten mit Diarrhö setzten die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus abzuleiten ist, dass sich das UE Diarrhö bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend den Empfehlungen des Prüfplans gut kontrollieren ließ.

In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums trat über 52 Wochen und über die Gesamtstudiendauer im Placebo-Arm eine erhöhte Rate des PT *Interstitielle Lungenerkrankung* sowohl als UE als auch als SUE im Vergleich zum Nintedanib-Arm auf. Dies ist als Hinweis auf einen positiven Behandlungseffekt von Nintedanib zu werten. In derselben SOC war die Rate des PT *Akute respiratorische Insuffizienz* als UE und SUE über 52 Wochen im Nintedanib-Arm höher als im Placebo-Arm. Über die Gesamtstudiendauer war kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zu verzeichnen.

Statistisch signifikante Nachteile für Nintedanib ergaben sich über die Gesamtstudiendauer für das Safety Topic *Nierenversagen* (SUE, Gesamtstudiendauer) und den PT *Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* (UE, Gesamtstudiendauer). Das UE *Nierenversagen* wird in der aktuellen Fachinformation beschrieben (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a). Das UE *Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems* ist hingegen keine bekannte Nebenwirkung und eine biologische Ursache hierzu ist nicht bekannt.

Statistisch signifikante Vorteile für Nintedanib ergaben sich für den PT *Hyperglykämie* (UE, Gesamtstudiendauer), das Safety Topic *Infektion der unteren Atemwege* (UE, Gesamtstudiendauer) und die SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* (UE, 52 Wochen und Gesamtstudiendauer). Bei letzterer ist zu berücksichtigen, dass eine Imbalance im PT *benigne Prostatahyperplasie* vorlag mit einer leicht höheren Häufigkeit im Placebo-Arm, die biologisch nicht erklärbar ist und am ehesten einen Zufallsbefund darstellt.

Tabelle 4-59: Statistisch signifikante Ergebnisse für präspezifizierte UE-Konzepte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INBUILD	**Nintedanib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**			**p-Wert[d]**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	
System: Gastrointestinal und metabolisch								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE)								
52 Wochen	332	268 (80,7)	331	149 (45,0)	1,79 [1,57; 2,04]	5,11 [3,61; 7,25]	0,36 [0,29; 0,43]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	279 (84,0)	331	164 (49,5)	1,70 [1,51; 1,91]	5,36 [3,72; 7,72]	0,34 [0,28; 0,41]	<0,001
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE)								

Studie INBUILD	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Gesamt-studiendauer	332	15 (4,5)	331	6 (1,8)	2,49 [0,98; 6,35]	2,56 [0,98; 6,69]	0,03 [0,00; 0,05]	0,047
Safety Topic: Diarrhö (MedDRA PT) (UE)								
52 Wochen	332	222 (66,9)	331	79 (23,9)	2,80 [2,28; 3,45]	6,44 [4,58; 9,05]	0,43 [0,36; 0,50]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	240 (72,3)	331	85 (25,7)	2,82 [2,32; 3,42]	7,55 [5,35; 10,65]	0,47 [0,40; 0,53]	<0,001
Diarrhö (MedDRA PT) CTCAE-Grad ≥3								
52 Wochen	332	26 (7,8)	331	5 (1,5)	5,18 [2,02; 13,34]	5,54 [2,10; 14,61]	0,06 [0,03; 0,09]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	33 (9,9)	331	6 (1,8)	5,48 [2,33; 12,91]	5,98 [2,47; 14,47]	0,08 [0,05; 0,12]	<0,001
Diarrhö (MedDRA PT) CTCAE-Grad <3								
52 Wochen	332	196 (59,0)	331	74 (22,4)	2,64 [2,12; 3,29]	5,01 [3,57; 7,02]	0,37 [0,30; 0,44]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	207 (62,3)	331	79 (23,9)	2,61 [2,12; 3,22]	5,28 [3,77; 7,39]	0,38 [0,32; 0,45]	<0,001
Safety Topic: Übelkeit (MedDRA PT) (UE)								
52 Wochen	332	96 (28,9)	331	31 (9,4)	3,09 [2,12; 4,49]	3,94 [2,54; 6,11]	0,20 [0,14; 0,25]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	100 (30,1)	331	33 (10,0)	3,02 [2,10; 4,34]	3,89 [2,53; 5,98]	0,20 [0,14; 0,26]	<0,001
Safety Topic: Erbrechen (MedDRA PT) (UE)								
52 Wochen	332	61 (18,4)	331	17 (5,1)	3,58 [2,14; 5,99]	4,16 [2,37; 7,29]	0,13 [0,08; 0,18]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	64 (19,3)	331	16 (4,8)[e]	3,99 [2,36; 6,75]	4,70 [2,65; 8,33]	0,14 [0,10; 0,19]	<0,001
Safety Topic: Abdominalschmerz (MedDRA HLT) (UE)								
52 Wochen	332	60 (18,1)	331	16 (4,8)	3,74 [2,20; 6,35]	4,34 [2,44; 7,72]	0,13 [0,08; 0,18]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	62 (18,7)	331	19 (5,7)	3,25 [1,99; 5,32]	3,77 [2,20; 6,47]	0,13 [0,08; 0,18]	<0,001
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UE)								
52 Wochen	332	69 (20,8)	331	38 (11,5)	1,81 [1,26; 2,61]	2,02 [1,32; 3,11]	0,09 [0,04; 0,15]	0,001
Gesamt-studiendauer	332	81 (24,4)	331	58 (17,5)	1,39 [1,03; 1,88]	1,52 [1,04; 2,22]	0,07 [0,01; 0,13]	0,030

Studie INBUILD	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Safety Topic: Verminderter Appetit (MedDRA PT) (UE)								
52 Wochen	332	48 (14,5)	331	17 (5,1)	2,82 [1,65; 4,79]	3,12 [1,75; 5,55]	0,09 [0,05; 0,14]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	54 (16,3)	331	23 (6,9)	2,34 [1,47; 3,72]	2,60 [1,56; 4,35]	0,09 [0,04; 0,14]	<0,001
Safety Topic: Gewichtsabnahme (Gruppe von MedDRA PT) (UE)								
52 Wochen	332	43 (13,0)	331	11 (3,3)	3,90 [2,05; 7,42]	4,33 [2,19; 8,55]	0,10 [0,06; 0,14]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	50 (15,1)	331	18 (5,4)	2,77 [1,65; 4,64]	3,08 [1,76; 5,41]	0,10 [0,05; 0,14]	<0,001
PT: Hyperglykämie (UE)								
Gesamt-studiendauer	332	2 (0,6)	331	11 (3,3)	0,18 [0,04; 0,81]	0,18 [0,04; 0,80]	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,012
Systeme: Hepatobiliär und Leberwerte								
Safety Topic: Leberfunktionsstörungen kombiniert (Gruppe von MedDRA SMQ) (UE)								
52 Wochen	332	91 (27,4)	331	25 (7,6)	3,63 [2,40; 5,50]	4,62 [2,88; 7,42]	0,20 [0,14; 0,25]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	100 (30,1)	331	28 (8,5)	3,56 [2,41; 5,26]	4,66 [2,97; 7,33]	0,22 [0,16; 0,27]	<0,001
Safety Topic: Leberfunktionsstörungen kombiniert (Gruppe von MedDRA SMQ) (SUE)								
52 Wochen	332	14 (4,2)	331	4 (1,2)	3,49 [1,16; 10,49]	3,60 [1,17; 11,05]	0,03 [0,01; 0,05]	0,017
Gesamt-studiendauer	332	15 (4,5)	331	5 (1,5)	2,99 [1,10; 8,14]	3,09 [1,11; 8,59]	0,03 [0,00; 0,06]	0,024
Safety Topic: Leberenzymerhöhung (Gruppe von MedDRA PT) (UE)								
52 Wochen	332	75 (22,6)	331	19 (5,7)	3,94 [2,44; 6,36]	4,79 [2,82; 8,14]	0,17 [0,12; 0,22]	<0,001
Gesamt-studiendauer	332	82 (24,7)	331	21 (6,3)	3,89 [2,47; 6,13]	4,84 [2,91; 8,04]	0,18 [0,13; 0,24]	<0,001
Safety Topic: Leberversagen (enge SMQ) (UE)								
52 Wochen	332	17 (5,1)	331	4 (1,2)	4,24 [1,44; 12,46]	4,41 [1,47; 13,26]	0,04 [0,01; 0,07]	0,004
Gesamt-studiendauer	332	18 (5,4)	331	5 (1,5)	3,59 [1,35; 9,55]	3,74 [1,37; 10,19]	0,04 [0,01; 0,07]	0,006
Safety Topic: Leberversagen (enge SMQ) (SUE)								
52 Wochen	332	10 (3,0)	331	2 (0,6)	4,98 [1,10; 22,58]	5,11 [1,11; 23,50]	0,02 [0,00; 0,04]	0,020
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE)								

Studie INBUILD	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Gesamt-studiendauer	332	154 (46,4)	331	181 (54,7)	0,85 [0,73; 0,99]	0,72 [0,53; 0,97]	-0,08 [-0,16; -0,01]	0,033
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)								
52 Wochen	332	44 (13,3)	331	64 (19,3)	0,69 [0,48; 0,97]	0,64 [0,42; 0,97]	-0,06 [-0,12; 0,00]	0,034
Gesamt-studiendauer	332	65 (19,6)	331	93 (28,1)	0,70 [0,53; 0,92]	0,62 [0,43; 0,89]	-0,09 [-0,15; -0,02]	0,010
PT: Akute respiratorische Insuffizienz (UE und SUE)								
52 Wochen	332	10 (3,0)	331	2 (0,6)	4,98 [1,10; 22,58]	5,11 [1,11; 23,50]	0,02 [0,00; 0,04]	0,020
PT: Interstitielle Lungenerkrankung (UE)								
52 Wochen	332	16 (4,8)	331	39 (11,8)	0,41 [0,23; 0,72]	0,38 [0,21; 0,69]	-0,07 [-0,11; -0,03]	0,001
Gesamt-studiendauer	332	28 (8,4)	331	56 (16,9)	0,50 [0,33; 0,76]	0,45 [0,28; 0,73]	-0,08 [-0,14; -0,03]	0,001
PT: Interstitielle Lungenerkrankung (SUE)								
Woche 52	332	11 (3,3)	331	31 (9,4)	0,35 [0,18; 0,69]	0,33 [0,16; 0,67]	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,001
Gesamt-studiendauer	332	19 (5,7)	331	45 (13,6)	0,42 [0,25; 0,70]	0,39 [0,22; 0,68]	-0,08 [-0,12; -0,03]	<0,001
System: Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Safety Topic: Infektion der unteren Atemwege (UE)								
Gesamt-studiendauer	332	88 (26,5)	331	112 (33,8)	0,78 [0,62; 0,99]	0,71 [0,51; 0,98]	-0,07 [-0,14; 0,00]	0,040
System: Niere								
Safety Topic: Nierenversagen (SUE)								
Gesamt-studiendauer	332	4 (1,2)	331	0	n.b.	n.b.	0,01 [0,00; 0,02]	0,045
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (UE)								
52 Wochen	332	3 (0,9)	331	10 (3,0)	0,30 [0,08; 1,08]	0,29 [0,08; 1,07]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,049
Gesamt-studiendauer	332	3 (0,9)	331	13 (3,9)	0,23 [0,07; 0,80]	0,22 [0,06; 0,79]	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,011
System: Skelettmuskulatur und Knochen								
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (UE)								
Gesamt-studiendauer	332	12 (3,6)	331	4 (1,2)	2,99 [0,97; 9,18]	3,07 [0,98; 9,61]	0,02 [0,00; 0,05]	0,044

Studie INBUILD	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			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, 2019c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c) In Tabelle 4-59 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 Studienteilnehmer b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins 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: Die Prüfärzte konnten nach Woche 52 über die Gesamtstudiendauer retrospektive Änderungen vornehmen. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 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.

Da für dieses Anwendungsgebiet nur eine relevante Studie (INBUILD) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung der UE ist international standardisiert (International Conference on Harmonisation, 1996) und wird einheitlich dokumentiert. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Endpunkte zu präspezifizierten UE (*AESI*, *Safety Topics* und *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 4-60: Matrix der dargestellten Subgruppenanalysen

Dimension Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Baseline FVC (% des Sollwertes)	Zugrundeliegende ILD-Diagnose	Körpergewicht	DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung	DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung	Einnahme von Methotrexat	UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme
Mortalität										
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Jährliche FVC-Abnahme	●	●	○	●	●	○	○	○	○	○
Absolute FVC-Abnahme um >5%/>10%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität										
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des L-PF-Gesamtscores	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des L-PF-Husten-Scores	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des L-PF-Impact-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Dimension Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Baseline FVC (% des Sollwertes)	Zugrundeliegende ILD-Diagnose	Körpergewicht	DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung	DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung	Einnahme von Methotrexat	UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme
Gesamtscores										
Gesundheitsbezogene Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand										
Veränderung des K-BILD-Gesamtscores	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse										
Gesamtrate UE	●[a]	●[a]	○	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	○
Gesamtrate SUE	●[a]	●[a]	○	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	○
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	●[a]	●[a]	○	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	○
UE nach SOC und PT[b]	●[a]	●[a]	○	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	○
SUE nach SOC und PT[b]	●[a]	●[a]	○	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	○
Safety Topics (als UE je Safety Topic)	●[a]	●[a]	○	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	○
Safety Topics (als SUE je Safety Topic)	●[a]	●[a]	○	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	●[a]	○
Diarrhö nach Schweregrad (CTCAE-Grad ≥3; <3)[c]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

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.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UIP: Usual Interstitial Pneumonia; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-61 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 4-61: 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.						

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.

Basis der Subgruppenbetrachtungen ist die INBUILD Studie. Die verwendete Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Tabelle 4-62 zeigt nochmals die untersuchten Subgruppenmerkmale.

Tabelle 4-62: Subgruppenmerkmale, die als potenzielle Effektmodifikatoren untersucht wurden

Subgruppemerkmal	Subgruppenkategorien
Alter	<65 Jahre; ≥65 Jahre
Geschlecht	männlich; weiblich
Region	Europa; Kanada und USA; Asien; Rest der Welt
Baseline FVC (% des Sollwertes)	≤70%; >70%
Zugrundeliegende ILD-Diagnose	allergische Alveolitis; nicht spezifische interstitielle Pneumonie; nicht klassifizierbare interstitielle Pneumonie; autoimmun ILD; andere ILD
Körpergewicht	≤65 kg; >65 kg
DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung	ja; nein
DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung	ja; nein
Einnahme von Methotrexat	ja; nein
UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme	ja; nein
DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); UIP: Usual Interstitial Pneumonia; 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 4-63 (Mortalität), Tabelle 4-65 (Morbidität), Tabelle 4-69 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität), Tabelle 4-71 (UE), Tabelle 4-78 (UE nach SOC und PT), Tabelle 4-80 (SUE nach SOC und PT), Tabelle 4-73 (UE je Safety Topic), Tabelle 4-75 (SUE je Safety Topic) und Tabelle 4-76 (Diarrhö nach Schweregrad) 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.

Da für das neue Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD nur eine relevante Studie (INBUILD) identifiziert wurde, kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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.

4.3.1.3.5.1 Mortalität

In Tabelle 4-63 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zu Mortalität der Studie INBUILD dargestellt. Interaktions-p-Werte <0,05 werden durch kursive fettgedruckte Schrift hervorgehoben.

Tabelle 4-63: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Endpunkte zu Mortalität

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache										
52 Wochen	0,8396	0,4497	0,9735	0,5953	0,8457	0,4356	0,9886	0,7726	0,9860	0,0865
Gesamt-studiendauer	0,8211	0,2242	0,1987	0,4597	0,9769	***0,0169***	0,1499	0,7186	0,3612	0,1994
Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod										
52 Wochen	0,1293	0,5065	0,9843	0,6127	-[a]	0,6518	0,9904	0,6462	0,9896	0,3786
Gesamt-studiendauer	0,2464	0,1214	0,3260	0,8943	0,9429	***0,0240***	0,9847	0,3865	0,9814	0,8460
Jährliche FVC-Abnahme										
52 Wochen	0,5123	0,0553	0,7110	0,3695	0,4139	0,4983	0,9439	0,9637	0,6791	0,2268
Gesamt-studiendauer	0,5708	0,0793	0,9208	0,7209	0,5053	0,4771	0,7777	0,4282	0,7259	0,2323
Absolute FVC-Abnahme um >5% (% des Sollwertes)										
Woche 52: NRI	0,3757	0,2633	0,3993	0,9125	0,2019	0,5505	0,6673	0,5937	0,7002	0,5088
Woche 52: MI	0,6308	0,2857	0,7014	0,8211	0,4293	0,4106	0,6752	0,7002	0,9837	0,5714
Absolute FVC-Abnahme um >10% (% des Sollwertes)										
Woche 52: NRI	0,5881	0,4820	0,4888	0,3074	0,9675	0,7864	0,5178	0,5773	0,2346	0,4636
Woche 52: MI	0,3514	0,5108	0,8113	0,2775	0,9827	0,5153	0,6724	0,9145	n.b.	0,6595

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5% (% des Sollwertes)										
52 Wochen	0,0599	0,8239	0,6851	0,1431	0,8561	0,2230	0,8730	0,8066	0,9551	0,7225
Gesamt-studiendauer	0,0911	0,6000	0,4780	0,0534	0,9180	0,1230	0,9558	0,7349	0,7568	0,5241
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥10% (% des Sollwertes)										
52 Wochen	0,5005	0,6386	0,5077	0,1314	0,7161	0,2980	0,5844	0,6847	0,8838	0,8104
Gesamt-studiendauer	0,4494	0,4039	0,5364	0,5076	0,8164	0,2266	0,5495	0,6488	0,9722	0,4267

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)
a: p-Wert wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht berechnet.
DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); NRI: Non-Responder Imputation; MI: Multiple Imputation; n.b.: Nicht berechenbar; UIP: Usual Interstitial Pneumonia

Für die Endpunkte zur Mortalität werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-64 dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* und *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	**Nintedanib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**HR [95%-KI]**
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache					
Körpergewicht					p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0169
Gesamtstudiendauer					
≤65 kg	91	5 (5,5)	89	17 (19,1)	0,28 [0,10; 0,76]
>65 kg	241	31 (12,9)	242	28 (11,6)	1,10 [0,66; 1,83]

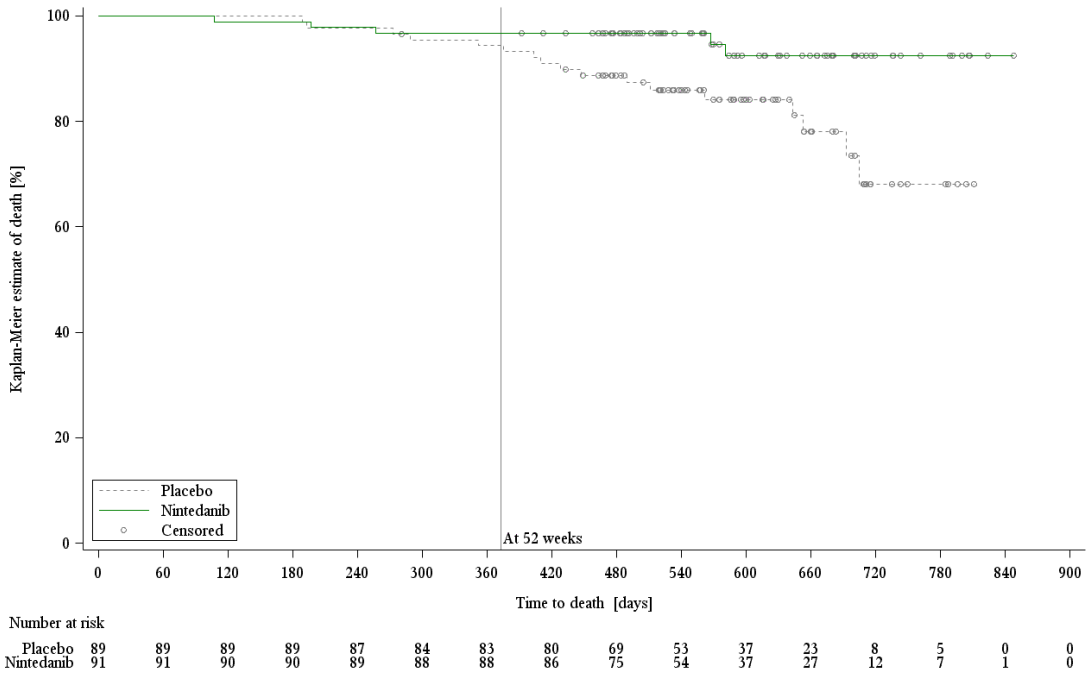
Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	HR [95%-KI]
Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod					
Körpergewicht					p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0240
Gesamtstudiendauer					
≤65 kg	91	4 (4,4)	89	15 (16,9)	0,25 [0,08; 0,77]
>65 kg	241	17 (7,1)	242	15 (6,2)	1,13 [0,56; 2,26]

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer in der Subgruppe
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe
c: HR [95%-KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach HRCT-Muster.
d: p-Wert berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung×Subgruppe als Kovariablen, stratifiziert nach HRCT-Muster.

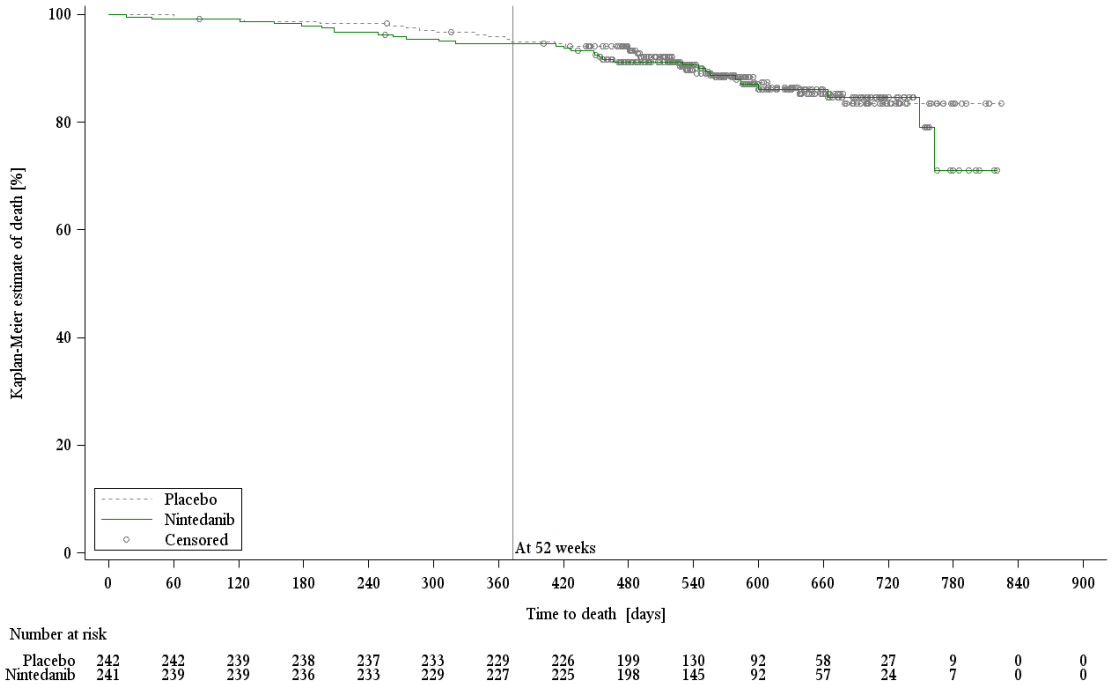
HR: Hazard Ratio; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie);

Abbildung 20 und Abbildung 21 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* der Subgruppe Körpergewicht über die Gesamtstudiendauer für die Studie INBUILD. Abbildung 22 und Abbildung 23 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit zum respiratorisch bedingten Tod* der Subgruppe Körpergewicht über die Gesamtstudiendauer.



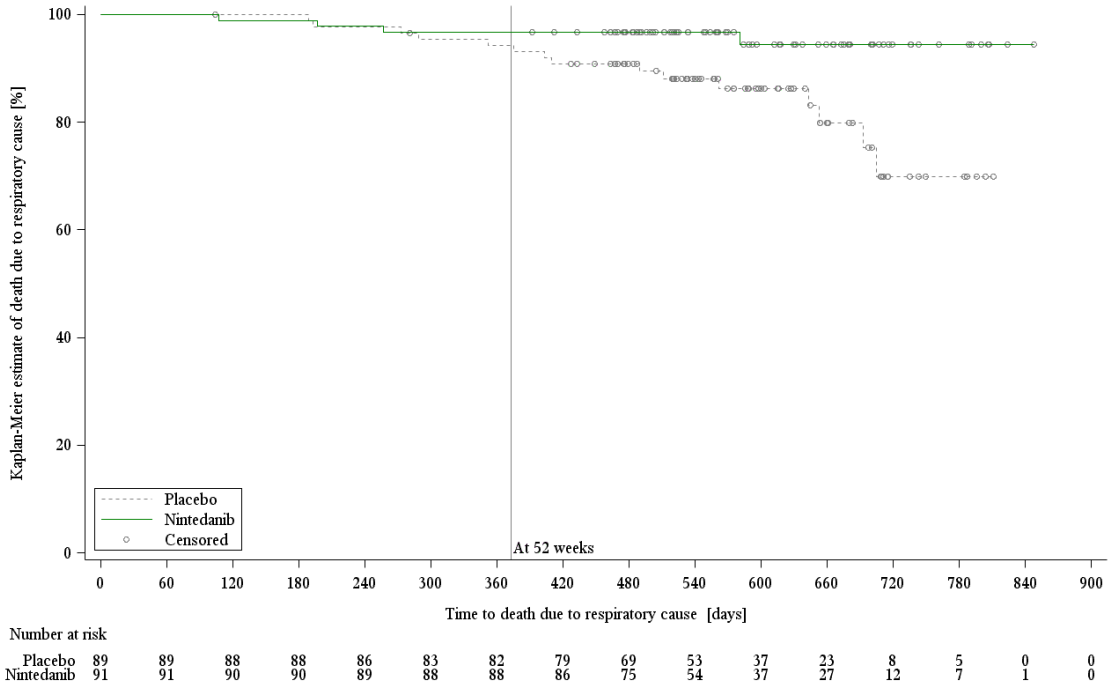
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: ≤65 kg



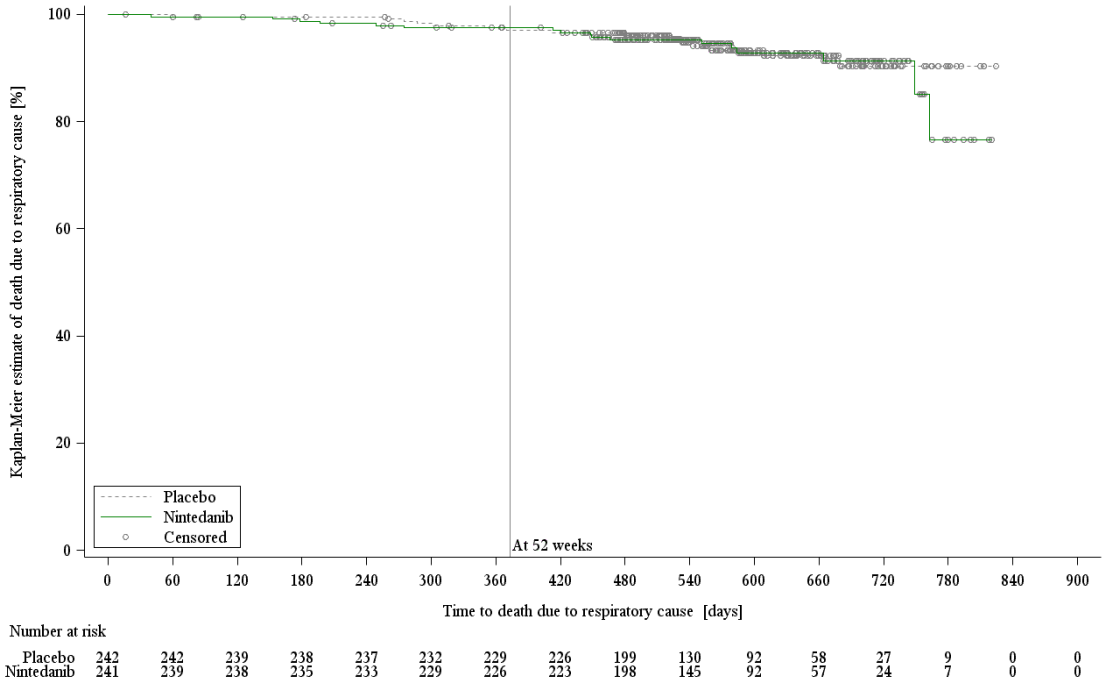
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit zum Tod, unabhängig von der Ursache* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: >65 kg



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

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit zum respiratorisch bedingten Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: ≤65 kg



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

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: ≤65 kg

4.3.1.3.5.2 Morbidität

In Tabelle 4-65 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität der Studie INBUILD dargestellt.

Tabelle 4-65: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod										
52 Wochen	0,8902	0,7311	0,5808	0,8455	0,9534	0,3848	0,7579	0,5750	0,9009	0,2848
Gesamt-studiendauer	0,4116	0,1999	0,0629	0,7834	0,9112	***0,0240***	0,4280	0,9315	0,8991	0,4501

Studie INBUILD	Merkmal									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod										
52 Wochen	0,7125	0,9920	0,5728	0,3769	0,2331	0,5233	0,1721	0,1442	***0,0459***	0,2792
Gesamt-studiendauer	0,8785	0,8756	0,8270	0,6058	0,4871	0,3742	0,4526	0,5785	0,2046	0,7669
Veränderung des L-PF-Gesamtscores										
zu Woche 52	0,2017	0,2739	0,5737	0,9810	0,5013	0,3039	0,5011	0,1661	0,0591	0,7125
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores										
zu Woche 52	0,0740	0,9740	0,3846	0,2548	0,5188	0,3201	0,3291	0,1537	***0,0391***	0,8667
Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores										
zu Woche 52	0,0767	0,4428	0,7188	0,3054	0,2016	0,6704	0,3784	0,1817	0,0744	0,6111
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte										
zu Woche 52	0,0695	0,2402	0,7212	***0,0358***	0,7484	0,7641	0,3055	0,1863	0,1153	0,5580
Veränderung des L-PF-Husten-Scores										
zu Woche 52	0,2385	0,8002	0,2842	0,4001	0,6340	0,1234	0,6970	0,4702	0,3168	0,4022
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte										
zu Woche 52	***0,0340***	0,3787	0,1050	0,6329	0,8307	0,4987	0,7626	0,5572	0,7033	0,7175
Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores										
zu Woche 52	0,2703	0,6586	0,0598	0,6718	0,8632	0,6541	0,3370	0,2524	0,1317	0,0971
Veränderung des L-PF-Impact-Scores										
zu Woche 52	0,5813	0,1378	0,3999	0,5067	0,3227	0,3007	0,2641	0,0818	***0,0151***	0,9734

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

DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; UIP: Usual Interstitial Pneumonia

Für die Endpunkte zur Morbidität werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-66, Tabelle 4-67 und Tabelle 4-68 dargestellt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* und *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

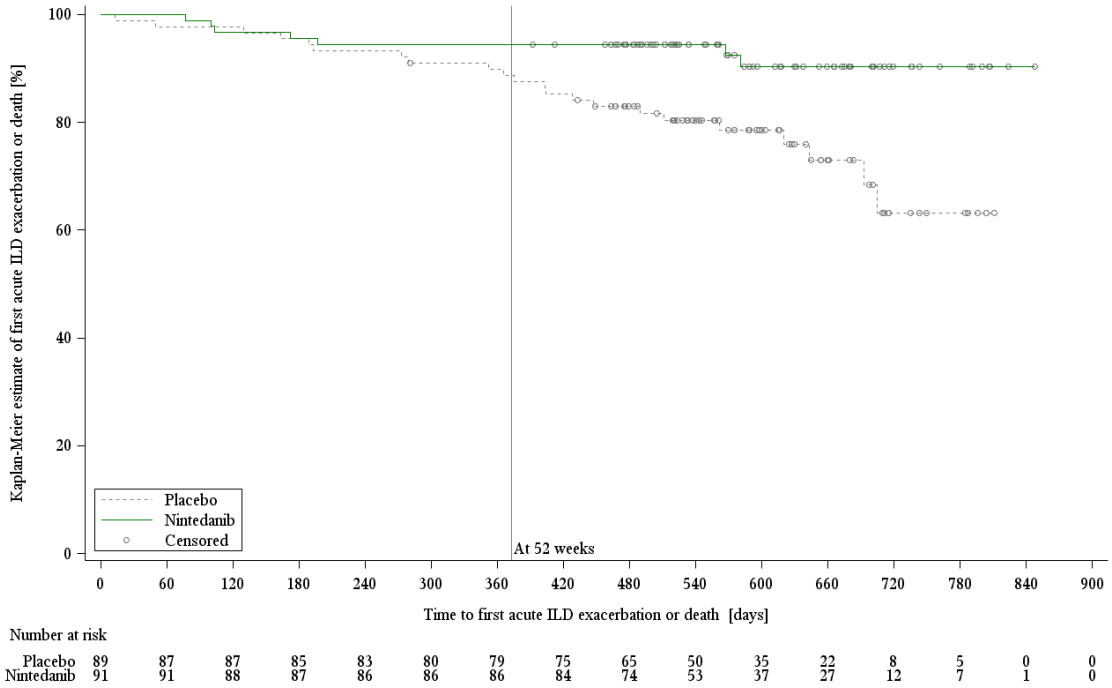
Ausprägung	**Nintedanib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**HR [95%-KI]**
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod					
Körpergewicht					p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0240
Gesamtstudiendauer					
≤65 kg	91	7 (7,7)	89	22 (24,7)	0,29 [0,13; 0,69]
>65 kg	241	39 (16,2)	242	43 (17,8)	0,88 [0,57; 1,35]
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod					
Einnahme von Methotrexat					p-Wert des Interaktionstests[d]=0,0459
52 Wochen					
ja	6	4 (66,7)	13	3 (23,1)	2,71 [0,60; 12,19]
nein	326	81 (24,8)	318	88 (27,7)	0,89 [0,66; 1,21]

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer in der Subgruppe
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe
c: HR [95%-KI] berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach HRCT-Muster.
d: p-Wert berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung×Subgruppe als Kovariablen, stratifiziert nach HRCT-Muster.

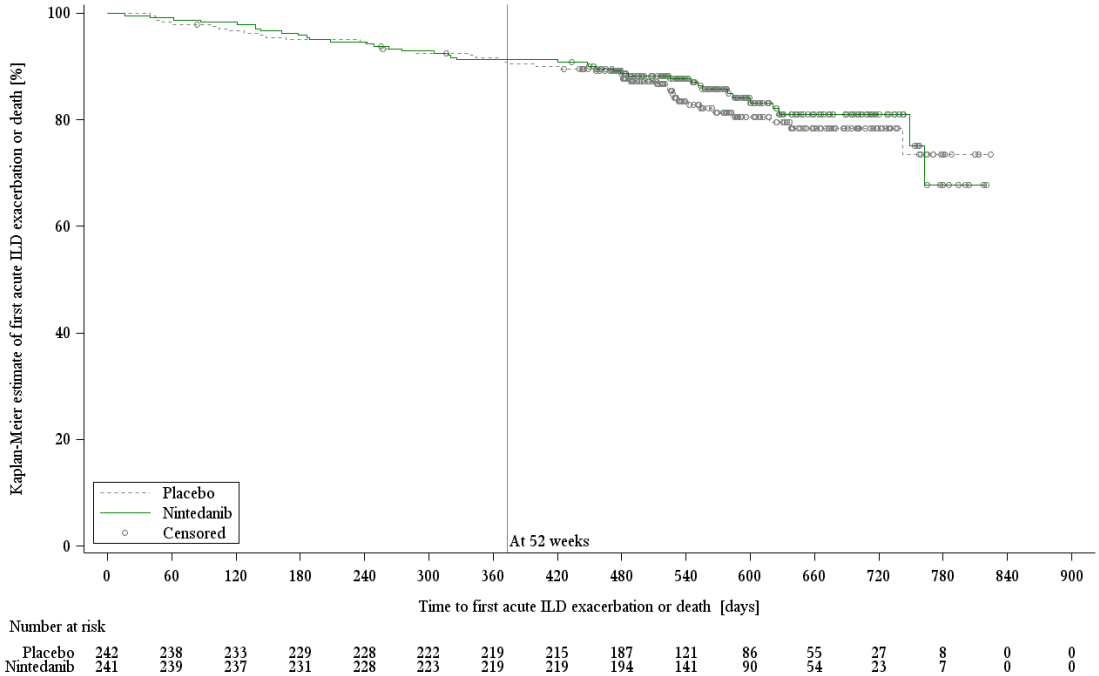
HR: Hazard Ratio; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abbildung 24 und Abbildung 25 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* der Subgruppe Körpergewicht über die Gesamtstudiendauer für die Studie INBUILD. Abbildung 26 und Abbildung 27 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* der Subgruppe Einnahme von Methotrexat über 52 Wochen.



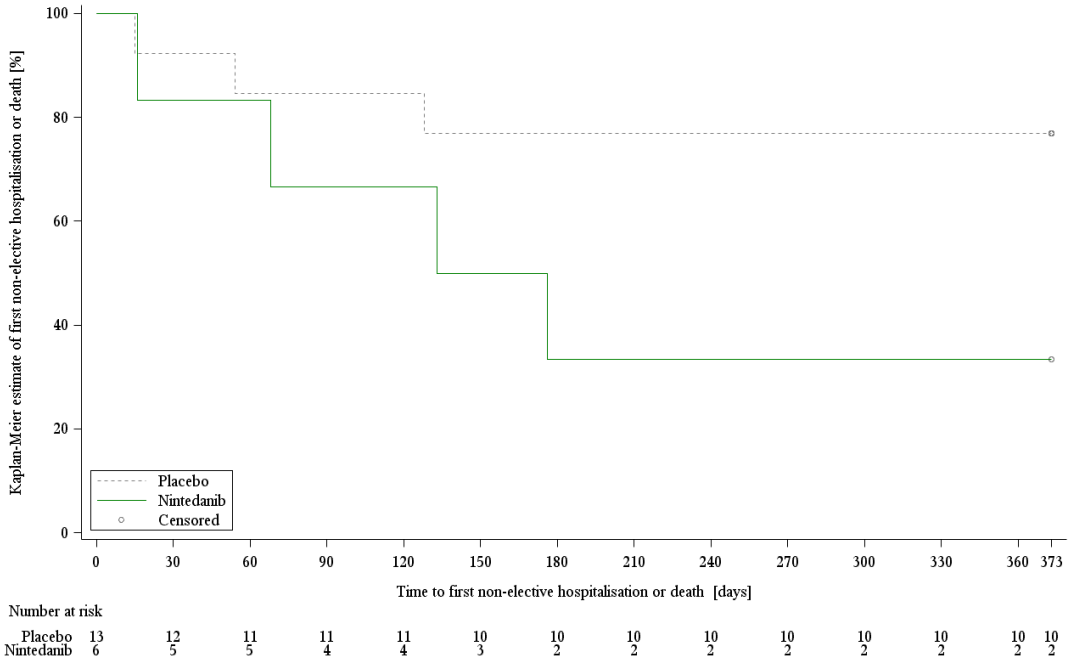
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: ≤65 kg



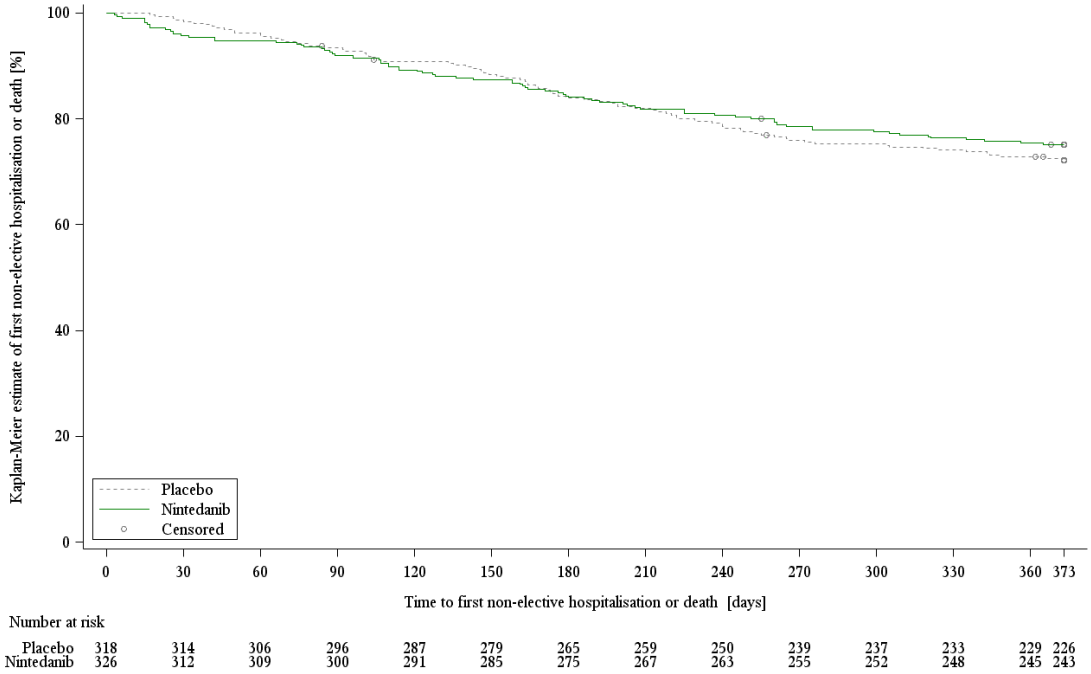
Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c)

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* über die Gesamtstudiendauer der Studie INBUILD – Körpergewicht: >65 kg



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

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* über 52 Wochen der Studie INBUILD – Einnahme von Methotrexat: ja



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

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod* über 52 Wochen der Studie INBUILD – Einnahme von Methotrexat: nein

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores* und *Veränderung des L-PF-Impact-Scores* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus-prägung	**Behandlung**	**N[a]**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SE)[b]**	**Behandlungs-unterschied[b]**
					MWD [95%-KI]
Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores					
Einnahme von Methotrexat					p-Wert des Interaktionstest[b]=0,0391
zu Woche 52					
ja	Nintedanib	5	35,45 (10,48)	12,96 (5,62)	10,38 [-2,71; 23,46]
	Placebo	12	38,67 (11,02)	2,58 (3,58)	
nein	Nintedanib	324	37,85 (13,48)	0,16 (0,70)	-3,55 [-5,49; -1,61]
	Placebo	311	37,41 (14,30)	3,71 (0,70)	
Veränderung des L-PF-Impact-Scores					
Einnahme von Methotrexat					p-Wert des Interaktionstest[b]=0,0151
zu Woche 52					
ja	Nintedanib	6	43,91 (15,83)	13,34 (6,26)	13,97 [-1,06; 29,01]
	Placebo	12	43,50 (20,15)	-0,63 (4,42)	
nein	Nintedanib	326	45,87 (17,75)	-0,96 (0,86)	-4,91 [-7,29; -2,53]
	Placebo	316	45,47 (17,80)	3,95 (0,86)	

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer in der Subgruppe
b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Ausgangswert, HRCT-Muster, Visite, Behandlung×Visite, Behandlung×Subgruppe sowie Behandlung×Visite×Subgruppe und zufälligem Effekt für Patient.

Ein höherer Wert steht für eine stärkere Beeinträchtigung.

HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MMRM: Mixed Effect Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler)

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte* und *Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	**Nintedanib**	**Placebo**	**Behandlungseffekt Nintedanib vs. Placebo**
	N[a]	**N[a]**	**OR[b] [95%-KI]**
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte			
Baseline FVC (% des Sollwertes)			p-Wert des Interaktionstests[c]=0,0358
zu Woche 52			
≤70%	194	186	2,11 [1,37; 3,27]
>70%	135	137	1,02 [0,61; 1,72]
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte			
Alter			p-Wert des Interaktionstests[c]=0,0340
zu Woche 52			
<65 Jahre	135	118	0,96 [0,55; 1,69]
≥65 Jahre	192	202	2,09 [1,33; 3,29]

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer in der Subgruppe
b: OR [95% KI] berechnet mittels logistischer Regression mit den Adjustierungsvariablen Ausgangswert und HRTC-Muster.
c: p-Wert berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung×Subgruppe als Kovariablen, stratifiziert nach HRCT-Muster.

FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

4.3.1.3.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand

In Tabelle 4-69 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie INBUILD dargestellt.

Tabelle 4-69: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Endpunkte zur gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Veränderung des K-BILD-Gesamtscores										
zu Woche 52	0,6644	0,8058	0,6022	0,1002	0,4219	0,0681	0,3034	0,1640	0,1838	0,7550
Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte										
zu Woche 52	0,2066	0,8102	0,7018	0,0598	0,5282	0,5273	0,5218	0,3528	0,3084	0,9969
Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores										
zu Woche 52	0,1497	0,5927	0,3413	0,7726	***0,0342***	0,5513	0,2313	***0,0164***	***0,0471***	0,8871
Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores										
zu Woche 52	***0,0363***	***0,0396***	0,7082	0,2469	0,4709	0,5987	0,7381	0,6360	***0,0496***	0,1559

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

DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität; ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; UIP: Usual Interstitial Pneumonia; VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-70 dargestellt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* und *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	**Behandlung**	**N[a]**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SE)[b]**	**Behandlungs-unterschied[b]**
					MWD [95%-KI]
Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores[c]					
Zugrundeliegende ILD-Diagnose					p-Wert des Interaktionstest[b]=0,0342
zu Woche 52					
allergische Alveolitis	Nintedanib	84	1,844 (0,715)	-0,014 (0,080)	-0,341 [-0,556; -0,127]
	Placebo	89	1,831 (0,736)	0,327 (0,075)	

Ausprägung	Behandlung	N[a]	Ausgangswert MW (SD)	Adj. Veränderung MW (SE)[b]	Behandlungs-unterschied[b] MWD [95%-KI]
nicht spezifische interstitielle Pneumonie	Nintedanib	64	1,867 (0,781)	0,086 (0,089)	-0,155 [-0,407; 0,098]
	Placebo	61	1,858 (0,743)	0,240 (0,092)	
nicht klassifi-zierbare interstitielle Pneumonie	Nintedanib	63	1,741 (0,752)	0,184 (0,090)	-0,053 [-0,316; 0,209]
	Placebo	50	1,807 (0,730)	0,237 (0,099)	
autoimmun ILD	Nintedanib	82	1,945 (0,724)	0,127 (0,081)	0,139 [-0,080; 0,358]
	Placebo	87	1,853 (0,777)	-0,012 (0,077)	
andere ILD	Nintedanib	38	1,833 (0,653)	0,003 (0,117)	-0,247 [-0,565; 0,071]
	Placebo	43	1,523 (0,532)	0,250 (0,112)	
DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung					p-Wert des Interaktionstest[b]=0,0164
zu Woche 52					
ja	Nintedanib	21	1,765 (0,552)	0,302 (0,159)	0,363 [-0,046; 0,773]
	Placebo	28	1,953 (0,801)	-0,062 (0,135)	
nein	Nintedanib	310	1,859 (0,740)	0,065 (0,041)	-0,157 [-0,272; -0,043]
	Placebo	302	1,784 (0,721)	0,222 (0,041)	
Einnahme von Methotrexat					p-Wert des Interaktionstest[b]=0,0471
zu Woche 52					
ja	Nintedanib	6	1,864 (0,582)	0,720 (0,293)	0,578 [-0,115; 1,272]
	Placebo	13	1,807 (0,844)	0,141 (0,198)	
nein	Nintedanib	325	1,852 (0,733)	0,068 (0,040)	-0,133 [-0,245; -0,021]
	Placebo	317	1,798 (0,725)	0,201 (0,040)	
Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores[d]					
Alter					p-Wert des Interaktionstest[b]=0,0363
zu Woche 52					
<65 Jahre	Nintedanib	139	63,86 (19,95)	1,04 (1,45)	-1,05 [-5,20; 3,10]
	Placebo	121	63,16 (18,31)	2,09 (1,55)	
≥65 Jahre	Nintedanib	192	65,31 (20,13)	0,08 (1,28)	4,70 [1,28; 8,12]
	Placebo	209	62,78 (20,38)	-4,62 (1,18)	
Geschlecht					p-Wert des Interaktionstest[b]=0,0396
zu Woche 52					
männlich	Nintedanib	179	63,91 (20,42)	1,33 (1,31)	5,24 [1,60; 8,89]
	Placebo	176	64,09 (19,16)	-3,92 (1,31)	
weiblich	Nintedanib	152	65,64 (19,61)	-0,54 (1,42)	

Ausprägung	**Behandlung**	**N[a]**	**Ausgangswert MW (SD)**	**Adj. Veränderung MW (SE)[b]**	**Behandlungs-unterschied[b]**
					MWD [95%-KI]
	Placebo	154	61,58 (20,11)	-0,20 (1,37)	-0,34 [-4,21; 3,53]
Einnahme von Methotrexat					p-Wert des Interaktionstest[b]=0,0496
zu Woche 52					
ja	Nintedanib	6	70,00 (15,17)	-16,71 (7,04)	-14,01 [-30,71; 2,69]
	Placebo	13	58,15 (18,65)	-2,69 (4,76)	
nein	Nintedanib	325	64,61 (20,12)	0,80 (0,97)	2,92 [0,24; 5,61]
	Placebo	317	63,11 (19,66)	-2,12 (0,96)	

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer in der Subgruppe
b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Ausgangswert, HRCT-Muster, Visite, Behandlung×Visite, Behandlung×Subgruppe sowie Behandlung×Visite×Subgruppe und zufälligem Effekt für Patient.
c: Ein niedrigerer Wert steht für eine bessere Lebensqualität.

d: Ein höherer Wert steht für einen besseren Gesundheitszustand.

DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); VAS: Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)

4.3.1.3.5.4 Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE* und *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führen

In Tabelle 4-71 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte *Gesamtrate UE*, *Gesamtrate SUE* und *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* der Studie INBUILD dargestellt.

Tabelle 4-71: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Gesamtrate UE										
52 Wochen	0,911	0,479	0,737	***0,028***	0,384	0,282	0,184	0,224	0,655	0,530
Gesamt-studiendauer	0,577	0,754	0,733	0,477	0,592	0,967	0,634	0,659	-	0,363
Gesamtrate SUE										
52 Wochen	0,842	0,590	0,557	0,235	0,861	0,964	0,660	0,742	0,125	***0,041***
Gesamt-studiendauer	0,717	0,945	0,701	0,432	0,814	0,507	0,683	0,430	0,941	0,508
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten										
52 Wochen	0,248	0,831	0,728	0,594	0,758	0,371	0,537	0,876	0,832	0,568
Gesamt-studiendauer	0,391	0,839	0,777	0,319	0,871	0,569	0,678	0,887	0,990	0,416

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

DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); HRCT: Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UIP: Usual Interstitial Pneumonia

Für die Endpunkte zu den Gesamtraten der UE werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-72 dargestellt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *Gesamtrate UE* und *Gesamtrate SUE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	**Nintedanib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**			**p-Wert[d]**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	
Gesamtrate UE								
Baseline FVC (% des Sollwertes)								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,028
52 Wochen								
≤70%	196	186 (94,9)	193	181 (93,8)	1,01 [0,96; 1,06]	1,23 [0,52; 2,93]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,634
>70%	136	131 (96,3)	138	115 (83,3)	1,16 [1,07; 1,25]	5,24 [1,93; 14,23]	0,13 [0,06; 0,20]	<0,001
Gesamtrate SUE								
UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,041
52 Wochen								
ja	206	63 (30,6)	206	77 (37,4)	0,82 [0,62; 1,07]	0,74 [0,49; 1,11]	-0,07 [-0,16; 0,02]	0,145
nein	126	44 (34,9)	125	33 (26,4)	1,32 [0,91; 1,93]	1,50 [0,87; 2,57]	0,09 [-0,03; 0,20]	0,143

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer in der Subgruppe

b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe

c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins 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; 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 UE-Auswertungen

Safety Topics

In Tabelle 4-73 und Tabelle 4-75 sind die p-Werte der Interaktionstests der Safety Topics differenziert nach Schweregrad (als UE und SUE je Safety Topic) der Studie INBUILD dargestellt.

Tabelle 4-73: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Safety Topic (als UE je Safety Topic)

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
System: Gastrointestinal										
Abdominalschmerz (MedDRA HLT)										
52 Wochen	0,514	0,816	0,875	0,203	0,207	0,757	0,432	0,446	0,441	0,905
Gesamt-studiendauer	0,548	0,598	0,844	0,206	0,293	0,584	0,400	0,548	0,410	0,519
Diarrhö (MedDRA PT)										
52 Wochen	0,588	0,681	0,452	0,971	0,617	0,995	0,720	0,428	0,657	0,637
Gesamt-studiendauer	0,358	0,868	0,263	0,708	0,610	0,845	0,908	0,173	0,814	0,765
Erbrechen (MedDRA PT)										
52 Wochen	0,835	0,090	0,195	0,398	0,339	0,361	0,352	0,412	0,169	0,105
Gesamt-studiendauer	0,970	0,081	0,297	0,380	0,405	0,202	0,301	0,358	0,145	0,074
Gastrointestinale Perforation (enge SMQ)										
Woche 52	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Pankreatitis (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Übelkeit (MedDRA PT)										
52 Wochen	0,583	0,502	0,064	0,752	0,102	0,202	0,959	0,905	0,376	0,474
Gesamt-studiendauer	0,718	0,401	0,056	0,542	0,050	0,275	0,594	0,593	0,646	0,489
System: Metabolisch										
Gewichtsabnahme (PT starker Gewichtsverlust, Gewichtsverlust)										
52 Wochen	0,370	0,653	0,151	0,099	0,343	0,424	0,429	0,400	0,440	0,165
Gesamt-studiendauer	0,072	0,792	0,499	0,106	0,323	0,943	0,867	0,952	0,862	***0,024***
Verminderter Appetit (MedDRA PT)										
52 Wochen	***0,010***	0,339	0,576	0,996	***0,022***	0,691	0,481	0,944	0,855	0,379
Gesamt-studiendauer	***0,014***	0,544	0,838	0,998	***0,006***	0,425	0,573	0,936	0,956	0,461
System: Hepatobiliär										
Arzneimittelbedingte Leberschädigung (MedDRA PT)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Leberfunktionsstörungen kombiniert										
52 Wochen	0,935	0,515	***<0,001***	0,633	0,320	***0,020***	0,340	0,273	***0,042***	0,255

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Gesamt-studiendauer	0,821	0,301	***<0,001***	0,758	0,288	***0,003***	0,336	0,271	***0,042***	0,193
Leberversagen (enge SMQ)										
52 Wochen	0,108	0,148	0,097	0,279	-[a]	0,896	***0,047***	0,063	0,137	0,746
Gesamt-studiendauer	0,060	0,277	0,322	0,916	-[a]	0,676	0,068	0,088	0,173	0,856
System: Leberwerte										
ALT erhöht (PT ALT abnorm, ALT erhöht)										
52 Wochen	0,377	0,193	0,210	0,916	0,657	0,251	0,995	0,670	0,176	***0,044***
Gesamt-studiendauer	0,207	0,203	0,128	0,913	0,739	0,155	0,959	0,716	0,163	***0,022***
AP erhöht (PT AP abnorm, AP erhöht)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
AST erhöht (PT AST abnorm, AST erhöht)										
52 Wochen	0,183	0,189	0,110	0,904	0,453	0,258	0,795	0,878	0,205	0,327
Gesamt-studiendauer	0,074	0,210	0,051	0,952	0,616	0,141	0,760	0,842	0,193	0,158
GGT erhöht (PT GGT abnorm, GGT erhöht)										
52 Wochen	0,383	0,325	-[a]	0,602	-[a]	0,182	0,114	0,140	0,239	0,382
Gesamt-studiendauer	0,577	0,201	0,221	0,775	-[a]	0,087	0,089	0,112	0,206	0,557
Hyperbilirubinämie										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Leberenzym erhöht										
52 Wochen	0,683	0,122	***0,016***	0,601	0,624	***0,012***	0,879	0,611	0,143	0,405
Gesamt-studiendauer	0,385	0,064	***0,005***	0,774	0,344	***0,003***	0,872	0,606	0,141	0,215
System: Kardiovaskulär										
Arterielle Thromboembolie (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	0,353	0,400	0,240	0,528	-[a]
Bluthochdruck (enge SMQ)										
52 Wochen	0,466	0,495	0,408	0,773	-[a]	0,883	0,706	0,801	-	0,970
Gesamt-studiendauer	0,406	0,854	0,364	0,891	0,827	0,494	0,710	0,603	-	0,730
Hämorrhagischer Schlaganfall (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Hämorrhagischer und ischämischer Schlaganfall (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Herzversagen (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Gesamt-studiendauer	0,349	0,521	-[a]	0,291	-[a]	-[a]	0,256	0,833	0,124	0,235
Ischämischer Schlaganfall (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
MACE										
52 Wochen	0,547	0,393	0,458	0,278	-[a]	***0,035***	-	0,353	-	0,541
Gesamt-studiendauer	0,859	0,489	0,401	0,930	0,576	0,209	0,968	0,154	0,432	0,637
Myokardinfarkt (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-	0,314	-	-[a]
QT-Verlängerung (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Pulmonale Embolie (MedDRA PT)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Tiefe Venenthrombose (MedDRA PT)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Venöse Thromboembolie (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	0,548	0,577	0,652	-[a]
System: Blut										
Blutungen (enge SMQ)										
52 Wochen	0,226	0,871	0,786	0,196	***0,014***	0,079	0,692	0,429	0,140	0,142
Gesamt-studiendauer	0,085	0,918	0,885	0,904	0,174	0,188	0,521	0,354	0,235	0,524
Hämatopoetische Thrombozytopenie (umfassende SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Neutropenie (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Thrombozytopenie										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Studie INBUILD	Merkmal									
	Alter	Geschlecht	Region	Baseline FVC (% des Sollwertes)	Zugrundeliegende ILD-Diagnose	Körpergewicht	DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung	DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung	Einnahme von Methotrexat	UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme
System: Renal										
Glomerulonephritis, enge Definition (MedDRA HLT)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Nierenversagen (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Proteinurie (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-	-	-	-[a]
Gesamt-studiendauer	0,884	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-	-	-	-[a]
System: Psychiatrisch										
Depression (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-	-	-	-[a]
Gesamt-studiendauer	0,618	0,903	0,707	0,482	-[a]	0,944	0,427	0,461	0,553	0,962
Suizid (enge SMQ)										
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
System: Kutan										
Hautausschlag										
52 Wochen	0,383	0,064	0,461	0,145	0,723	0,767	-	-	-	0,550

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Gesamt-studiendauer	0,604	0,137	0,344	0,279	0,432	0,311	-	-	-	0,572
Pruritus (MedDRA PT)										
52 Wochen	***0,005***	0,987	0,229	0,723	-[a]	0,539	0,502	0,446	0,617	0,359
Gesamt-studiendauer	0,087	0,742	0,232	0,843	0,863	0,259	0,440	0,594	0,565	0,105
System: Respiratorische Infekte										
Infektion der oberen und NOS Atemwege (Gruppe von MedDRA PT)										
52 Wochen	0,951	0,989	0,153	0,684	0,542	0,180	0,770	0,281	0,788	0,760
Gesamt-studiendauer	0,826	0,551	0,161	0,288	0,964	0,057	0,773	0,500	0,948	0,936
Infektion der unteren Atemwege (Gruppe von MedDRA PT)										
52 Wochen	0,103	0,326	0,933	0,189	0,488	0,726	0,958	0,556	0,288	0,413
Gesamt-studiendauer	***0,036***	0,527	0,934	0,430	0,677	0,442	0,349	0,662	0,857	0,174

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

a: p-Wert wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht berechnet.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; HLT: High Level Term; MACE: Major Adverse Cardiac Event (schwere kardiale Komplikation); PT: Preferred Term nach MedDRA; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC; System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; UIP: Usual Interstitial Pneumonia

Für die Endpunkte zu Safety Topics (als UE je Safety Topic) werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-74 dargestellt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Safety Topics (als UE je Safety Topic) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	**Nintedanib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**			**p-Wert[d]**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	
System: Metabolisch								
Gewichtsabnahme (PT starker Gewichtsverlust, Gewichtsverlust)								
UIP-ähnliches Muster in einer HRCT-Aufnahme								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,024
Gesamtstudiendauer								
ja	206	34 (16,5)	206	7 (3,4)	4,86 [2,20; 10,70]	5,62 [2,43; 13,00]	0,13 [0,07; 0,19]	<0,001
nein	126	16 (12,7)	125	11 (8,8)	1,44 [0,70; 2,98]	1,51 [0,67; 3,39]	0,04 [-0,04; 0,12]	0,319
Verminderter Appetit (MedDRA PT)								
Alter								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,010
52 Wochen								
<65 Jahre	139	21 (15,1)	121	1 (0,8)	18,28 [2,50; >99,99]	21,36 [2,83; >99,99]	0,14 [0,08; 0,20]	<0,001
≥65 Jahre	193	27 (14,0)	210	16 (7,6)	1,84 [1,02; 3,30]	1,97 [1,03; 3,79]	0,06 [0,00; 0,12]	0,039
Alter								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,014
Gesamtstudiendauer								
<65 Jahre	139	22 (15,8)	121	2 (1,7)	9,58 [2,30; 39,89]	11,19 [2,57; 48,65]	0,14 [0,08; 0,21]	<0,001
≥65 Jahre	193	32 (16,6)	210	21 (10,0)	1,66 [0,99; 2,77]	1,79 [0,99; 3,22]	0,07 [0,00; 0,13]	0,051
Zugrundeliegende ILD-Diagnose								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,022
52 Wochen								
allergische Alveolitis	84	8 (9,5)	89	9 (10,1)	0,94 [0,38; 2,33]	0,94 [0,34; 2,55]	-0,01 [-0,09; 0,08]	0,897
nicht spezifische interstitielle Pneumonie	64	8 (12,5)	61	3 (4,9)	2,54 [0,71; 9,14]	2,76 [0,70; 10,94]	0,08 [-0,02; 0,17]	0,135
nicht klassifi-zierbare interstitielle Pneumonie	64	11 (17,2)	50	1 (2,0)	8,59 [1,15; 64,36]	10,17 [1,27; 81,70]	0,15 [0,05; 0,25]	0,009
autoimmun ILD	82	15 (18,3)	88	1 (1,1)	16,10 [2,17; >99,99]	19,48 [2,51; >99,99]	0,17 [0,09; 0,26]	<0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
andere ILD	38	6 (15,8)	43	3 (7,0)	2,26 [0,61; 8,43]	2,50 [0,58; 10,78]	0,09 [-0,05; 0,23]	0,208
Zugrundeliegende ILD-Diagnose								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,006
Gesamtstudiendauer								
allergische Alveolitis	84	9 (10,7)	89	13 (14,6)	0,73 [0,33; 1,63]	0,70 [0,28; 1,74]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,442
nicht spezifische interstitielle Pneumonie	64	10 (15,6)	61	3 (4,9)	3,18 [0,92; 11,00]	3,58 [0,94; 13,71]	0,11 [0,00; 0,21]	0,050
nicht klassifi-zierbare interstitielle Pneumonie	64	13 (20,3)	50	3 (6,0)	3,39 [1,02; 11,24]	3,99 [1,07; 14,90]	0,14 [0,02; 0,26]	0,029
autoimmun ILD	82	15 (18,3)	88	1 (1,1)	16,10 [2,17; >99,99]	19,48 [2,51; >99,99]	0,17 [0,09; 0,26]	<0,001
andere ILD	38	7 (18,4)	43	3 (7,0)	2,64 [0,73; 9,50]	3,01 [0,72; 12,60]	0,11 [-0,03; 0,26]	0,118
System: Hepatobiliär								
Leberfunktionsstörungen kombiniert								
Region								p-Wert des Interaktionstests[e]<0,001
52 Wochen								
Europa	154	22 (14,3)	147	11 (7,5)	1,91 [0,96; 3,80]	2,06 [0,96; 4,42]	0,07 [0,00; 0,14]	0,059
Kanada und USA	67	16 (23,9)	69	8 (11,6)	2,06 [0,94; 4,49]	2,39 [0,95; 6,04]	0,12 [0,00; 0,25]	0,060
Asien	79	47 (59,5)	76	6 (7,9)	7,54 [3,42; 16,59]	17,14 [6,65; 44,18]	0,52 [0,39; 0,64]	<0,001
Rest der Welt	32	6 (18,8)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,19 [0,05; 0,32]	0,005
Region								p-Wert des Interaktionstests[e]<0,001
Gesamtstudiendauer								
Europa	154	24 (15,6)	147	11 (7,5)	2,08 [1,06; 4,10]	2,28 [1,07; 4,85]	0,08 [0,01; 0,15]	0,028
Kanada und USA	67	18 (26,9)	69	10 (14,5)	1,85 [0,92; 3,72]	2,17 [0,92; 5,13]	0,12 [-0,01; 0,26]	0,074
Asien	79	50 (63,3)	76	7 (9,2)	6,87 [3,33; 14,20]	17,00 [6,90; 41,89]	0,54 [0,42; 0,67]	<0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
Rest der Welt	32	8 (25,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,25 [0,10; 0,40]	<0,001
Körpergewicht								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,020
52 Wochen								
≤65 kg	91	43 (47,3)	89	7 (7,9)	6,01 [2,86; 12,64]	10,49 [4,38; 25,16]	0,39 [0,28; 0,51]	<0,001
>65 kg	241	48 (19,9)	242	18 (7,4)	2,68 [1,61; 4,47]	3,09 [1,74; 5,50]	0,12 [0,06; 0,19]	<0,001
Körpergewicht								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,003
Gesamtstudiendauer								
≤65 kg	91	48 (52,7)	89	7 (7,9)	6,71 [3,21; 14,02]	13,08 [5,45; 31,36]	0,45 [0,33; 0,57]	<0,001
>65 kg	241	52 (21,6)	242	21 (8,7)	2,49 [1,55; 4,00]	2,90 [1,68; 4,98]	0,13 [0,07; 0,19]	<0,001
Einnahme von Methotrexat								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,042
52 Wochen								
ja	6	0 (0,0)	13	2 (15,4)	n.b.	n.b.	-0,15 [-0,35; 0,04]	0,310
nein	326	91 (27,9)	318	23 (7,2)	3,86 [2,51; 5,94]	4,97 [3,05; 8,09]	0,21 [0,15; 0,26]	<0,001
Einnahme von Methotrexat								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,042
Gesamtstudiendauer								
ja	6	0 (0,0)	13	2 (15,4)	n.b.	n.b.	-0,15 [-0,35; 0,04]	0,310
nein	326	100 (30,7)	318	26 (8,2)	3,75 [2,51; 5,61]	4,97 [3,12; 7,91]	0,22 [0,17; 0,28]	<0,001
Leberversagen (enge SMQ)								
DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,047
52 Wochen								
ja	18	0 (0,0)	21	1 (4,8)	n.b.	n.b.	-0,05 [-0,14; 0,04]	0,348
nein	314	17 (5,4)	310	3 (1,0)	5,59 [1,66; 18,90]	5,86 [1,70; 20,19]	0,04 [0,02; 0,07]	0,002

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
System: Leberwerte								
ALT erhöht (PT ALT abnorm, ALT erhöht)								
UIP-ähnliches Muster in einer HRCT-Aufnahme								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,044
52 Wochen								
ja	206	28 (13,6)	206	4 (1,9)	7,00 [2,50; 19,60]	7,94 [2,73; 23,09]	0,12 [0,07; 0,17]	<0,001
nein	126	15 (11,9)	125	8 (6,4)	1,86 [0,82; 4,23]	1,98 [0,81; 4,84]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,131
UIP-ähnliches Muster in einer HRCT-Aufnahme								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,022
Gesamtstudiendauer								
ja	206	32 (15,5)	206	4 (1,9)	8,00 [2,88; 22,22]	9,29 [3,22; 26,78]	0,14 [0,08; 0,19]	<0,001
nein	126	17 (13,5)	125	9 (7,2)	1,87 [0,87; 4,04]	2,01 [0,86; 4,70]	0,06 [-0,01; 0,14]	0,102
Leberenzym erhöht								
Region								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,016
52 Wochen								
Europa	154	18 (11,7)	147	8 (5,4)	2,15 [0,96; 4,79]	2,30 [0,97; 5,47]	0,06 [0,00; 0,13]	0,054
Kanada und USA	67	13 (19,4)	69	6 (8,7)	2,23 [0,90; 5,53]	2,53 [0,90; 7,10]	0,11 [-0,01; 0,22]	0,072
Asien	79	38 (48,1)	76	5 (6,6)	7,31 [3,04; 17,59]	13,16 [4,80; 36,08]	0,42 [0,29; 0,54]	<0,001
Rest der Welt	32	6 (18,8)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,19 [0,05; 0,32]	0,005
Region								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,005
Gesamtstudiendauer								
Europa	154	19 (12,3)	147	8 (5,4)	2,27 [1,02; 5,02]	2,45 [1,04; 5,77]	0,07 [0,01; 0,13]	0,036
Kanada und USA	67	15 (22,4)	69	8 (11,6)	1,93 [0,88; 4,25]	2,20 [0,86; 5,60]	0,11 [-0,02; 0,23]	0,093
Asien	79	40 (50,6)	76	5 (6,6)	7,70 [3,21; 18,46]	14,56 [5,31; 39,92]	0,44 [0,32; 0,56]	<0,001
Rest der Welt	32	8 (25,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,25 [0,10; 0,40]	<0,001
Körpergewicht								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,012
52 Wochen								

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
≤65 kg	91	36 (39,6)	89	4 (4,5)	8,80 [3,27; 23,71]	13,91 [4,69; 41,26]	0,35 [0,24; 0,46]	<0,001
>65 kg	241	39 (16,2)	242	15 (6,2)	2,61 [1,48; 4,61]	2,92 [1,56; 5,46]	0,10 [0,04; 0,16]	<0,001
Körpergewicht								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,003
Gesamtstudiendauer								
≤65 kg	91	40 (44,0)	89	4 (4,5)	9,78 [3,65; 26,20]	16,67 [5,63; 49,32]	0,39 [0,28; 0,51]	<0,001
>65 kg	241	42 (17,4)	242	17 (7,0)	2,48 [1,45; 4,23]	2,79 [1,54; 5,06]	0,10 [0,05; 0,16]	<0,001
System: Kardiovaskulär								
MACE								
Körpergewicht								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,035
52 Wochen								
≤65 kg	91	4 (4,4)	89	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,04 [0,00; 0,09]	0,045
>65 kg	241	8 (3,3)	242	11 (4,5)	0,73 [0,30; 1,78]	0,72 [0,28; 1,83]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,488
System: Blut								
Blutungen (enge SMQ)								
Zugrundeliegende ILD-Diagnose								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,014
52 Wochen								
allergische Alveolitis	84	11 (13,1)	89	22 (24,7)	0,53 [0,27; 1,02]	0,46 [0,21; 1,02]	-0,12 [-0,23; 0,00]	0,052
nicht spezifische interstitielle Pneumonie	64	8 (12,5)	61	1 (1,6)	7,62 [0,98; 59,17]	8,57 [1,04; 70,74]	0,11 [0,02; 0,20]	0,019
nicht klassifi-zierbare interstitielle Pneumonie	64	5 (7,8)	50	7 (14,0)	0,56 [0,19; 1,65]	0,52 [0,15; 1,75]	-0,06 [-0,18; 0,05]	0,285
autoimmun ILD	82	11 (13,4)	88	7 (8,0)	1,69 [0,69; 4,14]	1,79 [0,66; 4,87]	0,05 [-0,04; 0,15]	0,248
andere ILD	38	2 (5,3)	43	5 (11,6)	0,45 [0,09; 2,20]	0,42 [0,08; 2,32]	-0,06 [-0,18; 0,06]	0,309

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
System: Kutan								
Pruritus (MedDRA PT)								
Alter								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,005
52 Wochen								
<65 Jahre	139	5 (3,6)	121	1 (0,8)	4,35 [0,52; 36,74]	4,48 [0,52; 38,87]	0,03 [-0,01; 0,06]	0,138
≥65 Jahre	193	3 (1,6)	210	15 (7,1)	0,22 [0,06; 0,74]	0,21 [0,06; 0,72]	-0,06 [-0,09; -0,02]	0,007
System: Respiratorische Infekte								
Infektion der unteren Atemwege (Gruppe von MedDRA PT)								
Alter								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,036
Gesamtstudiendauer								
<65 Jahre	139	41 (29,5)	121	33 (27,3)	1,08 [0,73; 1,59]	1,12 [0,65; 1,92]	0,02 [-0,09; 0,13]	0,692
≥65 Jahre	193	47 (24,4)	210	79 (37,6)	0,65 [0,48; 0,88]	0,53 [0,35; 0,82]	-0,13 [-0,22; -0,04]	0,004

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer in der Subgruppe
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe
c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins 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.

ALT: Alanin-Aminotransferase; DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiac Event (schwere kardiale Komplikation); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SMQ: Standardised MedDRA Query; UE: unerwünschtes Ereignis; UIP: Usual Interstitial Pneumonia

Tabelle 4-75: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die Safety Topics (als SUE je Safety Topic)

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
System: Gastrointestinal										
Abdominalschmerz (MedDRA HLT)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Diarrhö (MedDRA PT)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Pankreatitis (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
System: Metabolisch										
Verminderter Appetit (MedDRA PT)										
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
System: Hepatobiliär										
Arzneimittelbedingte Leberschädigung (MedDRA PT)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Studie INBUILD	Merkmal									
	Alter	Geschlecht	Region	Baseline FVC (% des Sollwertes)	Zugrundeliegende ILD-Diagnose	Körpergewicht	DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung	DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung	Einnahme von Methotrexat	UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme
Leberfunktionsstörungen kombiniert										
52 Wochen	0,826	-[a]	-[a]	0,154	-[a]	0,369	0,731	0,807	0,174	-[a]
Gesamt-studiendauer	0,533	0,781	-[a]	0,560	-[a]	0,188	0,841	0,921	0,211	0,792
Leberversagen (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-	-	-	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-	-	-	-[a]
System: Leberwerte										
ALT erhöht (PT ALT abnorm, ALT erhöht)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
AST erhöht (PT AST abnorm, AST erhöht)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
GGT erhöht (PT GGT abnorm, GGT erhöht)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Leberenzym erhöht										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
System: Kardiovaskulär										
Arterielle Thromboembolie (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	0,353	0,400	0,240	0,528	-[a]
Bluthochdruck (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Hämorrhagischer Schlaganfall (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Hämorrhagischer und ischämischer Schlaganfall (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Herzversagen (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	0,308	0,620	-[a]	0,252	-[a]	-[a]	0,219	0,742	0,098	-[a]
Ischämischer Schlaganfall (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Studie INBUILD	Merkmal									
	Alter	Geschlecht	Region	Baseline FVC (% des Sollwertes)	Zugrundeliegende ILD-Diagnose	Körpergewicht	DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung	DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung	Einnahme von Methotrexat	UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme
MACE										
52 Wochen	0,073	-[a]	-[a]	0,114	-[a]	0,190	-	0,474	-	-[a]
Gesamt-studiendauer	0,614	0,880	0,176	0,868	-[a]	0,568	0,359	0,212	0,494	0,585
Myokardinfarkt (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-	0,314	-	-[a]
Pulmonale Embolie (MedDRA PT)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Tiefe Venenthrombose (MedDRA PT)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Venöse Thromboembolie (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
QT-Verlängerung (enge SMQ)										
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
System: Blut										
Blutungen (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Neutropenie (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
System: Renal										
Glomerulonephritis, enge Definition (MedDRA HLT)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Nierenversagen (enge SMQ)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
System: Psychiatrisch										
Suizid (enge SMQ)										
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

Studie INBUILD	Merkmal									
	Alter	Geschlecht	Region	Baseline FVC (% des Sollwertes)	Zugrundeliegende ILD-Diagnose	Körpergewicht	DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung	DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung	Einnahme von Methotrexat	UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme
System: Respiratorische Infekte										
Infektion der oberen und NOS Atemwege (Gruppe von MedDRA PT)										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
Infektion der unteren Atemwege (Gruppe von MedDRA PT)										
52 Wochen	0,169	0,985	0,798	0,324	0,854	0,699	0,836	0,423	0,897	0,573
Gesamt-studiendauer	0,389	0,593	0,870	0,160	0,176	0,236	0,685	0,508	0,894	0,910

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

a: p-Wert wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht berechnet.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; HLT: High Level Term; MACE: Major Adverse Cardiac Event (schwere kardiale Komplikation); PT: Preferred Term nach MedDRA; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC; System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UIP: Usual Interstitial Pneumonia

Die Subgruppenuntersuchungen für die Endpunkte zu Safety Topics (SUE je Safety Topic) ergaben keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Diarrhö differenziert nach Schweregrad

In Tabelle 4-76 sind die p-Werte der Interaktionstests für Diarrhö differenziert nach Schweregrad in der Studie INBUILD dargestellt.

Tabelle 4-76: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für Diarrhö differenziert nach Schweregrad

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Diarrhö (CTCAE-Grad <3)										
52 Wochen	0,225	0,596	***0,036***	0,261	0,648	0,817	0,726	0,484	0,516	0,576
Gesamt-studiendauer	0,078	0,641	***0,011***	0,599	0,735	0,834	0,771	0,430	0,749	0,492
Diarrhö (CTCAE-Grad ≥3)										
52 Wochen	0,391	0,582	0,158	***0,015***	0,062	0,933	0,631	0,607	-	***0,049***
Gesamt-studiendauer	0,212	0,794	0,519	***0,023***	0,230	0,711	0,204	0,249	0,095	0,175

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

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); UIP: Usual Interstitial Pneumonia

Für die Endpunkte zu Diarrhö differenziert nach Schweregrad werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-77 dargestellt.

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Diarrhö differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	**Nintedanib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**			**p-Wert[d]**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	
Diarrhö (CTCAE-Grad <3)								
Region								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,036
52 Wochen								
Europa	154	87 (56,5)	147	25 (17,0)	3,32 [2,26; 4,87]	6,34 [3,71; 10,82]	0,39 [0,30; 0,49]	<0,001
Kanada und USA	67	39 (58,2)	69	27 (39,1)	1,49 [1,04; 2,13]	2,17 [1,09; 4,30]	0,19 [0,03; 0,36]	0,026
Asien	79	55 (69,6)	76	19 (25,0)	2,78 [1,84; 4,22]	6,88 [3,39; 13,94]	0,45 [0,31; 0,59]	<0,001
Rest der Welt	32	15 (46,9)	39	3 (7,7)	6,09 [1,93; 19,21]	10,59 [2,70; 41,55]	0,39 [0,20; 0,58]	<0,001
Region								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,011
Gesamtstudiendauer								
Europa	154	93 (60,4)	147	27 (18,4)	3,29 [2,28; 4,73]	6,78 [4,00; 11,49]	0,42 [0,32; 0,52]	<0,001
Kanada und USA	67	39 (58,2)	69	28 (40,6)	1,43 [1,01; 2,04]	2,04 [1,03; 4,04]	0,18 [0,01; 0,34]	0,040
Asien	79	58 (73,4)	76	21 (27,6)	2,66 [1,80; 3,91]	7,23 [3,56; 14,69]	0,46 [0,32; 0,60]	<0,001
Rest der Welt	32	17 (53,1)	39	3 (7,7)	6,91 [2,22; 21,48]	13,60 [3,47; 53,37]	0,45 [0,26; 0,65]	<0,001
Diarrhö (CTCAE-Grad ≥3)								
Baseline FVC (% des Sollwertes)								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,015
52 Wochen								
<65 Jahre	196	11 (5,6)	193	5 (2,6)	2,17 [0,77; 6,12]	2,24 [0,76; 6,56]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,134
≥65 Jahre	136	15 (11,0)	138	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,11 [0,06; 0,16]	<0,001
Baseline FVC (% des Sollwertes)								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,023
Gesamtstudiendauer								
<65 Jahre	196	17 (8,7)	193	6 (3,1)	2,79 [1,12; 6,93]	2,96 [1,14; 7,68]	0,06 [0,01; 0,10]	0,020
≥65 Jahre	136	16 (11,8)	138	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,12 [0,06; 0,17]	<0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
UIP-ähnliches Muster in einer HRCT-Aufnahme								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,044
52 Wochen								
ja	206	21 (10,2)	206	2 (1,0)	10,50 [2,49; 44,21]	11,58 [2,68; 50,06]	0,09 [0,05; 0,14]	<0,001
nein	126	5 (4,0)	125	3 (2,4)	1,65 [0,40; 6,77]	1,68 [0,39; 7,19]	0,02 [-0,03; 0,06]	0,479

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer in der Subgruppe
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe
c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins 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.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); UIP: Usual Interstitial Pneumonia

UE nach SOC und PT

In Tabelle 4-78 sind die p-Werte der Interaktionstests der *UE nach SOC und PT* dargestellt, zu denen zu mindestens einem Datenschnitt 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 4-78: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die *UE nach SOC und PT*

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
52 Wochen	0,855	0,555	***0,034***	0,588	***0,043***	0,395	0,924	0,567	0,399	0,819
Gesamt-studiendauer	0,673	0,976	***0,048***	0,366	0,169	0,390	0,899	0,408	0,568	0,840
PT: Abdominalschmerz										
52 Wochen	0,929	0,354	0,929	0,803	0,098	0,428	0,600	0,357	0,453	0,276
Gesamt-studiendauer	0,729	0,382	0,882	0,784	0,082	0,625	0,557	0,465	0,403	0,107
PT: Schmerzen Oberbrauch										
52 Wochen	0,212	0,487	0,470	0,056	0,991	0,418	0,473	0,858	0,486	0,276
Gesamt-studiendauer	0,092	0,801	0,448	0,079	0,782	0,394	0,463	0,900	0,475	0,398
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen										
52 Wochen	0,385	0,539	***0,025***	0,476	***0,011***	0,080	0,348	0,086	0,165	0,581
Gesamt-studiendauer	0,251	0,686	0,069	0,663	0,153	0,059	0,354	0,090	0,168	0,382
PT: Leberfunktion abnorm										

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
52 Wochen	0,907	0,638	0,081	0,338	-[a]	0,142	-	***0,023***	-	0,158
Gesamt-studiendauer	0,907	0,638	0,081	0,338	-[a]	0,142	-	***0,023***	-	0,158
SOC: Untersuchungen										
52 Wochen	0,523	0,945	***0,013***	***0,027***	0,095	0,058	0,476	0,338	0,516	***0,002***
Gesamt-studiendauer	0,277	0,644	***0,004***	0,088	0,097	***0,040***	0,542	0,520	0,901	***0,002***
PT: ALT erhöht										
52 Wochen	0,377	0,193	0,210	0,916	0,657	0,251	0,995	0,670	0,176	***0,044***
Gesamt-studiendauer	0,207	0,203	0,128	0,913	0,739	0,155	0,959	0,716	0,163	***0,022***
PT: AST erhöht										
52 Wochen	0,183	0,189	0,110	0,904	0,453	0,258	0,795	0,878	0,205	0,327
Gesamt-studiendauer	0,074	0,210	0,051	0,952	0,616	0,141	0,760	0,842	0,193	0,158
PT: GGT erhöht										
52 Wochen	0,383	0,325	-[a]	0,602	-[a]	0,182	0,114	0,140	0,239	0,382
Gesamt-studiendauer	0,577	0,201	0,221	0,775	-[a]	0,087	0,089	0,112	0,206	0,557
PT: Gewicht erniedrigt										
52 Wochen	0,316	0,536	0,138	0,076	0,368	0,494	0,416	0,387	0,428	0,202
Gesamt-studiendauer	0,065	0,724	0,375	0,091	0,382	0,896	0,882	0,968	0,875	***0,029***
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
52 Wochen	***0,024***	0,409	0,278	0,213	0,149	0,798	0,279	0,367	0,640	0,997

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
Gesamt-studiendauer	0,479	0,707	0,690	***0,048***	***0,018***	0,753	0,412	0,566	0,810	0,390
PT: Hyperglykämie										
Gesamt-studiendauer	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	0,531	0,563	0,632	-[a]
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen										
Gesamt-studiendauer	0,093	0,235	0,791	0,480	-[a]	0,950	0,183	0,144	0,062	-[a]
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums										
Gesamt-studiendauer	0,738	0,065	0,206	***0,022***	0,266	***0,010***	0,737	0,864	0,614	0,737
PT: Akute respiratorische Insuffizienz										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-	***0,038***	-	-[a]
PT: Interstitielle Lungenerkrankung										
52 Wochen	0,111	0,194	0,792	0,366	0,674	0,781	0,393	0,432	0,517	0,834
Gesamt-studiendauer	***0,048***	0,918	0,874	0,152	0,391	0,391	0,834	0,952	0,484	0,931

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

a: p-Wert wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht berechnet.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC; System Organ Class nach MedDRA; UIP: Usual Interstitial Pneumonia

Für die Endpunkte zu *UE nach SOC und PT* werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-79 dargestellt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *UE nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	**Nintedanib**		**Placebo**		**Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo**			**p-Wert[d]**
	N[a]	**n[b] (%)**	**N[a]**	**n[b] (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Region								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,034
52 Wochen								
Europa	154	116 (75,3)	147	56 (38,1)	1,98 [1,58; 2,48]	4,96 [3,02; 8,14]	0,37 [0,27; 0,48]	<0,001
Kanada und USA	67	58 (86,6)	69	50 (72,5)	1,19 [1,00; 1,42]	2,45 [1,02; 5,90]	0,14 [0,01; 0,27]	0,042
Asien	79	74 (93,7)	76	37 (48,7)	1,92 [1,52; 2,44]	15,60 [5,68; 42,88]	0,45 [0,33; 0,57]	<0,001
Rest der Welt	32	20 (62,5)	39	6 (15,4)	4,06 [1,86; 8,89]	9,17 [2,97; 28,28]	0,47 [0,27; 0,67]	<0,001
Region								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,048
Gesamtstudiendauer								
Europa	154	124 (80,5)	147	62 (42,2)	1,91 [1,56; 2,34]	5,67 [3,38; 9,49]	0,38 [0,28; 0,48]	<0,001
Kanada und USA	67	58 (86,6)	69	51 (73,9)	1,17 [0,99; 1,39]	2,27 [0,94; 5,51]	0,13 [-0,01; 0,26]	0,064
Asien	79	75 (94,9)	76	44 (57,9)	1,64 [1,34; 2,00]	13,64 [4,52; 41,13]	0,37 [0,25; 0,49]	<0,001
Rest der Welt	32	22 (68,8)	39	7 (17,9)	3,83 [1,88; 7,80]	10,06 [3,32; 30,45]	0,51 [0,31; 0,71]	<0,001
Zugrundeliegende ILD-Diagnose								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,043
52 Wochen								
allergische Alveolitis	84	69 (82,1)	89	51 (57,3)	1,43 [1,17; 1,76]	3,43 [1,70; 6,89]	0,25 [0,12; 0,38]	<0,001
nicht spezifische interstitielle Pneumonie	64	46 (71,9)	61	15 (24,6)	2,92 [1,84; 4,66]	7,84 [3,53; 17,40]	0,47 [0,32; 0,63]	<0,001
nicht klassifi-zierbare interstitielle Pneumonie	64	59 (92,2)	50	19 (38,0)	2,43 [1,69; 3,48]	19,25 [6,56; 56,51]	0,54 [0,39; 0,69]	<0,001
autoimmun ILD	82	64 (78,0)	88	44 (50,0)	1,56 [1,23; 1,98]	3,56 [1,82; 6,94]	0,28 [0,14; 0,42]	<0,001
andere ILD	38	30 (78,9)	43	20 (46,5)	1,70 [1,18; 2,43]	4,31 [1,61; 11,53]	0,32 [0,13; 0,52]	0,003

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen								
Region								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,025
52 Wochen								
Europa	154	7 (4,5)	147	4 (2,7)	1,67 [0,50; 5,59]	1,70 [0,49; 5,94]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,399
Kanada und USA	67	4 (6,0)	69	3 (4,3)	1,37 [0,32; 5,91]	1,40 [0,30; 6,49]	0,02 [-0,06; 0,09]	0,669
Asien	79	26 (32,9)	76	2 (2,6)	12,51 [3,07; 50,88]	18,15 [4,13; 79,80]	0,30 [0,19; 0,41]	<0,001
Rest der Welt	32	1 (3,1)	39	1 (2,6)	1,22 [0,08; 18,73]	1,23 [0,07; 20,40]	0,01 [-0,07; 0,08]	0,887
Zugrundeliegende ILD-Diagnose								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,011
52 Wochen								
allergische Alveolitis	84	3 (3,6)	89	5 (5,6)	0,64 [0,16; 2,58]	0,62 [0,14; 2,69]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,522
nicht spezifische interstitielle Pneumonie	64	9 (14,1)	61	1 (1,6)	8,58 [1,12; 65,71]	9,82 [1,20; 80,03]	0,12 [0,03; 0,22]	0,010
nicht klassifi-zierbare interstitielle Pneumonie	64	16 (25,0)	50	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,25 [0,14; 0,36]	<0,001
autoimmun ILD	82	7 (8,5)	88	3 (3,4)	2,50 [0,67; 9,36]	2,64 [0,66; 10,59]	0,05 [-0,02; 0,12]	0,156
andere ILD	38	3 (7,9)	43	1 (2,3)	3,39 [0,37; 31,28]	3,60 [0,36; 36,17]	0,06 [-0,04; 0,15]	0,248
PT: Leberfunktion abnorm								
DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,023
52 Wochen								
ja	21	0 (0,0)	28	1 (3,6)	n.b.	n.b.	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,382
nein	311	19 (6,1)	303	2 (0,7)	9,26 [2,17; 39,39]	9,79 [2,26; 42,42]	0,05 [0,03; 0,08]	<0,001
DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,023
Gesamtstudiendauer								
ja	21	0 (0,0)	28	1 (3,6)	n.b.	n.b.	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,382
nein	311	19 (6,1)	303	2 (0,7)	9,26 [2,17; 39,39]	9,79 [2,26; 42,42]	0,05 [0,03; 0,08]	<0,001

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
SOC: Untersuchungen								
Region								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,013
52 Wochen								
Europa	154	41 (26,6)	147	17 (11,6)	2,30 [1,37; 3,87]	2,77 [1,49; 5,15]	0,15 [0,06; 0,24]	<0,001
Kanada und USA	67	28 (41,8)	69	26 (37,7)	1,11 [0,73; 1,68]	1,19 [0,60; 2,36]	0,04 [-0,12; 0,21]	0,624
Asien	79	40 (50,6)	76	13 (17,1)	2,96 [1,72; 5,08]	4,97 [2,37; 10,44]	0,34 [0,20; 0,47]	<0,001
Rest der Welt	32	5 (15,6)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,16 [0,03; 0,28]	0,010
Region								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,004
Gesamtstudiendauer								
Europa	154	46 (29,9)	147	24 (16,3)	1,83 [1,18; 2,84]	2,18 [1,25; 3,81]	0,14 [0,04; 0,23]	0,005
Kanada und USA	67	33 (49,3)	69	31 (44,9)	1,10 [0,77; 1,57]	1,19 [0,61; 2,33]	0,04 [-0,12; 0,21]	0,613
Asien	79	43 (54,4)	76	15 (19,7)	2,76 [1,68; 4,53]	4,86 [2,37; 9,96]	0,35 [0,21; 0,49]	<0,001
Rest der Welt	32	8 (25,0)	39	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,25 [0,10; 0,40]	<0,001
Baseline FVC (% des Sollwertes)								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,027
52 Wochen								
≤70%	196	64 (32,7)	193	40 (20,7)	1,58 [1,12; 2,22]	1,85 [1,17; 2,93]	0,12 [0,03; 0,21]	0,008
>70%	136	50 (36,8)	138	16 (11,6)	3,17 [1,90; 5,28]	4,43 [2,37; 8,30]	0,25 [0,15; 0,35]	<0,001
Körpergewicht								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,040
Gesamtstudiendauer								
≤65 kg	91	43 (47,3)	89	15 (16,9)	2,80 [1,68; 4,67]	4,42 [2,21; 8,82]	0,30 [0,18; 0,43]	<0,001
>65 kg	241	87 (36,1)	242	55 (22,7)	1,59 [1,19; 2,12]	1,92 [1,29; 2,86]	0,13 [0,05; 0,21]	0,001
UIP-ähnliches Muster in einer HRCT-Aufnahme								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,002
52 Wochen								
ja	206	79 (38,3)	206	27 (13,1)	2,93 [1,98; 4,33]	4,12 [2,52; 6,75]	0,25 [0,17; 0,33]	<0,001
nein	126	35 (27,8)	125	29 (23,2)	1,20 [0,78; 1,83]	1,27 [0,72; 2,25]	0,05 [-0,06; 0,15]	0,405

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
UIP-ähnliches Muster in einer HRCT-Aufnahme								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,002
Gesamtstudiendauer								
ja	206	88 (42,7)	206	34 (16,5)	2,59 [1,83; 3,66]	3,77 [2,38; 5,98]	0,26 [0,18; 0,35]	<0,001
nein	126	42 (33,3)	125	36 (28,8)	1,16 [0,80; 1,68]	1,24 [0,72; 2,11]	0,05 [-0,07; 0,16]	0,438
PT: ALT erhöht								
UIP-ähnliches Muster in einer HRCT-Aufnahme								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,044
52 Wochen								
ja	206	28 (13,6)	206	4 (1,9)	7,00 [2,50; 19,60]	7,94 [2,73; 23,09]	0,12 [0,07; 0,17]	<0,001
nein	126	15 (11,9)	125	8 (6,4)	1,86 [0,82; 4,23]	1,98 [0,81; 4,84]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,131
UIP-ähnliches Muster in einer HRCT-Aufnahme								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,022
Gesamtstudiendauer								
ja	206	32 (15,5)	206	4 (1,9)	8,00 [2,88; 22,22]	9,29 [3,22; 26,78]	0,14 [0,08; 0,19]	<0,001
nein	126	17 (13,5)	125	9 (7,2)	1,87 [0,87; 4,04]	2,01 [0,86; 4,70]	0,06 [-0,01; 0,14]	0,102
PT: Gewicht erniedrigt								
UIP-ähnliches Muster in einer HRCT-Aufnahme								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,029
Gesamtstudiendauer								
ja	206	33 (16,0)	206	7 (3,4)	4,71 [2,13; 10,41]	5,42 [2,34; 12,57]	0,13 [0,07; 0,18]	<0,001
nein	126	16 (12,7)	125	11 (8,8)	1,44 [0,70; 2,98]	1,51 [0,67; 3,39]	0,04 [-0,04; 0,12]	0,319
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Alter								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,024
52 Wochen								
<65 Jahre	139	26 (18,7)	121	5 (4,1)	4,53 [1,79; 11,42]	5,34 [1,98; 14,39]	0,15 [0,07; 0,22]	<0,001
≥65 Jahre	193	43 (22,3)	210	33 (15,7)	1,42 [0,94; 2,13]	1,54 [0,93; 2,54]	0,07 [-0,01; 0,14]	0,092
Baseline FVC (% des Sollwertes)								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,048
Gesamtstudiendauer								
≤70%	196	47 (24,0)	193	42 (21,8)	1,10 [0,76; 1,59]	1,13 [0,71; 1,82]	0,02 [-0,06; 0,11]	0,603

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
>70%	136	34 (25,0)	138	16 (11,6)	2,16 [1,25; 3,72]	2,54 [1,33; 4,87]	0,13 [0,04; 0,22]	0,004
Zugrundeliegende ILD-Diagnose								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,018
Gesamtstudiendauer								
allergische Alveolitis	84	14 (16,7)	89	24 (27,0)	0,62 [0,34; 1,11]	0,54 [0,26; 1,14]	-0,10 [-0,22; 0,02]	0,102
nicht spezifische interstitielle Pneumonie	64	13 (20,3)	61	5 (8,2)	2,48 [0,94; 6,54]	2,85 [0,95; 8,57]	0,12 [0,00; 0,24]	0,054
nicht klassifi-zierbare interstitielle Pneumonie	64	21 (32,8)	50	12 (24,0)	1,37 [0,75; 2,50]	1,55 [0,67; 3,56]	0,09 [-0,08; 0,25]	0,303
autoimmun ILD	82	21 (25,6)	88	9 (10,2)	2,50 [1,22; 5,15]	3,02 [1,29; 7,07]	0,15 [0,04; 0,27]	0,009
andere ILD	38	12 (31,6)	43	8 (18,6)	1,70 [0,78; 3,71]	2,02 [0,72; 5,65]	0,13 [-0,06; 0,32]	0,177
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Baseline FVC (% des Sollwertes)								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,022
Gesamtstudiendauer								
≤70%	196	94 (48,0)	193	123 (63,7)	0,75 [0,63; 0,90]	0,52 [0,35; 0,79]	-0,16 [-0,26; -0,06]	0,002
>70%	136	60 (44,1)	138	58 (42,0)	1,05 [0,80; 1,38]	1,09 [0,67; 1,76]	0,02 [-0,10; 0,14]	0,727
Körpergewicht								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,010
Gesamtstudiendauer								
≤65 kg	91	28 (30,8)	89	49 (55,1)	0,56 [0,39; 0,80]	0,36 [0,20; 0,67]	-0,24 [-0,38; -0,10]	<0,001
>65 kg	241	126 (52,3)	242	132 (54,5)	0,96 [0,81; 1,13]	0,91 [0,64; 1,31]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,618
PT: Akute respiratorische Insuffizienz								
DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,038
52 Wochen								
ja	21	0 (0,0)	28	1 (3,6)	n.b.	n.b.	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,382
nein	311	10 (3,2)	303	1 (0,3)	9,74 [1,25; 75,65]	10,03 [1,28; 78,86]	0,03 [0,01; 0,05]	0,007

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			p-Wert[d]
	N[a]	n[b] (%)	N[a]	n[b] (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
PT: Interstitielle Lungenerkrankung								
Alter								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,048
Gesamtstudiendauer								
<65 Jahre	139	5 (3,6)	121	19 (15,7)	0,23 [0,09; 0,60]	0,20 [0,07; 0,55]	-0,12 [-0,19; -0,05]	<0,001
≥65 Jahre	193	23 (11,9)	210	37 (17,6)	0,68 [0,42; 1,10]	0,63 [0,36; 1,11]	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,108

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer in der Subgruppe
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe
c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins 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.

DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HRCT: High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UIP: Usual Interstitial Pneumonia

SUE nach SOC und PT

In Tabelle 4-80 sind die p-Werte der Interaktionstests der *SUE nach SOC und PT*, zu denen zu mindestens einem Datenschnitt ein statistisch signifikantes Ergebnis aufgetreten ist.

Tabelle 4-80: Übersicht zu den p-Werten der Interaktionstests für die *SUE nach SOC und PT*

Studie INBUILD	**Merkmal**									
	Alter	**Geschlecht**	**Region**	**Baseline FVC (% des Sollwertes)**	**Zugrundeliegende ILD-Diagnose**	**Körpergewicht**	**DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung**	**DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung**	**Einnahme von Methotrexat**	**UIP-ähnliches radiologisches Muster in einer HRCT-Aufnahme**
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-	-	-	-[a]
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums										
52 Wochen	0,878	0,284	0,678	0,692	0,262	0,176	0,106	0,059	0,410	0,312
Gesamt-studiendauer	0,592	0,156	0,545	0,288	0,808	***0,033***	0,619	0,290	0,418	0,420
PT: Akute respiratorische Insuffizienz										
52 Wochen	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-	***0,038***	-	-[a]
PT: Interstitielle Lungenerkrankung										
52 Wochen	0,119	0,330	0,684	0,309	0,796	0,753	0,583	0,612	0,683	0,629
Gesamt-studiendauer	0,060	0,729	0,616	***0,032***	0,475	0,240	0,390	0,429	0,662	0,980

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

a: p-Wert wird aufgrund von zu wenigen Patienten/Ereignissen nicht berechnet.

DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC; System Organ Class nach MedDRA; UIP: Usual Interstitial Pneumonia

Für die Endpunkte zu *SUE nach SOC und PT* werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm in Tabelle 4-81 dargestellt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für *SUE nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausprägung	Nintedanib		Placebo		Behandlungseffekt[c] Nintedanib vs. Placebo			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								
Körpergewicht								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,033
Gesamtstudiendauer								
≤65 kg	91	14 (15,4)	89	32 (36,0)	0,43 [0,25; 0,75]	0,32 [0,16; 0,66]	-0,21 [-0,33; -0,08]	0,002
>65 kg	241	51 (21,2)	242	61 (25,2)	0,84 [0,61; 1,16]	0,80 [0,52; 1,22]	-0,04 [-0,12; 0,03]	0,292
PT: Akute respiratorische Insuffizienz								
DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,038
52 Wochen								
ja	21	0 (0,0)	28	1 (3,6)	n.b.	n.b.	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,382
nein	311	10 (3,2)	303	1 (0,3)	9,74 [1,25; 75,65]	10,03 [1,28; 78,86]	0,03 [0,01; 0,05]	0,007
PT: Interstitielle Lungenerkrankung								
Baseline FVC (% des Sollwertes)								p-Wert des Interaktionstests[e]=0,032
Gesamtstudiendauer								
≤70%	196	17 (8,7)	193	28 (14,5)	0,60 [0,34; 1,06]	0,56 [0,30; 1,06]	-0,06 [-0,12; 0,01]	0,072
>70%	136	2 (1,5)	138	17 (12,3)	0,12 [0,03; 0,51]	0,11 [0,02; 0,47]	-0,11 [-0,17; -0,05]	<0,001

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

a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer in der Subgruppe
b: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe
c: RR [95%-KI] und OR [95%-KI] berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode. RD [95%-KI] berechnet mittels der Methode in Greenland and Robins (1985). Ein RR größer eins 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.

DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risk Difference (Absolute Risikodifferenz); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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 4-82: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quellen
INBUILD (1199.247)	Studienprotokoll: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018) Studienbericht: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019c) Zusatzauswertungen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020c) Registerbericht: (EU Clinical Trials Register, 2015; 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, 2019b; ClinicalTrials.gov, 2020b) Publikationen: (Flaherty et al., 2019; Wells et al., 2020)

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 4-83: 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 4-84: 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 4-85: 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 4-86: 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 4-87: 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.

4.3.2.2.2 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 4-88: 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 4-89: 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 4-90: 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 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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 (INBUILD) 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, 2020). Die INBUILD Studie beinhaltet einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care und weist auf Studienebene (externe Validität) ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die vorhandene Evidenz ist daher methodisch grundsätzlich 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 4-94 gibt einen Überblick über die Einstufung der Ergebnissicherheit auf Endpunktebene differenziert nach Endpunktoperationalisierung, Erhebungszeitraum/-zeitpunkt und Analysemethode.

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 4-94: Bewertung der Ergebnissicherheit auf Endpunktebene

Studie INBUILD				
Endpunkt Analysezeitpunkt	**Analyse-methode / Imputations-methode**	**Verzer-rungs-potenzial**	**Sonstige Aspekte / Erläuterung**	**Ergebnis sicher-heit**
Tod				
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache und Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod				
52 Wochen	TTE	niedrig	keine	hoch
Gesamtstudiendauer	TTE	niedrig	keine	hoch

Studie INBUILD				
Endpunkt Analysezeitpunkt	**Analyse-methode / Imputations-methode**	**Verzer-rungs-potenzial**	**Sonstige Aspekte / Erläuterung**	**Ergebnis sicher-heit**
FVC				
Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr)				
52 Wochen	REML	niedrig	keine	hoch
Gesamtstudiendauer	REML	niedrig	aufgrund der variablen Beobachtungszeit weist die Analyse große Unsicherheiten in der Schätzung des Behandlungseffekts auf	mittel
Absolute FVC-Abnahme um >5%/10% (% des Sollwertes)				
zu Woche 52	Logistische Regression / NRI	hoch	Ergebnis imputationsgetrieben	gering
zu Woche 52	Logistische Regression / MI	niedrig	keine	hoch
Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um >5%/10% (% des Sollwertes)				
52 Wochen	TTE	niedrig	keine	hoch
Gesamtstudiendauer	TTE	niedrig	keine	hoch
Exazerbationen				
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod				
52 Wochen	TTE	niedrig	keine	hoch
Gesamtstudiendauer	TTE	niedrig	keine	hoch
Hospitalisierung				
Zeit bis zur ersten nicht-elektiven Hospitalisierung oder Tod				
52 Wochen	TTE	niedrig	keine	hoch
Gesamtstudiendauer	TTE	niedrig	keine	hoch
L-PF				
Veränderung des L-PF-Gesamtscores, L-PF-Symptom-Gesamtscores, L-PF-Dyspnoe-Scores, L-PF-Husten-Scores, L-PF-Fatigue-Scores und L-PF-Impact-Scores				
Zu Woche 52	MMRM	niedrig	keine	hoch

Studie INBUILD				
Endpunkt Analysezeitpunkt	**Analyse-methode / Imputations-methode**	**Verzer-rungs-potenzial**	**Sonstige Aspekte / Erläuterung**	**Ergebnis sicher-heit**
Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte und des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte				
Zu Woche 52	Logistische Regression / MI	niedrig	keine	hoch
K-BILD				
Veränderung des K-BILD-Gesamtscores				
zu Woche 52	MMRM	niedrig	keine	hoch
Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≤0,7 Punkte				
zu Woche 52	Logistische Regression / MI	niedrig	keine	hoch
PF-IQOLS				
Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores				
zu Woche 52	MMRM	niedrig	keine	hoch
EQ-5D-5L VAS				
Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores				
zu Woche 52	MMRM	niedrig	keine	hoch
UE				
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

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed Effects Model for Repeated Measures; NRI: Non-Responder Imputation; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); REML: Restricted Maximum Likelihood; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA; TTE: Time-To-Event-Analyse (Ereigniszeitanalyse); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)

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 von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegt die randomisierte kontrollierte Phase III-Studie INBUILD zugrunde, in die Patienten mit chronischer PF-ILD eingeschlossen wurden, welche nicht an einer IPF leiden.

Die IPF stellt per Definition den archetypischen Vertreter der chronischen PF-ILD dar und wurde bereits 2015 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden zugelassen. Über den Zusatznutzen von Nintedanib für Patienten mit IPF hat der G-BA in der erneuten Nutzenbewertung mit Beschluss vom 17.10.2019 entschieden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a).

Mortalität

Bei der chronischen PF-ILD handelt es sich um einen rasch fortschreitend fibrosierenden Phänotyp der ILD, welcher bei der Mehrheit der Erkrankten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann. Ein wichtiges Therapieziel ist daher eine Verlängerung des Überlebens der Patienten ohne Fortschreiten der Symptomatik bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität.

Bei den in der INBUILD Studie unmittelbar erhobenen Endpunkten zur Mortalität *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* sowie *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* zeigte sich über die Gesamtstudiendauer eine niedrigere Rate an Todesfällen unter Nintedanib als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zwar war die INBUILD Studie nicht für eine konfirmatorische Aussage zur Mortalität ausgelegt, dennoch weisen die Ergebnisse der INBUILD Studie auf ein um etwa 23% niedrigeres Gesamtsterberisiko unter Nintedanib als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie hin (Tabelle 4-95).

Da die IPF den Archetyp der chronischen PF-ILD darstellt, ist für die medizinische Gesamtbetrachtung der chronischen PF-ILD die Hinzunahme der Evidenz aus den RCT zur Untersuchung von Nintedanib in IPF sinnvoll (Brown et al., 2020). Im Anwendungsgebiet der IPF liegen vier RCT vor, auf dessen Grundlage der G-BA am 17.10.2019 über den Zusatznutzen von Nintedanib in IPF beschlossen hat (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a). Auch vor dem Hintergrund der nicht ausreichenden statistischen Power zur Analyse der Mortalität in den Einzelstudien ist dies ein sinnvoller Ansatz, um sämtliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen. Diese ergänzend dargestellte meta-analytische Auswertung der Studien im Anwendungsgebiet der IPF und der anderen chronischen PF-ILD umfasst somit einen Pool von insgesamt fünf RCT (TOMORROW 150 mg-Arm, INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187, INBUILD) und zeigt einen konsistenten Effekt über alle Studien hinweg mit einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtschätzer für das Gesamtüberleben unter Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: HR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,97] (Abbildung 28).

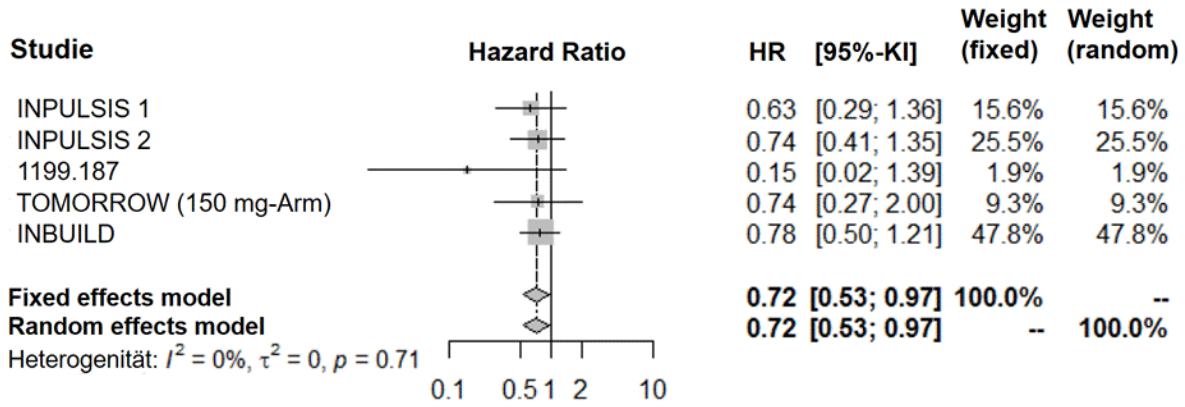


Abbildung 28: Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit bis zum Tod unabhängig von der Ursache für das Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD inklusive IPF (ergänzende Analyse)

Neben der unmittelbaren Erfassung der Mortalität wurde die Mortalität in der INBUILD Studie auch über den Surrogatendpunkt FVC abgebildet. Die jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) über 52 Wochen war in der INBUILD Studie mit einer AD von 106,96 ml ([95%-KI]: [65,42; 148,50]; p<0,0001) unter Nintedanib klinisch relevant und statistisch signifikant geringer als

im Vergleichsarm (Tabelle 4-95). Die relative Reduktion der jährlichen FVC-Abnahme (ml/Jahr) über 52 Wochen betrug damit 57%. Auch der Anteil der Patienten mit einer *absoluten FVC-Abnahme um >5% bzw. >10% (% des Sollwertes)* zu Woche 52 war unter der Behandlung mit Nintedanib klinisch relevant und statistisch signifikant geringer. Dieser Vorteil wird außerdem in der *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5% bzw. ≥10% (% des Sollwertes)* über die Gesamtstudiendauer bestätigt und zeigt, dass das Risiko im Beobachtungszeitraum eine absolute FVC-Abnahme um mehr als 5% bzw. 10% zu erleiden unter Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie um 33-36% geringer ist (Tabelle 4-95).

Somit reduziert Nintedanib bei Patienten mit chronischer PF-ILD statistisch signifikant und klinisch relevant den krankheitsbedingten Lungenfunktionsverlust im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Als valides Surrogat für die Mortalität deutet dies auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Behandlung von Patienten mit chronischer PF-ILD mit Nintedanib hin. Die Ableitung des Therapieeffekts von Nintedanib im Endpunkt FVC auf das Mortalitätsrisiko auf Basis des in Abschnitt 4.5.4 berechneten Metaregressionsmodells zeigt, dass die Reduktion der jährlichen FVC-Abnahme von 106,96 ml, wie sie in der INBUILD Studie beobachtet wurde, einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 28% entspricht.

Vor dem Hintergrund, dass akute Exazerbationen mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert sind (ein Drittel der Patienten verstirbt in den ersten 3 Monaten nach einer akuten Exazerbation; siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1), wird der patientenrelevante Vorteil einer Behandlung mit Nintedanib in der Nutzendimension Mortalität zusätzlich durch den statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* deutlich.

Für die Mortalität ergibt sich hieraus ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit chronischer PF-ILD.

Tabelle 4-95: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Mortalität

Ergebnisse der INBUILD Studie und erweiterte Analyse der Mortalität unter Einbeziehung der IPF Evidenz	**Mortalität** *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache (Gesamtstudiendauer)* HR[a] [95%-KI]: 0,78 [0,50; 1,21]; p=0,2594 *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod (Gesamtstudiendauer)* HR[a] [95%-KI]: 0,68 [0,39; 1,18]; p=0,1677 FVC als valider Surrogatendpunkt für Mortalität: *Jährliche FVC-Abnahme (in ml) (52 Wochen)* AD [95%-KI]: 106,96 [65,42; 148,50]; p<0,001 *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥5% (% des Sollwertes) (Gesamtstudiendauer)* HR[a] [95%-KI]: 0,67 [0,56; 0,81]; p<0,0001 *Zeit bis zur absoluten FVC-Abnahme um ≥10% (% des Sollwertes) (Gesamtstudiendauer)* HR[a] [95%-KI]: 0,64 [0,50; 0,81]; p=0,0002 Akute Exazerbationen als Mortalitäts-assoziierter Endpunkt: *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod (Gesamtstudiendauer)* HR[a] [95%-KI]: 0,67 [0,46; 0,98]; p=0,0387 ***Ergänzend dargestellt*** Meta-Analyse zum Endpunkt Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, für das Anwendungsgebiet der chronischen PF-ILD inklusive IPF: *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache (maximal verfügbare Studiendauer)* HR[a] [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,97]
Bewertung des Zusatznutzens	Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt FVC als valides Surrogat für die Mortalität gemäß AM-Nutzen V: • ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Nintedanib im Vergleich zu BSC aufgrund einer bisher nicht erreichten Verbesserung des Überlebens der mit Nintedanib behandelten Patienten.
a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an. AD: adjustierte Differenz; AM-Nutzen V: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall	

Morbidität

Patienten mit chronischer PF-ILD sind einer hohen Krankheitslast ausgesetzt. Die Krankheitssymptomatik ist insbesondere gekennzeichnet durch eine zunehmende Luftnot mit erheblichen Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit. Die Verschlechterung verläuft chronisch progredient. Darüber hinaus können akute Exazerbationen auftreten. Dies sind erhebliche rapide Verschlechterungen des Gesundheitszustandes der Patienten, die maßgeblichen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung haben. Sie sind akut lebensbedrohlich und mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert (ein Drittel der Patienten verstirbt in den ersten 3 Monaten nach einer akuten Exazerbation; siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Akute Exazerbationen traten unter Nintedanib deutlich seltener auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nintedanib: 6,9% vs. zweckmäßige Vergleichstherapie: 10,6% über die Gesamtstudiendauer). Das HR von 0,67 für die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* zeigt mit einer 33%-igen Reduktion der akuten Exazerbationen oder Tod einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Nintedanib (HR [95% KI]: 0,67 [0,46; 0,98]; p=0,0387) (Tabelle 4-96). Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen, dass mit zunehmender Beobachtungszeit die Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* zwischen den Behandlungsgruppen kontinuierlich auseinandergehen, was verdeutlicht, dass Nintedanib das rapide Fortschreiten der Erkrankung maßgeblich und dauerhaft positiv beeinflusst.

Die Beurteilung typischer Symptome einer Lungenfibrose wie Luftnot, Husten und Müdigkeit sowie deren Einfluss auf den Alltag und Lebensqualität der Patienten wurden in der INBUILD Studie durch den L-PF Fragebogen erfasst. Die Ergebnisse zeigen, eine deutliche Verbesserung der patientenberichteten atmungsbezogenen Symptomatik gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Analyse der stetigen Endpunkte *Veränderung des L-PF-Gesamtscores, des L-PF-Symptom-Gesamtscores* und *des L-PF-Impact-Score*s ergab sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nintedanib, das in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) jedoch nicht gesichert ist. Für den *L-PF-Dyspnoe-Score* sowie den *L-PF-Husten-Score* zeigte sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil in der Analyse der stetigen Endpunkte. Hierbei waren die Anteile an Patienten, für die zu Woche 52 *keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte* bzw. *des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte* vorlag, im Nintedanib-Arm jeweils signifikant höher als im Vergleichsarm (OR [95%-KI]: 1,55 [1,12; 2,16] bzw. 1,52 [1,07; 2,16]) (Tabelle 4-96).

Damit bedeutet die Behandlung mit Nintedanib für die Patienten eine Verbesserung der Morbidität, sowohl im Hinblick auf die schwerwiegende Komplikation der akuten Exazerbation als auch bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen Krankheitssymptome Atemnot und Husten. Vor dem Hintergrund, dass akute Exazerbationen Ereignisse sind, die mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert sind, wird durch die Vermeidung akuter Exazerbationen implizit eine Verlängerung des Überlebens erreicht.

Bezüglich der Morbidität ergibt sich hieraus ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit chronischer PF-ILD.

Tabelle 4-96: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Morbidität

Ergebnisse der INBUILD Studie	**Morbidität** Akute Exazerbationen: *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod (Gesamtstudiendauer)* HR[a] [95%-KI]: 0,67 [0,46; 0,98]; p=0,0387 Nicht-elektive Hospitalisierung: *Zeit bis zur ersten nicht-elektive Hospitalisierung oder Tod (Gesamtstudiendauer)* HR[a] [95%-KI]: 0,86 [0,68; 1,09]; p=0,2152 L-PF: *Veränderung des L-PF-Gesamtscore (Woche 52)* MWD[b] [95%-KI]: -4,05 [-5,96; -2,14]; p<0,0001; Hedges' g: -0,35 [-0,51; -0,18] *Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores (Woche 52)* MWD[b] [95%-KI]: -3,31 [-5,23; -1,40]; p=0,0007; Hedges' g: -0,28 [-0,45; -0,12] *Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores (Woche 52)* MWD[b] [95%-KI]: -3,53 [-6,14; -0,92]; p=0,0081 *Veränderung des L-PF-Husten-Scores (Woche 52)* MWD[b] [95%-KI]: -6,09 [-9,65; -2,53]; p=0,0008 *Veränderung des L-PF- Fatigue-Scores (Woche 52)* MWD[b] [95%-KI]: -0,06 [-2,27; 2,16]; p=0,9611 *Veränderung des L-PF-Impact-Scores (Woche 52)* (siehe auch Lebensqualität) MWD[b] [95%-KI]: -4,48 [-6,83; -2,12]; p= 0,0002; Hedges' g: -0,31 [-0,47; -0,15] *Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Dyspnoe-Scores um >5 Punkte (Woche 52)* OR[c] [95%-KI]: 1,55 [1,12; 2,16] *Keine klinisch relevante Verschlechterung des L-PF-Husten-Scores um >0,5 Punkte (Woche 52)* OR[c] [95%-KI]: 1,52 [1,07; 2,16]
Bewertung des Zusatznutzens	Die Ergebnisse aller Endpunkte zur Morbidität zeigen einen Vorteil der Nintedanib-Therapie im Vergleich zu BSC. Der Zusatznutzen wird vor allem aber basierend auf den Ergebnissen hinsichtlich der Vermeidung *akuter Exazerbationen* abgeleitet. Insgesamt ergibt sich anhand des Endpunkt *akute Exazerbationen* sowie des Endpunkts *L-PF* gemäß AM-Nutzen V: • ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Nintedanib im Vergleich zu BSC bezüglich einer Verbesserung relevanter und schwerwiegender Symptome bzw. einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. einer Verlängerung des Überlebens. Dies trifft hier aufgrund der erzielten Vermeidung der potenziell lebensbedrohlichen *akuten Exazerbationen* zu.

a: Ein HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an.

b: Eine Verringerung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung.

c: Ein OR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an.

AM-Nutzen V: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand

Die chronische PF-ILD führt zu erheblichen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und allgemeinem Wohlbefinden betroffener Patienten. Symptome wie Dyspnoe, Erschöpfung sowie eingeschränkte Mobilität beeinträchtigen die Teilhabe der Patienten am alltäglichen und sozialen Leben. Aufgrund der kontinuierlichen Progression der chronischen PF-ILD besteht ein wichtiges Therapieziel in der Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Krankheitsverlauf. Die in der INBUILD Studie erhobenen Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich in die Kategorien der atmungsbezogenen Lebensqualität (K-BILD, PF-IQOLS) und die des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) einordnen.

Der Anteil an Patienten, für die zu Woche 52 eine *klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte* vorlag, war im Nintedanib-Arm signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-97).

Zudem zeigte sich für den Endpunkt *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* eine statistisch signifikante Verbesserung unter Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, welche in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) jedoch nicht gesichert ist (Tabelle 4-97).

Darüber hinaus lag im Endpunkt L-PF im Impact-Score, der die krankheitsbedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität abbildet, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, welcher in seiner klinischen Relevanz (Hedges' g) nicht gesichert ist (Tabelle 4-97).

Diese Vorteile werden weiter unterstützt durch das Ergebnis zum allgemeinen Gesundheitszustand, gemessen anhand des EQ-5D-VAS, welcher einen konsistenten Trend hinsichtlich eines besseren Gesundheitszustands zugunsten einer Behandlung mit Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt (Tabelle 4-97).

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustands ergibt sich hieraus insgesamt ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit chronischer PF-ILD.

Tabelle 4-97: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse der INBUILD	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität** K-BILD: *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores (Woche 52)* MWD[a] [95%-KI]: 1,34 [-0,31; 2,98]; p=0,1115 *Klinisch relevante Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte (Woche 52)* OR[b] [95%-KI]: 1,46 [1,04; 2,03] PF-IQOLS: *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores (Woche 52)* MWD[c] [95%-KI]: -0,118 [-0,229; -0,008]; p=0,0355; Hedges' g: -0,17 [-0,34; -0,01] EQ-5D-5L VAS: *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Score (Woche 52)* MWD[a] [95%-KI]: 2,62 [-0,03; 5,28]; p=0,0530 L-PF: *Veränderung des L-PF-Impact-Scores (Woche 52)* (siehe auch Morbidität) MWD[c] [95%-KI]: -4,48 [-6,83; -2,12]; p= 0,0002; Hedges' g: -0,31 [-0,47; -0,15]
Bewertung des Zusatznutzens	Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß AM-Nutzen V: • ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Nintedanib im Vergleich zu BSC bezüglich einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

a: Eine Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung.

b: Ein OR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Nintedanib-Therapie an.

c: Eine Verringerung gegenüber dem Ausgangswert entspricht einer Verbesserung.

AM-Nutzen V: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; VAS: Visual Analog Scale

Unerwünschte Ereignisse

UE traten in der INBUILD Studie über die Gesamtstudiendauer bei 98,2% der Patienten auf, die mit Nintedanib behandelt wurden, verglichen mit 93,1% der Patienten des Vergleichsarms. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant (RR [95% KI]: 1,06 [1,02; 1,09]; p=0,001). SUE traten in der INBUILD Studie über die Gesamtstudiendauer bei 44,3% der Patienten auf, die mit Nintedanib behandelt wurden, verglichen mit 49,5% der Patienten des Vergleichsarms. Der Unterschied zwischen den Gruppen zeigt einen Trend hinsichtlich einer geringeren Gesamtrate an SUE unter Nintedanib, ist jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95% KI]: 0,89 [0,76; 1,05]; p=0,174). UE, die über die Gesamtstudiendauer zum Therapieabbruch führten, traten in der INBUILD Studie bei 22,0% der Patienten, die mit Nintedanib behandelt wurden, auf, verglichen mit 14,5% der Patienten der Vergleichstherapie. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant (RR [95% KI]: 1,52 [1,09; 2,11]; p=0,003) (Tabelle 4-98). Somit brachen in der Nintedanib-Gruppe häufiger Studienteilnehmer die Behandlung aufgrund eines UE ab als in der Kontrollgruppe. Im Nintedanib-Arm waren gastrointestinale UE, insbesondere Diarrhö, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Im Vergleichsarm waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, insbesondere Interstitielle Lungenerkrankung, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch. Insgesamt ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen für Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt.

Im Vergleich der Nintedanib-Studien im Anwendungsgebiet der ILD zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten*, zu Woche 52 relative Risiken von 1,44 (95%-KI [0,86; 2,40]) für die Indikation IPF (TOMORROW 150 mg, INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187), von 1,91 (95%-KI [1,30; 2,80]) für andere chronische PF-ILD (INBUILD) bzw. von 1,84 (95%-KI [1,16; 2,91]) in der Studie SENSCIS. Der Anteil der Patienten, die nach Abschluss der kontrollierten Phase der jeweiligen Studien vom Nintedanib-Arm in die einarmige Fortsetzungsstudie wechselten, war vergleichbar (INPULSIS 1 und INPULSIS 2: 89%, SENSCIS: 92%, INBUILD 96%). Dies spricht für eine insgesamt vergleichbare Akzeptanz des Nebenwirkungsprofils von Nintedanib über die Anwendungsgebiete hinweg.

Unter den präspezifizierten UE sowie UE nach SOC und PT ergaben sich statistisch signifikante Nachteile für Nintedanib im gastrointestinalen und metabolischen System für die *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, die SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, das Safety Topic *Gewichtsabnahme* sowie im hepatobiliären bzw. Leberwerte-System und renalen System für das *Safety Topic Leberfunktionsstörungen* und das Safety Topic *Nierenversagen* (Tabelle 4-98). Die in der Studie INBUILD erfassten statistisch signifikant nachteiligen UE im gastrointestinalen, metabolischen und hepatobiliären Bereich entsprechen hinsichtlich der Art und Häufigkeit überwiegend dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib und beinhalten Ereignisse wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, verminderten Appetit, Gewichtsabnahme, Leberfunktionsstörungen, Leberenzymerhöhung und Leberversagen. Die überwiegende Mehrzahl des UE Diarrhö weist einen CTCAE-Grad <3 (nicht-schwere Diarrhö) auf und etwa 90% der Patienten mit Diarrhö setzten die Behandlung mit Nintedanib fort, woraus abzuleiten ist, dass sich das UE Diarrhö bei den meisten Patienten des Nintedanib-Arms entsprechend den Empfehlungen des Prüfplans gut kontrollieren ließ.

Statistisch signifikante Vorteile für Nintedanib ergaben sich für die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* und für das Safety Topic *Infektion der unteren Atemwege*. Die in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* erhöhte Rate des PT *Interstitielle Lungenerkrankung* in der Kontrollgruppe im Vergleich zum Nintedanib-Arm weist auf einen positiven Behandlungseffekt von Nintedanib hin.

Tabelle 4-98: Bewertung des Zusatznutzens mit Erläuterung – Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse der INBUILD	**Unerwünschte Ereignisse (Gesamtstudiendauer)** Gesamtraten: *Gesamtrate UE* RR[a] [95%-KI]: 1,06 [1,02; 1,09]; p=0,001 *Gesamtrate SUE* RR[a] [95%-KI]: 0,89 [0,76; 1,05]; p=0,174 *Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* RR[a] [95%-KI]: 1,52 [1,09; 2,11]; p=0,013 Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)* RR[a] [95%-KI]: 1,70 [1,51; 1,91]; p<0,001 *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)* RR[a] [95%-KI]: 1,39 [1,03; 1,88]; p=0,030 *Gewichtsabnahme (Safety Topic, Gruppe von MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 2,77 [1,65; 4,64]; p<0,001 *Leberfunktionsstörungen (Safety Topic, Gruppe von MedDRA SMQ)* RR[a] [95%-KI]: 3,56 [2,41; 5,26]; p<0,001 RR[a] [95%-KI]: 2,99 [1,10; 8,14]; p=0,024 (SUE) *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)* RR[a] [95%-KI]: 0,85 [0,73; 0,99]; p=0,033 RR[a] [95%-KI]: 0,70 [0,53; 0,92]; p=0,010 (SUE) *Infektion der unteren Atemwege (Safety Topic, Gruppe von MedDRA PT)* RR[a] [95%-KI]: 0,78 [0,62; 0,99]; p=0,040
Bewertung des Zusatznutzens	Insgesamt zeigen sich im Bereich der UE Nachteile für Nintedanib im Vergleich zu BSC, die sich insbesondere aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen entsprechen hinsichtlich der Art und Häufigkeit überwiegend dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nintedanib und stellen den therapierelevanten Nutzen von Nintedanib nicht in Frage.
a: Ein RR > 1 zeigt einen Behandlungseffekt zuungunsten der Nintedanib-Therapie an. BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Fazit

Ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß wird nach AM-NutzenV dann ausgewiesen, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. In der Gesamtschau weist Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Vorteile auf, welche die Nachteile in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen überwiegen.

Die Vorteile einer Nintedanib-Behandlung hinsichtlich Mortalität (statistisch signifikante Reduktion der *jährlichen FVC-Abnahme* als valides Surrogat für Mortalität, numerischer Vorteil in der *Zeit bis zum Tod, unabhängig der Ursache* und statistisch signifikanter Vorteil im Mortalitäts-assoziierten Endpunkt *Zeit bis zur ersten akute Exazerbation oder Tod*; Tabelle 4-95) sowie Morbidität (statistische signifikante Reduktion der *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod*, statistische signifikante Vorteile im Endpunkt L-PF; Tabelle 4-96) werden jeweils als ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen eingestuft. Die Vorteile zugunsten einer Nintedanib-Behandlung hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität (statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt zur *klinisch relevanten Verbesserung des K-BILD-Gesamtscores um ≥0,7 Punkte K-BILD*, gestützt durch die Ergebnisse zum PF-IQOLS und EQ-5D-VAS; Tabelle 4-97) werden als ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen eingestuft. Bezüglich der *UE, die zum Therapieabbruch führten*, liegt ein Hinweis für einen geringeren Nutzen vor (Tabelle 4-98).

Aus den vorgestellten Daten geht hervor, dass bei der Behandlung mit Nintedanib für Patienten mit chronischer PF-ILD der Nutzen den potenziellen Nachteil überwiegt. Damit ergibt sich insgesamt ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im neuen Anwendungsgebiet für Patienten mit chronischer PF-ILD (Tabelle 4-99).

Tabelle 4-99: Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Nintedanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorteile	Nachteile
FVC und Zeit bis zum Tod: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen **Akute Exazerbationen und L-PF:** Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen **K-BILD, PF-IQOLS und EQ-5D-VAS:** Hinweis für einen geringen Zusatznutzen **Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT:** Vorteile: o Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums o Infektion der unteren Atemwege	**UE, die zum Therapieabbruch führten:** Hinweis für einen geringeren Nutzen **Präspezifizierte UE sowie UE nach SOC und PT:** Nachteile: o Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts o Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen o Gewichtsabnahme o Leberfunktionsstörungen
Gesamtaussage	
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level Visual Analog Scale; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD)	**Hinweis auf einen beträchtlichen 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 2005[17], Molenberghs 2010[18]). 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 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[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.

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.

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit einer chronischen PF-ILD assoziierten Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, welche die Wirksamkeit der Therapie auf die Patientensterblichkeit untersuchen. Mortalitätsstudien in der Indikation der chronischen PF-ILD müssten auf einen vergleichsweise langen Zeitraum ausgerichtet sein und eine sehr hohe Anzahl von Patienten umfassen, um statistische Signifikanz zu erreichen. Um die Verfügbarkeit von Nintedanib für Patienten mit chronischer PF-ILD – ausgenommen Patienten mit IPF – nicht zu verzögern, waren die vorliegenden Studien daher nicht als solche angelegt. Um indirekt dennoch Aussagen zu den zu erwartenden Mortalitätsunterschieden zwischen den Studienarmen treffen zu können, wurde im vorliegenden Dossier die FVC als Surrogatparameter für die Mortalität herangezogen.

Rationale für die Verwendung der FVC als valides Surrogat für die Mortalität

Bei der chronischen PF-ILD handelt es um eine schwerwiegende und häufig zum Tod führende Erkrankung (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausgeführt, kommt es aufgrund der zunehmenden Vernarbung der Lunge zu einer mit der Zeit fortschreitenden Abnahme der FVC, sodass die Belüftung der Lunge zunehmend eingeschränkt wird, bzw. eine erhebliche Atemanstrengung des Patienten erfordert. Es kommt in der Gesamtschau zu einer fortschreitenden und unumkehrbaren Schädigung der Lungenfunktion. Dies kann durch die Messung der FVC in regelmäßigen Intervallen im Krankheitsverlauf dokumentiert werden. FVC ist ein Lungenfunktionstest, der die Menge an Luft misst, die maximal aus der Lunge ausgeatmet werden kann, nachdem so tief wie möglich eingeatmet wurde. Die Lungenfunktionsmessung wird in der klinischen Praxis regelmäßig durchgeführt, um pathophysiologische Veränderungen im Krankheitsgeschehen darzustellen. Ein wesentlicher Vorteil ist dabei die gute Reproduzierbarkeit und standardisierte Erhebung der Daten. Der altersbedingte Verlust an FVC bei Gesunden liegt bei etwa 30-65 ml pro Jahr (Brändli et al., 1996; Griffith et al., 2001; Janssens, 2005; Alexeeff et al., 2007).

Im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF hatte der G-BA den Surrogatcharakter der FVC in Bezug auf Mortalität mit Verweis auf Mängel in der Informationsbeschaffung und in der Methodik nicht anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019b). Im Folgenden wird nun der Zusammenhang zwischen Mortalität und der FVC bei Patienten mit chronischer PF-ILD untersucht. Ziel ist es dabei, den Effekt der Veränderung der FVC auf die Mortalität und somit den Surrogatcharakter der FVC hinsichtlich der Mortalität nachzuweisen. Grundlage der Untersuchung bildet dabei Evidenz auf Basis einer systematischen Recherche nach relevanten Studien im Anwendungsgebiet. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausgeführt, ist dabei aufgrund der Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie, im klinischen Erscheinungsbild und im klinischen Verlauf (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1) im vorliegenden Anwendungsgebiet auch Evidenz zu Patienten mit IPF als relevant anzusehen.

Kriterien für den Einschluss von Studien

Tabelle 4-101 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Recherche zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität zusammen.

Tabelle 4-101: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**	**Aus-schluss-grund**
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit chronischer PF-ILD (Studien müssen >80% Patienten einschließen, die einen progredient fibrosierenden Phänotyp aufweisen) Erwachsene Patienten mit IPF[a]	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 • 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

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**	**Aus-schluss-grund**
Studiendauer	Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥24 Wochen	Studien mit einer Behandlungsdauer von <24 Wochen	A6
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts) Mehrfachpublikationen Studienregistereinträge oder Studienergebnis-datenbankeinträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7

a: Die IPF stellt den Archetyp einer chronischen PF-ILD dar, für Patienten mit IPF wird demnach davon ausgegangen, dass ein progredient fibrosierenden Phänotyp vorliegt.

BSC: Best Supportive Care; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); KI: Konfidenzintervall; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); VC: Vitalkapazität

Patientenpopulation

Berücksichtigt wurden Studien, die erwachsene Patienten mit chronischer PF-ILD einschließen. Grundsätzlich müssen dabei mindestens 80% der untersuchten Patientenpopulation den hier dargelegten Patientencharakteristika entsprechen. Dies umfasst zum einen Patienten mit IPF sowie Patienten mit ILD anderer Ursachen, die einen progredient fibrosierenden Phänotyp aufweisen. Studien an Patienten mit IPF, welche per Definition den Archetyp einer PF-ID darstellt, wurden grundsätzlich berücksichtigt, wenn auch die anderen Einschlusskriterien erfüllt wurden. Für Studien an Patienten mit ILD anderer Ursache als der IPF, war das Vorliegen eines progredient fibrosierenden Phänotyp jeweils zu prüfen. Im Hinblick auf die Recherche zur Epidemiologie der chronischen PF-ILD in Deutschland (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.3) ist davon auszugehen, dass ohne entsprechende Anreicherung im Zuge des Studiendesigns, keine der möglichen Grunderkrankungen für ILD in mehr als 80% der Fälle, einen progredient fibrosierenden Phänotyp ausbildet. Wurden auf Basis der vorhandenen Informationen daher keine Hinweise darauf gefunden, dass überwiegend Patienten mit progredient fibrosierenden Phänotyp untersucht wurden, wurde die Studie nicht berücksichtigt.

Intervention

Nintedanib ist ein stark antifibrotisch wirksames Arzneimittel mit Zulassung zur Therapie der chronischen PF-ILD (inklusive IPF) sowie der SSc-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. Im Anwendungsgebiet IPF stellen die beiden Arzneimittel die einzigen versorgungsrelevanten medikamentösen Therapieoptionen dar.

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 PF-ILD ist eine chronische progrediente Erkrankung, welche einer entsprechend langfristig angelegten Therapie bedarf. Um Aussagen zu langfristigen Effekten über nutzenbewertungsrelevante Endpunkte treffen zu können, ist daher eine gewisse Mindeststudiendauer vorauszusetzen.

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 4-101 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 1.295 Publikationen als nicht relevant bewertet, die verbliebenen 122 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Auf Volltext-Ebene wurden 50 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen (Tabelle 4-108), 72 Publikationen wurde als relevant bewertet. Diesen liegen 12 Studien zugrunde (Abbildung 29).

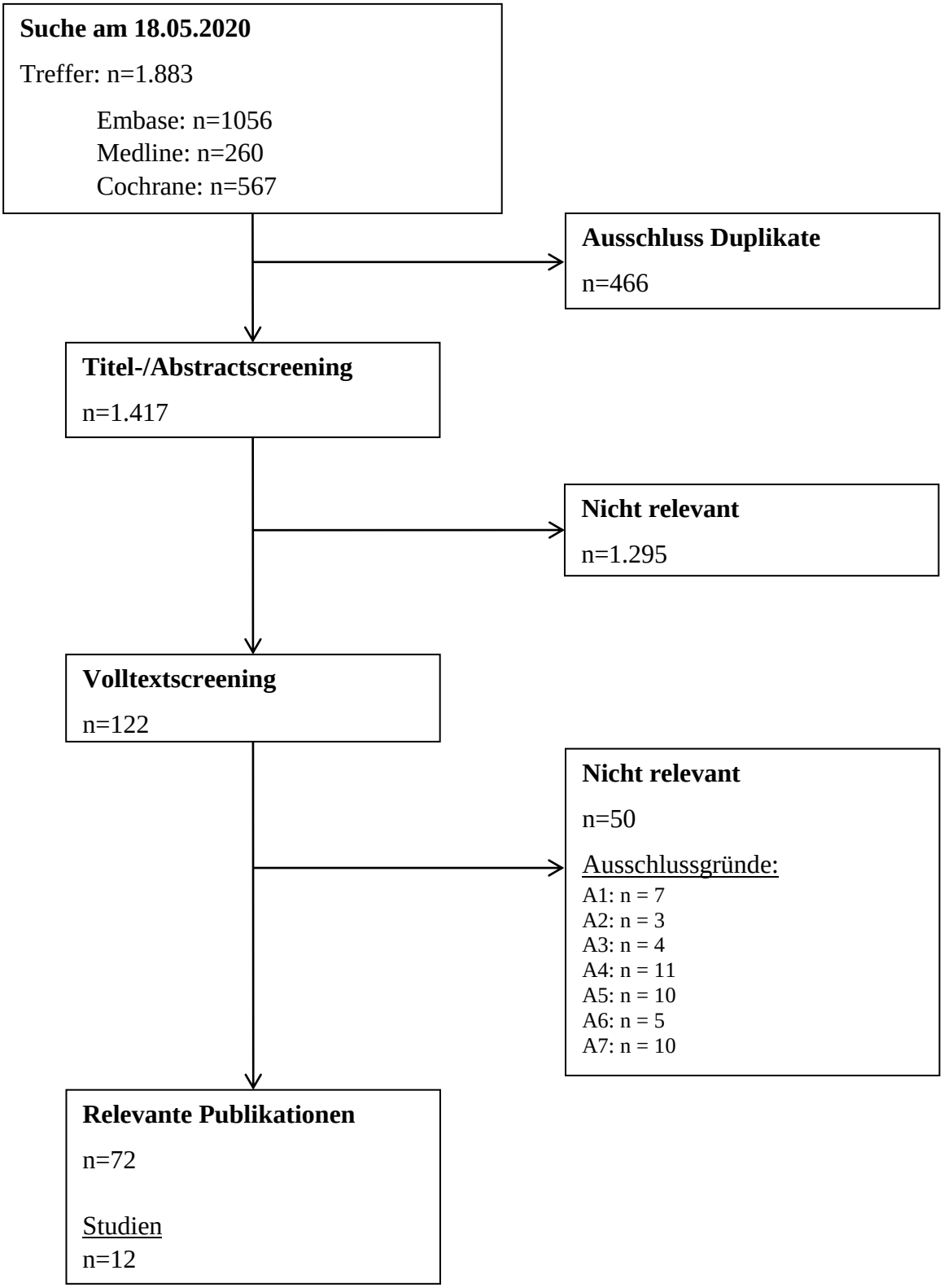


Abbildung 29: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

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 4-102 dargestellt. Tabelle 4-103 fasst zudem weitere Publikationen, inklusive gepoolter Analysen, zusammen, welche relevante Studien betrachten, aus welchen jedoch keine Informationen extrahiert wurden. In diesen Fällen konnten die zum Einschluss in die Analyse zum Nachweis des Surrogatcharakters der FVC notwendigen Informationen bereits aus anderen Quellen entnommen werden.

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-B dokumentiert. Alle auf Basis der Registersuche als relevant bewerteten Studien werden zusammen mit den in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten relevanten Studien in Tabelle 4-102 dargestellt. Registereinträge zu Studien, die als nicht relevant bewertet wurden, sind in Tabelle 4-112 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

Im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Suche in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifizierte Dokumente zu relevanten Studien sind in Tabelle 4-102 dargestellt, wenn darin berichtete Informationen herangezogen wurden.

Tabelle 4-103 enthält die übrigen im Zuge der Recherche identifizierten Quellen, aus welchen jedoch keine Informationen entnommen wurden, da die zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität notwendigen Daten bereits durch andere Quellen abgedeckt wurden.

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. Durch die Suche im AMIS konnten allerdings Synopsen für die Studien INPULSIS 1 (1199.32) und INPULSIS 2 (1199.34) identifiziert werden. Diese werden in

Tabelle 4-103 berichtet, diese Tabelle enthält alle im Zuge der Recherche identifizierten Quellen, aus welchen jedoch keine Informationen entnommen wurden, da die zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität notwendigen Daten bereits durch andere Quellen abgedeckt wurden.

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) brachte zwei Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF sowie ein Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pirfenidon im Anwendungsgebiet leichte bis mittelschwere IPF hervor (InterMune Deutschland GmbH, 2011; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019b).

Resultierender Studienpool

Tabelle 4-102: Studienpool und herangezogene Quellen – relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

Studie	**Register-einträge (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])**
INBUILD (1199.247)	ja ClinicalTrials.gov (NCT02999178) (ClinicalTrials.gov, 2020b) EU-CTR (2015-003360-37) (EU Clinical Trials Register, 2015) WHO-ICTRP (NCT02999178) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019a) WHO-ICTRP (EUCTR2015-003360-37-ES) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019c) WHO-ICTRP (EUCTR2015-003360-37-FR) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019b)	ja Abschnitte 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2 des vorliegenden Modul 4
INPULSIS 1 (1199.32)	ja ClinicalTrials.gov (NCT01335464) (ClinicalTrials.gov, 2016c) EU-CTR (2010-024251-87) (EU Clinical Trials Register, 2010b) WHO-ICTRP (CTRI/2011/12/002248) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2020d) WHO-ICTRP (EUCTR2010-024251-87-DE) (World Health Organization - International	ja (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019b)

Studie	**Register-einträge (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])**
	Clinical Trials Registry Platform, 2014b)	
INPULSIS 2 (1199.34)	ja ClinicalTrials.gov (NCT01335477) (ClinicalTrials.gov, 2016b) EU-CTR (2010-024252-29) (EU Clinical Trials Register, 2010a) WHO-ICTRP (CTRI/2011/12/002245) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2020a) WHO-ICTRP (EUCTR2010-024252-29-FI) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2014a)	ja (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019b)
TOMORROW (1199.30)	ja ClinicalTrials.gov (NCT00514683) (ClinicalTrials.gov, 2015b) EU-CTR (2006-002875-42) (EU Clinical Trials Register, 2006b) WHO-ICTRP (EUCTR2006-002875-42-DE) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2013) WHO-ICTRP (NCT00514683) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2017a)	ja (Richeldi et al., 2011; Karimi-Shah & Chowdhury, 2015)
1199.187	ja ClinicalTrials.gov (NCT01979952) (ClinicalTrials.gov, 2018b) WHO-ICTRP (NCT01979952) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2018)	ja (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019b)
CAPACITY 1 (PIPF-006)	ja ClinicalTrials.gov (NCT00287729) (ClinicalTrials.gov, 2017f) EU-CTR (2006-000138-11) (EU Clinical Trials Register, 2006c) WHO-ICTRP (EUCTR2006-000138-11-IE) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2012b) WHO-ICTRP (NCT00287729) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2017d)	ja (Noble et al., 2011; Karimi-Shah & Chowdhury, 2015)
CAPACITY 2 (PIPF-004)	ja ClinicalTrials.gov (NCT00287716) (ClinicalTrials.gov, 2017e) EU-CTR (2006-000252-41)	ja (Noble et al., 2011; Karimi-Shah & Chowdhury, 2015)

Studie	**Register-einträge (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])**
	(EU Clinical Trials Register, 2006a) WHO-ICTRP (EUCTR2006-000252-41-GB) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2012a) WHO-ICTRP (NCT00287716) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2017c)	
ASCEND (PIPF-016)	ja ClinicalTrials.gov (NCT01366209) (ClinicalTrials.gov, 2017d) WHO-ICTRP (PER-071-11) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2020c) WHO-ICTRP (NCT01366209) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2017b)	ja (King et al., 2014b; Karimi-Shah & Chowdhury, 2015)
MA39189	ja ClinicalTrials.gov (NCT03099187) (ClinicalTrials.gov, 2020d) EU-CTR (2016-002744-17) (EU Clinical Trials Register, 2016a) WHO-ICTRP (EUCTR2016-002744-17-ES) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2017e) WHO-ICTRP (NCT03099187) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2020b)	ja (Maher et al., 2020) bzw. (ClinicalTrials.gov, 2020c)
SP2	nein	ja (Azuma et al., 2005)
SP3	nein	Ja (Taniguchi et al., 2010)
KAWIN-001	ja ClinicalTrials.gov (NCT01504334) (ClinicalTrials.gov, 2012) WHO-ICTRP (NCT01504334) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2015)	ja (Huang et al., 2015)
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)		

Tabelle 4-103: Zusätzliche, nicht herangezogene Quellen – relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

In der Publikation / Quelle betrachtete Studie(n)	Publikation / Quelle
INBUILD	(Flaherty et al., 2017; Flaherty et al., 2019; Wells et al., 2020) (ClinicalTrials.gov, 2020a)
ASCEND (PIPF-016)	(Lederer et al., 2015) (ClinicalTrials.gov, 2017c)
CAPACITY 1 (PIPF-006) CAPACITY 2 (PIPF-004)	(InterMune Deutschland GmbH, 2011; King et al., 2014a; Nathan et al., 2015) (ClinicalTrials.gov, 2017b; EU Clinical Trials Register, 2017b) (CAPACITY 1) (ClinicalTrials.gov, 2017a; EU Clinical Trials Register, 2017a) (CAPACITY 2)
ASCEND (PIPF-016) CAPACITY 1 (PIPF-006) CAPACITY 2 (PIPF-004)	(Albera et al., 2016; Kreuter et al., 2016b; Kreuter et al., 2016c; Lancaster et al., 2016; Nathan et al., 2016; Noble et al., 2016; Fisher et al., 2017; Kreuter et al., 2017a; Ley et al., 2017; Nathan et al., 2018; Neighbors et al., 2018; Glassberg et al., 2019; Nathan et al., 2019a; Nathan et al., 2019b)
SP3	(Azuma et al., 2011; Taniguchi et al., 2011; Homma et al., 2015; Taguchi et al., 2015)
ASCEND (PIPF-016) CAPACITY 1 (PIPF-006) CAPACITY 2 (PIPF-004) SP2 SP3	(Aravena et al., 2015; Nathan et al., 2017; Ren et al., 2017; Davis et al., 2019)
CAPACITY 1 (PIPF-006) CAPACITY 2 (PIPF-004) SP2 SP3	(Spagnolo et al., 2010)
INPULSIS 1 (1199.32) INPULSIS 2 (1199.34)	(Richeldi et al., 2014a; Richeldi et al., 2014b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015; Corte et al., 2015; Costabel et al., 2016; Taniguchi et al., 2016; Azuma et al., 2017; Collard et al., 2017; Kolb et al., 2017; Raghu et al., 2017; Costabel et al., 2018; Flaherty et al., 2018; Kreuter et al., 2018; Brown et al., 2019; Diamantopoulos et al., 2019; Kreuter et al., 2019; Richeldi et al., 2019; Ryerson et al., 2019; Xu et al., 2019; Kreuter et al., 2020; Richeldi et al., 2020; Song et al., 2020)

In der Publikation / Quelle betrachtete Studie(n)	Publikation / Quelle
	(ClinicalTrials.gov, 2016a; EU Clinical Trials Register, 2016d) (INPULSIS 1) (ClinicalTrials.gov, 2016d; EU Clinical Trials Register, 2016c) (INPULSIS 2) (AMIS - Arzneimittel Informationsystem des Bundes, 2020a; AMIS - Arzneimittel Informationsystem des Bundes, 2020b) (INPULSIS 2)
TOMORROW (1199.30)	(Richeldi et al., 2018) (ClinicalTrials.gov, 2015a; EU Clinical Trials Register, 2016b)
1199.187	(ClinicalTrials.gov, 2018a)
INPULSIS 1 (1199.32) INPULSIS 2 (1199.34) TOMORROW (1199.30)	(Richeldi et al., 2016; Jeldres & Labarca, 2017; Noth et al., 2019)
INPULSIS 1 (1199.32) INPULSIS 2 (1199.34) TOMORROW (1199.30) CAPACITY 1 (PIPF-006) CAPACITY 2 (PIPF-004)	(Rinciog et al., 2017)
INPULSIS 1 (1199.32) INPULSIS 2 (1199.34) TOMORROW (1199.30) ASCEND (PIPF-016) CAPACITY 1 (PIPF-006) CAPACITY 2 (PIPF-004)	(Paterniti et al., 2017)

In der Publikation / Quelle betrachtete Studie(n)	Publikation / Quelle
INPULSIS 1 (1199.32) INPULSIS 2 (1199.34) TOMORROW (1199.30) ASCEND (PIPF-016) CAPACITY 1 (PIPF-006) CAPACITY 2 (PIPF-004) SP2 SP3	(Loveman et al., 2015; Canestaro et al., 2016; Rogliani et al., 2016; Fleetwood et al., 2017)
INPULSIS 1 (1199.32) INPULSIS 2 (1199.34) TOMORROW (1199.30) CAPACITY 1 (PIPF-006) CAPACITY 2 (PIPF-004) SP2 SP3	(Rochwerg et al., 2016)
INPULSIS 1 (1199.32) INPULSIS 2 (1199.34) TOMORROW (1199.30) ASCEND (PIPF-016) CAPACITY 1 (PIPF-006) CAPACITY 2 (PIPF-004) SP2 SP3 KAWIN-001	(Skandamis et al., 2019)

In der Publikation / Quelle betrachtete Studie(n)	Publikation / Quelle
INPULSIS 1 (1199.32) INPULSIS 2 (1199.34) TOMORROW (1199.30) 1199.187	(Lancaster et al., 2019)
MA39189	(Maher et al., 2018) (EU Clinical Trials Register, 2019)

Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Die Studiencharakteristika zu den in Tabelle 4-102 genannten Studien werden in Tabelle 4-104 dargestellt. Die berichteten Informationen umfassen die Studienpopulation, der Intervention sowie der erhobenen Endpunkte. Die den Angaben in Tabelle zugrundeliegenden Quellen, entsprechen den in Tabelle 4-102 aufgeführten.

Der Studienpool umfasst 12 Studien, in welchen insgesamt 4.311 Patienten eingeschlossen wurden. Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um RCT, die doppelblind durchgeführt wurden. Die Anzahl der Studienarme pro Studie liegt zwischen zwei und fünf. Zehn Studien untersuchten ausschließlich Patienten mit IPF, zwei Studien schlossen nur Patienten mit chronischer PF-ILD anderer Ursache als IPF ein.

Tabelle 4-104: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Herangezogene Operationalisierung der FVC und Mortalität
(1)	INBUILD (1199.247)	zweiarmig, randomisiert (1:1), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥18 Jahre) mit chronischer PF-ILD, die mindestens eines der Kriterien innerhalb der letzten 24 Monate erfüllten: • FVC-Abnahme von ≥10% des Sollwertes • FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome • FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax • Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax Das Durchschnittliche Alter betrug im Nintedanib-Arm 65,2 (±9,7) Jahre und im Placebo-Arm 66,3 (±9,8) Jahre. Die durchschnittliche FVC betrug 2.340 (±740) ml im Nintedanib-Arm und 2.321 (±728) ml im Placebo-Arm	Nintedanib 150 mg 2x täglich, per os: n=332 Placebo 2x täglich, per os: n=331	52 Woche *Follow-up*: 28 Tage nach Beendigung der Therapie Einzelne Patienten konnten bis zu 100 Wochen in der Studie verbleiben Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) (erhoben zu Woche 52) Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache (erhoben bis Woche 52)
(2)	INPULSIS 1 (1199.32)	zweiarmig, randomisiert (3:2), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥40 Jahre) mit IPF-Diagnose nach ATS/ERS/JRS/ ALAT-Richtlinien, DL_{CO} 30-79%, FVC ≥50% Das Durchschnittliche Alter betrug im Nintedanib- bzw. Placebo-Arm jeweils 66,9 (±8,4 bzw. 8,2) Jahre. Die durchschnittliche FVC betrug 2.757 (±735) ml im Nintedanib-Arm und 2.845 (±820) ml im Placebo-	Nintedanib 150 mg 2x täglich, per os: n=309 Placebo 2x täglich, per os: n=206	52 Wochen *Follow-up*: 28 Tage nach Beendigung der Therapie Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) (erhoben zu Woche 52) Zeit bis zum Tod,

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Herangezogene Operationalisierung der FVC und Mortalität
			Arm		unabhängig von der Ursache
(3)	INPULSIS 2 (1199.34)	zweiarmig, randomisiert (3:2), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥40 Jahre) mit einer IPF-Diagnose nach ATS/ERS/JRS/ ALAT-Richtlinien, DL_{CO} 30-79%, FVC ≥50% Das Durchschnittliche Alter betrug im Nintedanib Arm 66,4 (±7,9) Jahre und im Placebo Arm 67,1 (±7,5) Jahre. Die durchschnittliche FVC betrug 2.673 (±776) ml im Nintedanib-Arm und 2.619 (±787) ml im Placebo-Arm	Nintedanib 150 mg 2x täglich, per os: n=331 Placebo 2x täglich, per os: n=220	52 Wochen *Follow-up*: 28 Tage nach Beendigung der Therapie Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) (erhoben zu Woche 52) Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache
(4)	TOMORROW (1199.30)	fünfarmig randomisiert (1:1:1:1:1), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase II	Insgesamt 432 Patienten mit einer gesicherten bzw. wahrscheinlichen IPF-Diagnose wurden in die 4 verschiedenen Nintedanib bzw. den Placebo-Arm randomisiert. Das durchschnittliche Alter betrug 65,1 (±8,6) Jahre, die mediane FVC betrug 2,8 Liter	Nintedanib 50 mg 1x täglich, per os, n=86 (ITT n=87) 50 mg 2x täglich, per os, n=86, 100 mg 2x täglich, per os, n=86, 150 mg 2x täglich, per os, n=85 (ITT=86) Placebo per os, n=85, (ITT n=87)	52 Wochen Jährliche FVC-Abnahme (ml/Jahr) (erhoben zu Woche 52) Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache
(5)	Studie 1199.187 (1199.187)	Zweiarmig, randomisiert (1:1), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase IIIb	Erwachsene (≥40 Jahre) mit einer IPF-Diagnose nach ATS/ERS/JRS ALAT-Richtlinien, DL_{CO} 30-79%, FVC ≥50% Das Durchschnittliche Alter betrug im Nintedanib-Arm 68,8 (±7,6) Jahre und im Placebo-Arm 66,2	Nintedanib 150 mg 2x täglich, per os: n=56 Placebo 2x täglich, per os: n=57	24-78 Wochen (≥24 Wochen kontrollierte Phase; danach offene Phase) *Follow-up*: 28 Tage nach Beendigung der Therapie Jährliche FVC-Abnahme

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Herangezogene Operationalisierung der FVC und Mortalität
			(±9,4) Jahre. Die durchschnittliche FVC betrug 2.997 (±831) ml im Nintedanib Arm und 2.921 (±834) ml im Placebo Arm		(ml/Jahr) (erhoben über die gesamte doppelblinde Phase) Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache
(6)	CAPACITY 1 (PIPF-006)	Zweiarmig, randomisiert (1:1), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥40 - 80 Jahre) mit einer IPF-Diagnose DL_{CO} 30-90%, FVC 50-90% Das Durchschnittliche Alter betrug im Pirfenidon-Arm 66,8 (±7,9) Jahre und im Placebo-Arm 67,0 (±7,8) Jahre. Die durchschnittliche FVC zum Ausgangswert betrug 74,9% (in % vom Sollwert) im Pirfenidon-Arm und 73,1% (in % vom Sollwert) im Placebo-Arm	Pirfenidon 801 mg 3x täglich, per os n =171 Placebo 3x täglich, per os n = 173	72 Wochen mittlere Veränderung der FVC (ml) vom Ausgangswert bis Woche 72 Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache
(7)	CAPACITY 2 (PIPF-004)	dreiarmig, randomisiert (2:1:2), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥40 - 80 Jahre) mit einer IPF-Diagnose DL_{CO} 30-90%, FVC 50-90% Das Durchschnittliche Alter betrug im Pirfenidon-Arm (2.403 mg/d) 65,7 (±8,2) Jahre, im Pirfenidon-Arm (1.197 mg/d) 68.0 (±7.6) Jahre und im Placebo-Arm 66,3 (±7,5) Jahre. Die durchschnittliche FVC zum Ausgangswert betrug 76,4% (in % vom Sollwert) im Pirfenidon-Arm (niedrige Dosis), 74,5% (in % vom Sollwert) im Pirfenidon-Arm (hohe Dosis) und 76,2% (in % vom Sollwert) im Placebo-Arm	Pirfenidon 801 mg 3x täglich, per os n =174 Pirfenidon 399 mg 3x täglich, per os n =87 Placebo 3x täglich, per os n = 174	72 Wochen mittlere Veränderung der FVC (ml) vom Ausgangswert bis Woche 72 Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache
(8)	ASCEND (PIPF-016)	Zweiarmig, randomisiert (1:1), doppelblind, placebokontrolliert,	Erwachsene (≥40 - 80 Jahre) mit einer IPF-Diagnose nach den ATS 2011 Richtlinien, DL_{CO} 30-90%, FVC 50-90%	Pirfenidon 801 mg 3x täglich, per os n =278 Placebo	52 Wochen mittlere Veränderung der FVC (ml) vom

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Herangezogene Operationalisierung der FVC und Mortalität
		multizentrisch, Phase III	Das Durchschnittliche Alter betrug im Pirfenidon-Arm 68,4 (±6,7) Jahre und im Placebo-Arm 68,6 (±10,9) Jahre. Die durchschnittliche FVC zum Ausgangswert betrug 67,8% (in % vom Sollwert) im Pirfenidon-Arm und 68,6% (in % vom Sollwert) im Pirfenidon-Arm im Placebo-Arm	3x täglich, per os n = 277	Ausgangswert bis Woche 52 Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache
(9)	MA39189	zweiarmig, randomisiert (1:1), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase II	Erwachsene (≥18 - 85 Jahre) mit einer bestätigen progressiven fibrösen ILD, die nach multidisziplinärem Teamreview nicht (keine hohe oder moderate Wahrscheinlichkeit) als spezifische IPF oder eine andere definierte ILD klassifiziert werden kann. Patienten mit Verschlechterung der Erkrankung in den zurückliegenden 6 Monaten (definiert als Abfall der FVC um mehr als 5% oder einer bedeutsamen symptomatischen Verschlechterung) Das Durchschnittliche Alter betrug im Pirfenidon-Arm 70,0 Jahre und im Placebo-Arm 69,0 Jahre. Die durchschnittliche FVC zum Ausgangswert betrug 71,0% (in % vom Sollwert) im Pirfenidon-Arm und 71,5% (in % vom Sollwert) im Placebo-Arm	Pirfenidon 801 mg 3x täglich, per os n = 127 Placebo 3x täglich, per os n = 126	24 Wochen *Follow-up*: 28 Tage nach Beendigung der Therapie Veränderung der FVC (ml) (predicted) vom Ausgangswert bis Woche 24 (erhoben durch stationär durchgeführte Spirometrie) Berechnung des RR aus den berichteten Inzidenzen der Todesfälle im Studienverlauf
(10)	SP2	zweiarmig, randomisiert (2:1), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch	Erwachsene (≥20 - 75 Jahre) mit einer IPF-Diagnose nach den ATS/ERS Kriterien aus dem Jahr 2000. Das durchschnittliche Alter betrug im Pirfenidon-	Pirfenidon 600 mg 3x täglich, per os n = 72 Placebo 3x täglich, per os n = 35	9 Monate mittlere Veränderung der VC (L) vom Ausgangswert

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Herangezogene Operationalisierung der FVC und Mortalität
		(ausschließlich in Japan), Phase II	Arm 64,0 (±7,1) Jahre und im Placebo-Arm 64,3 (±7,6) Jahre. Die durchschnittliche VC zum Ausgangswert betrug 81,6% (±20,3) (in % vom Sollwert) im Pirfenidon-Arm und 78,4% (±17,2) (in % vom Sollwert) im Placebo-Arm		bis Monat 9 Berechnung des RR aus den berichteten Inzidenzen der Todesfälle im Studienverlauf
(11)	SP3	dreiarmig, randomisiert (2:1:2), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch (ausschließlich in Japan), Phase III	Erwachsene (≥20 - 75 Jahre) mit einer IPF-Diagnose nach den ATS/ERS Kriterien aus dem Jahr 2000. Das Durchschnittliche Alter betrug im Pirfenidon-Arm (hohe Dosis) 65,4 (±6,2) Jahre, im Pirfenidon-Arm (niedrige Dosis) 63,9 (±7,5) Jahre und im Placebo-Arm 64,7 (±7,3) Jahre. Die durchschnittliche VC zum Ausgangswert betrug 77,3% (±16,8) (in % vom Sollwert) im Pirfenidon-Arm (hohe Dosis), 76,2% (±18,7) (in % vom Sollwert) im Pirfenidon-Arm (niedrige Dosis) und 79,1% (±17,4) (in % vom Sollwert) im Placebo-Arm	Pirfenidon 600 mg 3x täglich (hohe Dosis), per os n = 108 400 mg 3x täglich (niedrige Dosis), per os n = 55 Placebo 3x täglich, per os n = 104	52 Wochen Adjustierte mittlere Veränderung der VC (L) vom Ausgangswert bis Woche 52 Berechnung des RR aus den berichteten Inzidenzen der Todesfälle im Studienverlauf
(12)	KAWIN-001	zweiarmig, randomisiert (1:1), doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch (ausschließlich in China) Investigator initiated trail (post approval)	Erwachsene (≥18 - 75 Jahre) mit einer IPF-Diagnose nach den ATS/ERS/JRS/ALAT-Richtlinien aus dem Jahr 2011 $DL_{CO} \geq 30$ %, FVC ≥ 45 % Das durchschnittliche Alter betrug im Pirfenidon + NAC-Arm 59,0 (±5,9) Jahre und im Placebo + NAC-Arm 61,6 (±6,4) Jahre. Die durchschnittliche FVC zum Ausgangswert betrug 75,6% (in % vom Sollwert) im Pirfenidon + NAC-Arm und 79,1% (in % vom Sollwert) im Placebo + NAC-Arm	Pirfenidon + N-Acetylcystein (NAC) 600 mg Pirfenidon und 600 mg NAC 3x täglich, per os n = 38 Placebo + N-Acetylcystein Placebo Tabletten und 600 mg NAC 3x täglich, per os n = 38	48 Wochen mittlere Veränderung der FVC (L) vom Ausgangswert bis Woche 48 Berechnung des RR aus den berichteten Inzidenzen der Todesfälle im Studienverlauf

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Herangezogene Operationalisierung der FVC und Mortalität
ALAT: Latin American Thoracic Society; ATS: American Thoracic Society; DLCO: Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid Diffusionskapazität); ERS: European Respiratory Society; FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Idiopathische Lungenfibrose); ITT: Intention-to-Treat; JRS: Japanese Respiratory Society; NAC: N-Acetylcystein; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); UE: Unerwünschtes Ereignis; UIP: Usual Interstitial Pneumonia; VC: Vital Capacity (Vitalkapazität)					

Bewertung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien

Alle eingeschlossenen Studien wurden als doppelblinde, randomisierte, kontrollierte und multizentrische Studien durchgeführt. Mit Ausnahme der Studien SP2 und SP3 (jeweils nur japanische Zentren) und der Studie KAWIN-001 (nur Zentren in China) wurden alle Studien multinational durchgeführt.

RCT weisen, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen geplant und durchgeführt werden, die größte Aussagesicherheit auf und sind grundsätzlich mit dem geringsten Verzerrungspotenzial behaftet. Das auf Basis der angegebenen Quellen abgeleitete Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 4-105 zusammengefasst.

Eine Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patient und behandelnder Person sowie eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fand dabei in allen eingeschlossenen Studien statt. Mit Ausnahme der Studie SP3, für welche entsprechende Informationen der Quelle nicht entnommen werden konnten, wurde die Randomisierungssequenz in allen eingeschlossenen Studien adäquat erzeugt. Studie SP2 wurde aus ethischen Gründen vorzeitig beendet. Alle Patienten waren jedoch mindestens 9 Monate in der Studie, sodass hier von keiner Verzerrung auszugehen ist. Somit ergibt sich für alle Studien sich ein niedriges Verzerrungspotential. Einschränkend ist anzumerken, dass in Publikationen oder Ergebnisberichten Verzerrungsaspekte im Allgemeinen nur knapp beschrieben werden. Bei der Bewertung des Verzerrungspotentials auf Basis solcher Quellen ist daher von einer Unsicherheit auszugehen.

Tabelle 4-105: Verzerrungspotential auf Studienebene - relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

Studie	Basis der Bewertung	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandelnde Personen			
INBUILD (1199.247)	Abschnitt 4.3.1.2.2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
INPULSIS 1 (1199.32)	(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019b)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
INPULSIS 2 (1199.34)	(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019b)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TOMORROW (1199.30)	(Richeldi et al., 2011)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Basis der Bewertung	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandelnde Personen			
Studie 1199.187	(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019b)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAPACITY 1 (PIPF-006)	(Noble et al., 2011)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CAPACITY 2 (PIPF-004)	(Noble et al., 2011)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASCEND (PIPF-016)	(King et al., 2014b)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MA39189	(Maher et al., 2020)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP2	(Azuma et al., 2005)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP3	(Taniguchi et al., 2010)	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
KAWIN-001	(Huang et al., 2015)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)								

Übersicht der Ergebnisse relevanter Studien

Die zur Bewertung der Validität der FVC als Surrogat für Mortalität herangezogenen Studienergebnisse zu den Endpunkten FVC bzw. VC und zur Mortalität sind in Tabelle 4-106 zusammengefasst.

Für Studien, zu welchen in den jeweiligen Quellen kein HR zum Gesamtüberlegen berichtet war, wurde bei vergleichbaren Beobachtungszeiten näherungsweise das RR aus den Inzidenzen der Todesfälle berechnet und herangezogen.

Tabelle 4-106: Übersicht der Studienergebnisse zu den Endpunkten FVC bzw. VC und Gesamtüberleben - relevante RCT für die Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

Studie	**Quelle**	**Intervention**	**MWD Veränderung der FVC/VC vom Ausgangswert (ml)**	**OS HR [95%-KI]**	**Inzidenzen Todesfälle (n/N)**	**OS RR [95%-KI][a]**
INBUILD	Abschnitt 4.3. 1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2	Nintedanib vs. Placebo	106,96 (52 Wochen)[b]	0,78 [0,50; 1,21][c]	nicht herangezogen	nicht herangezogen
INPULSIS 1 (1199.32)	(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019b)	Nintedanib vs. Placebo	125,26 (52 Wochen)	0,63 [0,29; 1,36]	nicht herangezogen	nicht herangezogen
INPULSIS 2 (1199.34)	(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019b)	Nintedanib vs. Placebo	93,73 (52 Wochen)	0,74 [0,40; 1,35]	nicht herangezogen	nicht herangezogen
TOMORROW (1199.30)[d]	(Karimi-Shah & Chowdhury, 2015)	Nintedanib vs. Placebo	131 (52 Wochen)	0,73 [0,27; 1,98]	nicht herangezogen	nicht herangezogen
Studie 1199.187[e]	(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019b)	Nintedanib vs. Placebo	195,07 (52 Wochen)	0,15 [0,02; 1,39]	nicht herangezogen	nicht herangezogen
CAPACITY 1 (PIPF-006)	(Karimi-Shah & Chowdhury, 2015)	Pirfenidon vs. Placebo	-6 (72 Wochen)	1,07 [0,55; 2,08]	nicht herangezogen	nicht herangezogen
CAPACITY 2[f] (PIPF-004)	(Karimi-Shah & Chowdhury, 2015)	Pirfenidon vs. Placebo	157 (72 Wochen)	0,65 [0,33; 1,29]	nicht herangezogen	nicht herangezogen
ASCEND	(Karimi-Shah	Pirfenidon vs. Placebo	193	0,57	nicht	nicht

Studie	Quelle	Intervention	MWD Veränderung der FVC/VC vom Ausgangswert (ml)	OS HR [95%-KI]	Inzidenzen Todesfälle (n/N)	OS RR [95%-KI][a]
(PIPF-016)	& Chowdhury, 2015)		(52 Wochen)	[0,28; 1,16]	herangezogen	herangezogen
MA39189[g]	(ClinicalTrials.gov, 2020c; Maher et al., 2020)	Pirfenidon vs. Placebo	95,3 (24 Wochen)	nicht herangezogen	Verumarm: 4/127 Vergleichsarm: 7/124	0,56 [0,17; 1,86]
SP2	(Azuma et al., 2005)	Pirfenidon vs. Placebo	100 (9 Monate)	nicht herangezogen	Verumarm: 0/73 Vergleichsarm: 1/36	0,17 [0,01; 3,96]
SP3[h]	(Taniguchi et al., 2010)	Pirfenidon vs. Placebo	70 (52 Wochen)	nicht herangezogen	Verumarm: 3/109 Vergleichsarm: 4/107	0,74 [0,17; 3,21]
KAWIN-001	(Huang et al., 2015)	Pirfenidon + NAC vs. Placebo + NAC	100 (48 Wochen)	nicht herangezogen	Verumarm: 2/38 Vergleichsarm: 2/38	1,00 [0,15; 6,74]

a: Berechnet aus dem Inzidenzen der Todesfälle über den Studienverlauf

b: Entspricht der primären Analyse zur FVC in der Studie INBUILD.

c: Entspricht dem Wert über die Gesamtstudiendauer. Für time-to-event-Analysen wir der jeweils späteste Zeitpunkt der Erhebung als relevant angesehen.

d: Neben dem als relevant betrachteten Arm mit einer täglichen Dosis von 300 mg Nintedanib, wurden in der Studie TOMORROW noch drei weitere Arme mit geringeren Dosen an Nintedanib untersucht (200 mg täglich, 100 mg täglich sowie 50 mg täglich). Die Relevanz des hier berücksichtigten Arms ergibt sich im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext.

e: Die Studienlaufzeit betrug 24-78 Wochen (≥24 Wochen kontrollierte Phase; danach offene nicht, randomisierte Phase). Zur Berechnung der FVC wurden auch Werte nach Woche 24 herangezogen, wenn diese während der kontrollierten Phase erhoben wurden

f: Neben dem als relevant betrachteten Arm mit einer täglichen Dosis von 2.403 mg Pirfenidon wurden in der Studie CAPACITY 2 noch ein weiterer Arm mit einer geringeren Dosis an Pirfenidon untersucht (1.197 mg täglich). Die Relevanz des hier berücksichtigten Arms ergibt sich im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext.

g: Primärer Endpunkt der Studie MA39189 war die Veränderung der FVC zwischen Ausgangswert und Woche 24 erhoben als tägliche Messungen durch die Patienten mit Hilfe eines tragbaren spirometrischen Geräts. Aufgrund starker intraindividueller Schwankungen in der Erhebung, die die ursprünglich geplante statistische Auswertung unmöglich machten, wird stattdessen die Veränderung der FVC, die im Zuge von Visiten erhoben wurde, herangezogen.

h: Die Studie SP3 fand ausschließlich in japanischen Zentren statt und umfasste drei Studienarme: tägliche Dosis von 1.800 mg Pirfenidon, tägliche Dosis von 1.200 mg Pirfenidon und Placebo. Für die vorliegende Analyse wird der Vergleich zwischen dem Arm der höheren Pirfenidon-Dosis und Placebo herangezogen. Eine Dosis von 1.800 mg täglich

Studie	Quelle	Intervention	MWD Veränderung der FVC/VC vom Ausgangswert (ml)	OS HR [95%-KI]	Inzidenzen Todesfälle (n/N)	OS RR [95%-KI][a]
entspricht in etwa der gewichtsnormalisierten Dosis von 2.403 mg in den amerikanischen und europäischen Studien. Die Relevanz des hier berücksichtigten Arms ergibt sich im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext.						
FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NAC: N-Acetylcystein, OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); , RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RR: Risk Ratio (Relatives Risiko); VC: Vital Capacity (Vitalkapazität)						

Statistische Methodik

Seitens des IQWiG wurden im Rahmen des Rapid Report zur Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Empfehlungen ausgesprochen, wie die Validität eines Surrogatendpunkts aufgezeigt werden kann (IQWIG, 2011). Das Methodenpapier sieht dazu einen zweistufigen Prozess vor. Zunächst wird anhand eines korrelationsbasierten Verfahrens der Zusammenhang zwischen den Effektschätzern des Surrogats und dem patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Dies geschieht mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten *r* bzw. dem Bestimmtheitsmaß R^2 sowie den zugehörigen KI. Unter Berücksichtigung der negativen Korrelation zwischen der MWD zur FVC und dem HR zum Gesamtüberleben -eine Zunahme der MWD zur FVC ist verbunden mit einer Abnahme des HR zum Gesamtüberleben-, liegt eine hohe Korrelation vor, wenn das 95%-KI des Korrelationskoeffizienten vollständig unter -0,85 liegt und eine niedrige Korrelation liegt vor, wenn das KI vollständig über -0,7 liegt. In allen anderen Fällen liegt eine mittelstarke Korrelation vor. Ein direkter Nachweis der Validität des Surrogats setzt eine hohe Korrelation in Verbindung mit hoher Aussagesicherheit der eingeschlossenen Studien voraus. In Verbindung mit einer mittelstarken Korrelation ergibt sich kein direkter Nachweis der Validität des Surrogats, in diesem Fall wird durch das Methodenpapier das Anwenden eines STE-Konzepts empfohlen.

Für das STE-Konzept sieht der Rapid Report einen meta-analytischen Ansatz auf Studienebene vor. Der STE ergibt sich als der kleinste Wert, den die untere Grenze des Konfidenzintervalls des Behandlungsunterschieds zur FVC annehmen darf, sodass die obere Grenze des KI für das HR zum Gesamtüberleben gerade noch kleiner 1 ist. Im vorliegenden Dossier wurde dafür eine Meta-Regression mit zufälligen Effekten und der Moderatorvariable *Behandlungsdifferenz FVC* durchgeführt. Die Meta-Regression wurde mittels Paule-Mandel-Schätzung und Knapp-Hartung-Methode erstellt. Die Gewichtung der einzelnen Studien erfolgt über die Standardfehler des HR bzw. der RR zum Gesamtüberleben. Da die Standardfehler den Publikationen häufig nicht zu entnehmen sind, erfolgte eine Rückrechnung anhand der jeweiligen 95%-KI des HR bzw. des RR (durch $(\log(HR_{upperBound})-\log(HR))/z(0{,}975)$, wobei z(0,975) das 0,975-Quantil der Standardnormalverteilung ist).

Ergebnisse zum Nachweis der FVC als valides Surrogat für Mortalität

Bezogen auf den Behandlungseffekt ergibt sich eine Korrelation zwischen der MWD der FVC und dem logarithmierten HR des Gesamtüberlebens von r=-0,48 ([95%-KI]: -0,83; 0,13). Legt man die vom IQWiG angewandten Kriterien zur Validierung von Surrogatendpunkten zugrunde, so ergibt sich im vorliegenden Fall eine Korrelation der mittleren Kategorie (IQWIG, 2011; IQWIG, 2017): Das 95%-KI des Korrelationskoeffizienten liegt nicht vollständig unter -0,85, schließt aber den Schwellenwert von -0,7, oberhalb dessen von einer niedrigen Korrelation ausgegangen würde, mit ein.

Bei Vorliegen einer mittelstarken Korrelation ist ein direkter Nachweis der Validität als Surrogat über das oben beschriebene korrelationsbasierte Verfahren nicht erbracht. Im Folgenden wurde daher überprüft, ob der Nachweis der Validität als Surrogat anhand eines STE-Konzepts erfolgen kann.

Abbildung 30 zeigt ein Metaregressionsmodell auf Basis der berichteten Behandlungsdifferenzen zur Abnahme der FVC bzw. VC (ml) und dem HR bzw. RR für das

Gesamtüberleben. Der Schätzer für den Anstieg der Regressionsgeraden beträgt -0,0035 ([95%-KI]: [-0,0060; -0,0009]; p=0,0135) und ist somit statistisch signifikant. Ein Hinweis auf Heterogenität fand sich nicht (I^2=0; p=0,9875).

In der INBUILD Studie ergab sich unter Therapie mit Nintedanib über 52 Wochen gegenüber dem Vergleichsarm ein Behandlungsunterschied in der Abnahme der FVC von 106,96 ml ([95%-KI]: [65,42; 148,50]; p<0,0001) (Tabelle 4-19). Nimmt man diesen Wert als Grundlage zur Berechnung des Unterschiedes im Mortalitätsrisiko, so ergibt sich mit dem Schätzer zur FVC von 106,96 [65,42; 148,50] ein Schätzer zur Mortalität von HR [95%-KI]: 0,72 [0,63; 0,83]. Selbst wenn man im Einklang zur empfohlenen Vorgehensweise des IQWiG die Untergrenze des KI von 65,42 als Grundlage heranzieht, so ergibt sich zur Berechnung des Unterschiedes im Mortalitätsrisiko ein statistisch signifikanter Schätzer zur Mortalität (HR [95%-KI]: 0,83 [0,70; 0,99]). Abbildung 30 zeigt den Zusammenhang grafisch auf: Der Schnittpunkt der oberen Grenze des Konfidenzbandes der Regressionsgeraden mit der Geraden HR=1 liegt bei einem FVC-Differenz-Wert von 64,36. Ein Vorteil des beobachteten Behandlungseffekts zur FVC auf das Mortalitätsrisiko zugunsten Nintedanib ist somit nachgewiesen.

Die Berechnungen zum STE-Konzept zeigen damit die Validität der FVC als Surrogat für Mortalität. Somit ist es möglich, ausgehend von den beobachteten statistisch signifikanten Ergebnissen im Behandlungsunterschied zur FVC in der Studie INBUILD, die Schlussfolgerung eines statistisch signifikanten Effekts im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität zugunsten von Nintedanib zu ziehen. Der errechnete Effekt auf die Mortalität bedeutet, dass die in der Studie INBUILD beobachtete Verringerung der jährlichen Abnahme der FVC um 106,96 ml durch Therapie mit Nintedanib einer Reduktion des Mortalitätsrisikos von 28% entspricht. Dieses Ergebnis ist konsistent mit dem beobachteten positiven Effekt von Nintedanib auf den Endpunkt Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache, basierend auf der meta-analytischen Auswertung der Studien TOMORROW 150 mg-Arm, INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und INBUILD (siehe Abschnitt 4.1 und 4.4.2).

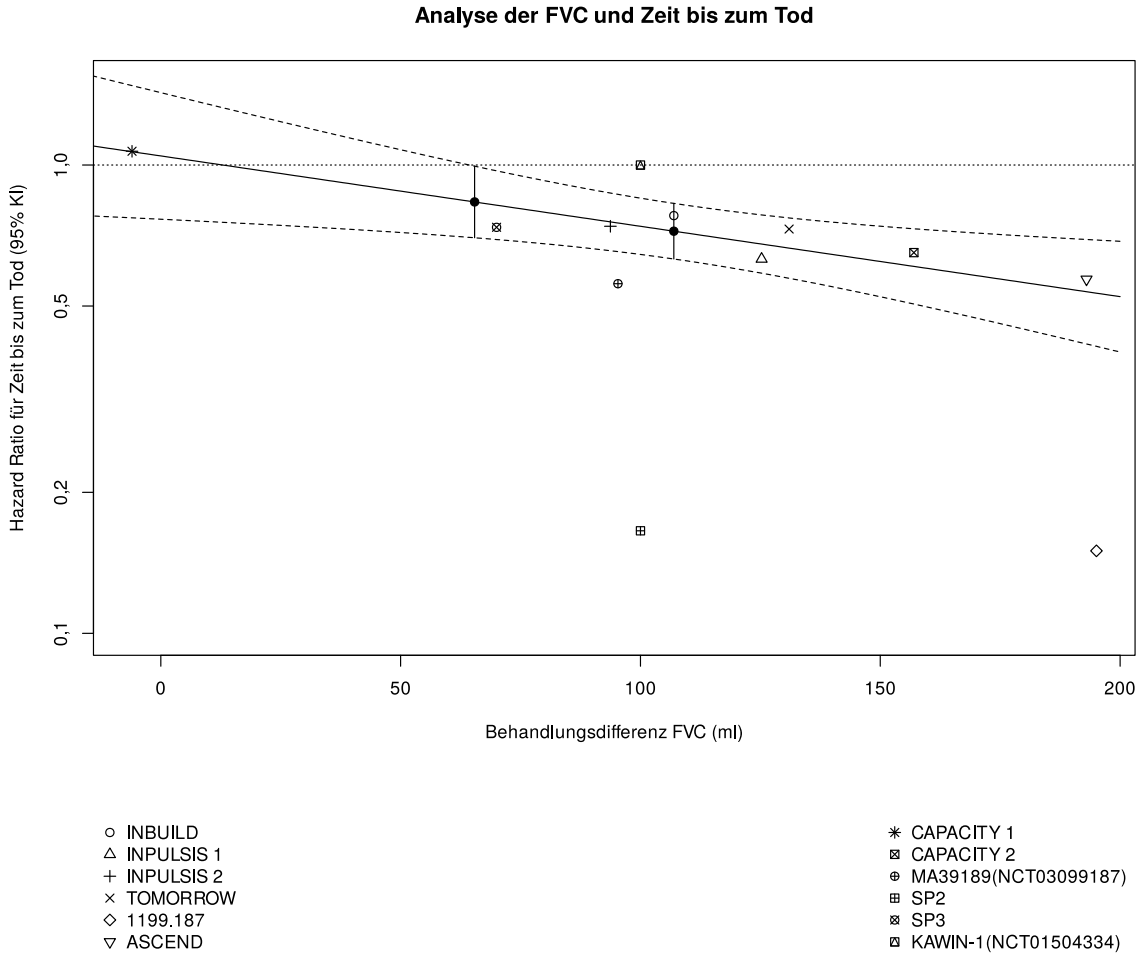


Abbildung 30: Grafische Darstellung der berichteten Behandlungsdifferenz in der Abnahme der FVC bzw. VC (ml) zwischen Vergleichstherapie und aktiver Behandlung und dem HR bzw. RR für die Gesamtmortalität

Gezeigt ist ein Metaregressionsmodell. Die gestrichelten Linien zeigen das Konfidenzband der Regressionsgeraden mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 an. Die senkrechten Linien entsprechen dem Schätzer für die Behandlungsdifferenz zur FVC (rechte senkrechte Linie) sowie die Untergrenze des KI für ebendiese (linke senkrechte Linie). Ausgehend von der Untergrenze des KI zur Behandlungsdifferenz zur FVC bei 65,42 ml liegt der Schnittpunkt mit dem oberen Konfidenzband der Regressionsgerade bei 64,36 ml.

Sensitivitätsanalyse nach Bujkiewicz et al.

Als Sensitivitätsanalyse wurde ein weiterer meta-analytischer Ansatz zur Validierung der FVC-Veränderung als Surrogat für die Mortalität nach Bujkiewicz et al. herangezogen (Bujkiewicz et al., 2017; Bujkiewicz, 2019). Dieser meta-analytische Ansatz zur Surrogatendpunktvalidierung wird in einem Technical Support Document des National Institute of Health and Care Excellence (NICE) beschrieben (Bujkiewicz, 2019).

Dabei wurde ein bivariates Modell von Daniels und Hughes (1997) (Daniels & Hughes, 1997) mit Hilfe eines Bayes'schen Ansatzes auf die logarithmierten HR für die Mortalität (Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache) und den FVC Mittelwertdifferenzen angewendet.

In die Meta-Analyse wurden ebenfalls die Studien INBUILD, INPULSIS 1 INPULSIS 2, TOMORROW, 1199.187, CAPACITY1, CAPACITY 2, ASCEND, MA3918, SP2, SP3 und KAWIN-001 einbezogen.

Zur Berechnung des zu erwartenden HR für die Mortalität wurden vier Modelle angepasst. In zwei Modellen wurde für die bedingte Standardabweichung der logarithmierten HR (ψ_2) eine gleichförmige Verteilung $U[0,2]$ als Verteilung gewählt. In den beiden anderen Modellen wurde eine Halbnormal-Verteilung $HN(1)$ verwendet, wie von Bujkiewicz et al. (2017) vorgeschlagen. Der Parameter λ_0 gibt an, welches logarithmierte HR zu erwarten ist, sofern kein Behandlungseffekt auf die FVC vorliegt. In zwei der angepassten Modelle wurde hierfür eine nicht-informative a-priori-Verteilung $N(0,10000^2)$ gewählt. Für die anderen beiden Modelle wurde a priori angenommen, dass, sofern es keinen Behandlungseffekt auf die FVC gibt, höchstens ein sehr geringer Effekt auf die Mortalität vorliegt. Daher wurde bei diesen Modellen eine a-priori-Verteilung von $N(0,0.1^2)$ für λ_0 verwendet. Somit ergeben sich vier Modelle mit den folgenden a-priori-Verteilungen für λ_0 und ψ_2 (wobei alle weiteren Modellparameter a priori nicht-informativ gemäß $N(0,10000^2)$ verteilt sind):

- Modell 1: $\lambda_0 \sim N(0,10000^2), \psi_2 \sim U[0,2]$
- Modell 2: $\lambda_0 \sim N(0,10000^2), \psi_2 \sim HN(1)$
- Modell 3: $\lambda_0 \sim N(0,0.1^2), \psi_2 \sim U[0,2]$
- Modell 4: $\lambda_0 \sim N(0,0.1^2), \psi_2 \sim HN(1)$

Die Ergebnisse der vier Modelle basierend auf den Erwartungswerten der a-posteriori-Verteilung des logarithmierte HR für INBUILD sind im Folgenden dargestellt:

Modell 1: Erwartetes HR [95%- Kredibilitätsintervall] = 0.73 [0.54, 1.03]

Modell 2: Erwartetes HR [95%- Kredibilitätsintervall] = 0.73 [0.54, 1.03]

Modell 3: Erwartetes HR [95%- Kredibilitätsintervall] = 0.72 [0.54, 0.99]

Modell 4: Erwartetes HR [95%- Kredibilitätsintervall] = 0.72 [0.54, 0.98]

Diese Schätzer für das erwartete HR sind denen aus der Meta-Regression sehr ähnlich. Die Kredibilitätsintervalle sind jedoch wesentlich breiter als die Konfidenzintervalle der Meta-Regression. Dies kann daran liegen, dass die Berechnung und Interpretation beider Intervalle sich voneinander unterscheiden. Allerdings wurde bei dieser Methode auch die Unsicherheit über die FVC Mittelwertdifferenzen berücksichtigt, was bei der Meta-Regression nicht der Fall war und zu breiteren Kredibilitätsintervallen geführt haben kann.

Die Schätzer zeigen auch, dass die a-priori-Annahme $\lambda_0 \sim N(0,0.1^2)$ eine reduzierte Unsicherheit für das erwartete HR bedeutet und die entsprechenden Kredibilitätsintervalle einen positiven Behandlungseffekt nahelegen (Daniels & Hughes, 1997).

Weitere Studien zum Zusammenhang von FVC (% des Sollwertes) und Mortalität sowie Beurteilung der Schwellenwerte von 10% und 5%

Zusätzlich zum oben dargelegten Surrogatcharakter der FVC auf die Mortalität, wurde der Effekt einer Abnahme der FVC auf das Sterblichkeitsrisiko in zahlreichen weiteren Untersuchungen aufgezeigt, die im Folgenden beschrieben werden. Diese zeigen eine signifikante Korrelation von FVC mit der Patientensterblichkeit auf und bekräftigen die Verwendung der FVC als Surrogatparameter für die Mortalität bei chronischer PF-ILD.

In einer retrospektiven Analyse der Autoren um Park et al. an 83 Patienten mit nicht spezifischer interstitieller Pneumonie, wiesen Patienten mit einer Verschlechterung der FVC um mehr als 10% eine substantiell höhere Mortalität auf, als Patienten mit stabiler oder verbesserter FVC innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung (p=0,017) (Park et al., 2009).

Flaherty et al. konnten in einer retrospektiven Untersuchung mit einer medianen Beobachtungszeit von 4,86 Jahren an 80 Patienten mit usual interstitial pneumonia (UIP) und 29 Patienten mit NSIP aufzeigen, dass eine Abnahme der FVC >10% über sechs Monate mit einem zweifachen Anstieg der Mortalität in dem anschließenden 6-Monats-Zeitraum in Verbindung gebracht werden kann (HR [95%-KI]: 2,06 [1,09; 3,89]; p=0,03). Nach zwölf Monaten lag der Wert für das HR (Tod von Patienten mit >10% Rückgang der FVC [% des Sollwertes]) bei 1,70 (HR [95%-KI]: 1,70 [0,76; 3,81]; p=0,20) (Flaherty et al., 2003).

In einer retrospektiven Studie an 134 Patienten mit Rheumatoider Arthritis-assoziierter ILD (RA-ILD) wurde ein multivariates Analysemodell mit den Kovariaten Alter, Geschlecht und Rauchgewohnheit sowie dem Baseline FVC (% des Sollwertes) und der Änderung des FVC (% des Sollwertes) über die Zeit zur Schätzung des Mortalitätsrisikos herangezogen (Solomon et al., 2016). Hier ergab sich, dass ein Abfall der FVC von 10% innerhalb eines medianen Follow-up-Zeitraums von 4,8 Jahren gegenüber einem Verlauf ohne entsprechende FVC-Abnahme mit einem etwa 2,5-fach höheren Mortalitätsrisiko verbunden ist (HR [95%-KI]: 2,57 [1,79; 3,70]; p< 0,0001).

Eine weitere retrospektive Analyse mit einer mittleren Beobachtungszeit von 4,6 Jahren an 112 Patienten untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Abfall der FVC und Mortalität für Patienten mit Hypersensitivitätspneumonie. Dabei zeigen die Autoren auf, dass ein Abfall der FVC von über 10% innerhalb von 6-12 Monaten gegenüber Patienten ohne einen solchen Abfall mit einem deutlich kürzeren medianen Überleben (53 Monate gegenüber 139 Monate, p=0,007) sowie einem höheren Sterberisiko verbunden ist (HR [95%-KI]: 4,13 [1,96; 8,70]; p=0,005) (Gimenez et al., 2018).

Collard et al. untersuchten das Überleben von 81 Patienten mit IPF (mittleres Alter: 62 Jahre, mittlere FVC: 67% des Sollwertes) im Verhältnis zur absoluten Veränderung der FVC in % des Sollwertes nach zwölf Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach vier Jahren betrug etwa 40% bei einer Abnahme der FVC (% des Sollwertes) um mindestens 10%, 72% bei stabiler FVC (±10% des Sollwertes) und 84% bei einer Zunahme der FVC (% des Sollwertes) um mindestens 10%. Das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer Abnahme der FVC um mindestens 10% des Sollwertes stieg über einen Zeitraum von vier Jahren um das 2,8-fache an

im Vergleich zu Patienten mit über zwölf Monaten stabiler FVC (±10% des Sollwertes) (Collard et al., 2003).

Der klare Zusammenhang zwischen der jährlichen FVC-Abnahme und der Mortalität wird auch im Vergleich der Patienten mit chronischer PF-ILD aus der Kontrollgruppe der INBUILD Studie und der Patienten mit IPF aus der Kontrollgruppe der INPULSIS Studien deutlich. Ein Abfall der FVC um >10% war sowohl in der INBUILD Studie als auch in den INPULSIS Studien mit einem mehr als 3-fach erhöhten Risiko innerhalb von 52 Wochen zu versterben assoziiert (Brown et al., 2020).

Richeldi et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der Veränderung der FVC (% des Sollwertes) und dem Transplantations-freien Überleben an 142 IPF-Patienten mit einem mittleren Alter von 67 Jahren und mittlerer FVC-Ausgangswert von 2,7 Liter. In dieser Publikation wurden absolute und relative Änderungen unterschieden und die Mortalität über einen Zeitraum von zwei Jahren betrachtet. Eine relative bzw. absolute mindestens 10%-ige Abnahme der FVC nach zwölf Monaten war dabei verbunden mit einem Anstieg des Risikos nach zwei Jahren zu versterben oder eine Transplantation erhalten zu müssen (OR [95%-KI]: 3,39 [1,14; 10,07] bzw. 4,52 [1,27; 16,12]) (Richeldi et al., 2012).

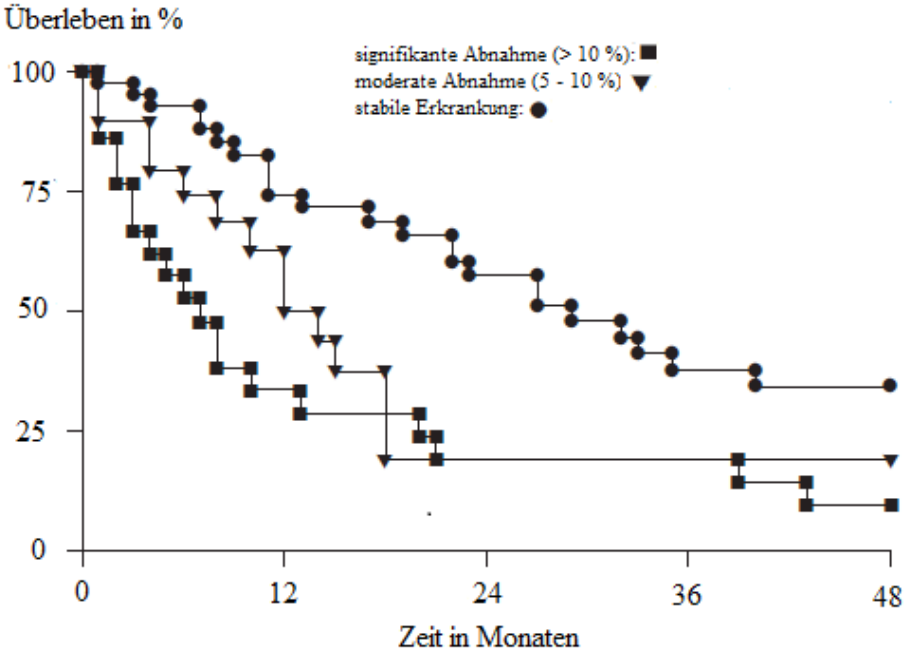
In einer von Du Bois et al. 2011 publizierten Studie mit 1.099 IPF-Patienten erwiesen sich neben dem Alter der Patienten auch eine vorangegangene Hospitalisierung aufgrund respiratorischer Beschwerden, der Ausgangswert der FVC und der DL_{CO} in Prozent des Sollwertes und der Abfall der FVC bzw. der DL_{CO} sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des SGRQ) binnen 24 Wochen als unabhängige, prognostisch relevante Faktoren. Bereits ein absoluter Verlust der FVC von 5-10% des Sollwertes innerhalb 24 Wochen (z. B. von 60% auf 55-50% des Sollwertes) war mit einem mehr als zweifach erhöhten Mortalitätsrisiko (HR [95%-KI]: 2,60 [1,75; 3,85]; p< 0,001), ein Abfall um mehr als 10% des Sollwertes mit einem 8-fach erhöhten Mortalitätsrisiko innerhalb des nächsten Jahres verbunden (HR [95%-KI]: 7,99 [5,26; 12,14]; p< 0,001) (du Bois et al., 2011b).

In einer ebenfalls von Du Bois 2011 publizierten Studie mit 1.156 IPF-Patienten wurde die MCID der FVC mit verschiedenen Methoden ermittelt. Entsprechend dieser Studie liegt dieser Wert bei 2–6% (je nach angewandter Methode; eher niedriger auf Ebene einer Population, eher höher im Individualfall), d. h. ein Abfall der FVC (in % des Sollwertes) um ca. fünf Prozentpunkte binnen 24 Wochen stellt bereits ein klinisch relevantes Ereignis mit potenziell therapeutischen Implikationen dar (du Bois et al., 2011a).

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

Weitere Evidenz stammt aus einer Analyse an 734 Patienten mit IPF, die auf Daten der Jahre 1981 bis 2008 basiert. Untersucht wurden dabei die prädiktiven Eigenschaften eines Abfalls der FVC um 10% innerhalb des ersten Jahres nach Baseline auf das Überleben im nachfolgenden Jahr. Die Autoren fanden dabei, dass Patienten, die nach einem Jahr follow-up noch am Leben waren und einen FVC-Abfall von 10% im ersten Jahrs des follow-up aufwiesen, eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten (HR [95%-KI]: 0,71 [0,62; 0,78]), als Patienten, die im ersten Jahr des follow-up keinen entsprechenden Abfall der FVC erlitten hatten (HR [95%-KI]: 0,91 [0,87; 0,94]) (Schmidt et al., 2014).

Zappala et al. untersuchten das Verhältnis zwischen der Veränderung der FVC (% des Sollwertes) und der 4-Jahres-Mortalität von 84 Patienten mit IPF. Die Auswertung erfolgte in den Kategorien „signifikante Abnahme“ (Abnahme der FVC >10% des Sollwertes), „moderate Abnahme“ (Abnahme der FVC um 5% bis 10% des Sollwertes) und „stabile Erkrankung“. Die Mortalität war bei Patienten mit signifikanter FVC-Abnahme nach sechs Monaten 2,8-fach höher als bei stabiler Erkrankung (p< 0,001). Patienten mit moderater FVC-Abnahme hatten im Vergleich zu Patienten mit stabiler Erkrankung ebenfalls ein 2,31-fach erhöhtes Risiko zu versterben (p=0,01). Patienten mit signifikanter Abnahme und mit moderater Abnahme hatten somit eine miteinander vergleichbar stark erhöhte Mortalität (Zappala et al., 2010).



Quelle: (Zappala et al., 2010)

Abbildung 31: 4-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Ausmaß der FVC-Abnahme in % des Sollwertes über sechs Monate bei Patienten mit IPF (n=84)

In einer retrospektiven Analyse von Reichmann et al. wurden 490 IPF-Patienten nach dem Ausmaß ihres FVC-Abfalls kategorisiert in „stabiler“ (<5%), „geringfügiger“ (≥5% und <10%) und „signifikanter“ Abfall (≥10%) innerhalb von sechs Monaten (Reichmann et al., 2015). Die Autoren beobachteten ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko der Patienten mit signifikantem

(HR [95%-KI]: 6,23 [2,96; 13,14]) bzw. geringfügigem Abfall (HR [95%-KI]: 3,22 [1,59; 6,53]) gegenüber solchen mit stabilem Abfall.

Die weitere Analyse stammt von Paterniti et al. (Paterniti et al., 2017), in welcher 1.132 Placebo-Patienten aus sechs Studien für die klinische Entwicklung von Nintedanib und Pirfenidon eingeschlossen wurden. Auch hier wurden Patienten hinsichtlich des prozentualen FVC-Abfalls im Vergleich zum Ausgangswert in vier Kategorien eingeteilt (<5%, ≥5% bis <10%, ≥10% bis <15%, ≥15%). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 60 Wochen. Die Autoren fanden bei Patienten mit einer FVC-Abnahme von ≥10% bis <15% ein statistisch signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR [95%-KI]: 2,20 [1,10; 4,37]) verglichen mit Patienten mit einem Abfall unter 5%. Eine entsprechende Korrelation zeigte sich auch für Patienten mit einer FVC-Abnahme von ≥15% (HR [95%-KI]: 6,09 [3,14; 11,80]). Daraus lässt sich schließen, dass für eine auf diesen Daten basierende aber von Paterniti et al. nicht berichtete Analyse für Patienten mit einem FVC-Abfall von ≥10% ohne Beschränkung auf Patienten mit einem Abfall <15% ein noch höheres Mortalitätsrisiko zu erwarten wäre. Nach Angaben der Autoren handelt es sich dabei um die bislang umfangreichste diesbezüglich untersuchte Placebo-Kohorte, welche entsprechend valide Analysen zulässt und den im vorliegenden Dossier gewählten Cut-off-Wert von ≤10% für Responderanalysen bestätigt. Aussagen zum Cut-off-Wert von ≤5% können nicht getroffen werden, da Paterniti et al. hierzu keine Analyse präsentieren.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Ahmad, K., Barba, T., Gamondes, D., Ginoux, M., Khouatra, C., Spagnolo, P., et al 2017. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respir Med,* 123, 56-62.
2. Albera, C., Costabel, U., Fagan, E. A., Glassberg, M. K., Gorina, E., Lancaster, L., et al 2016. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J,* 48(3), 843-51.
3. Alexeeff, S. E., Litonjua, A. A., Sparrow, D., Vokonas, P. S. & Schwartz, J. 2007. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med,* 176(8), 742-7.
4. AMIS - Arzneimittel Informationsystem des Bundes. 2020a. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual Forced Vital Capacity decline , in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) - Synopsis for INPULSIS 1 (1199.32). Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711845-1-0-08F92D-20200106142913.pdf [Zugriff am: 16.06.2020]
5. AMIS - Arzneimittel Informationsystem des Bundes. 2020b. 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) - Synopis for INPULSIS 2 (1199.34). Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711845-1-0-27D322-20200106143625.pdf [Zugriff am: 16.06.2020]
6. Aravena, C., Labarca, G., Venegas, C., Arenas, A. & Rada, G. 2015. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One,* 10(8), e0136160.
7. Azuma, A., Nukiwa, T., Tsuboi, E., Suga, M., Abe, S., Nakata, K., et al 2005. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med,* 171(9), 1040-7.
8. Azuma, A., Taguchi, Y., Ogura, T., Ebina, M., Taniguchi, H., Kondoh, Y., et al 2011. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respir Res,* 12, 143.
9. Azuma, A., Taniguchi, H., Inoue, Y., Kondoh, Y., Ogura, T., Homma, S., et al 2017. Nintedanib in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A subgroup analysis of the INPULSIS® randomized trials. *Respirology,* 22(4), 750-7.
10. 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.
11. Birring et al. 2020. King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) questionnaire: content relevance in progressive fibrosing ILD (PF-ILD) Quality of life, Measurement properties, Psychosocial problems (submitted ERS abstract).

12. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015. Dossier zur Nutzenbewertunggemäß § 35a SGB V, Modul 4A - Nintedanib (Ofev®), Idiopathische Lungenfibrose. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-809/2015_03_12_Modul4A_Nintedanib.pdf [Zugriff am: 05.06.2020]
13. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2018. Studienprotokoll 1199.247 (Phase-III Studie).
14. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2019a. Patient-Reported Outcome Validation Report.
15. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2019b. Dossier zur Nutzenbewertunggemäß § 35a SGB V, Modul 4A - Nintedanib (Ofev®), Idiopathische Lungenfibrose. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3050/2019-04-09_Modul4A_Nintedanib.pdf [Zugriff am: 05.06.2020]
16. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2019c. Studienbericht 1199.247 (Phase-III Studie).
17. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020a. Fachinformation Ofev®.
18. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2020b. PRO Ability to detect change Report.
19. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020c. Weitere Analysen Studie 1199.247.
20. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. 2019. Arthritis Advisory Committee Briefing Materials - Nintedanib Soft Capsules, Indication: Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.
21. Brändli, O., Schindler, C., Künzli, N., Keller, R. & Perruchoud, A. P. 1996. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax*, 51(3), 277-83.
22. 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.
23. Brown, A. W., Fischer, C. P., Shlobin, O. A., Buhr, R. G., Ahmad, S., Weir, N. A., et al 2015. Outcomes after hospitalization in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Chest*, 147(1), 173-9.
24. Brown, K. K., Flaherty, K. R., Cottin, V., Raghu, G., Inoue, Y., Azuma, A., et al 2019. Lung function outcomes in the INPULSIS® trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 146, 42-8.
25. Brown, K. K., Martinez, F. J., Walsh, S. L. F., Thannickal, V. J., Prasse, A., Schlenker-Herceg, R., et al 2020. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*.
26. Bujkiewicz, S., Thompson, J. R., Spata, E. & Abrams, K. R. 2017. Uncertainty in the Bayesian meta-analysis of normally distributed surrogate endpoints. *Stat Methods Med Res*, 26(5), 2287-318.
27. Bujkiewicz, S., Achana, F., Papanikos, T., Riley, R.D., Abrams, K.R.,. 2019. NICE DSU Technical Support Document 20: Multivariate meta-analysis of summary data for combining treatment effects on correlated outcomes and evaluating surrogate endpoints. Verfügbar unter: http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2019/10/TSD-20-mvmeta-final.pdf [Zugriff am: 12.06.2020]
28. 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: 05.06.2020]

29. Canestaro, W. J., Forrester, S. H., Raghu, G., Ho, L. & Devine, B. E. 2016. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*, 149(3), 756-66.
30. ClinicalTrials.gov. 2012. Safety and Efficacy Study of Pirfenidone to Treat Idiopathic Pulmonary Fibrosis(IPF) (NCT01504334). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504334 [Zugriff am: 05.06.2020]
31. ClinicalTrials.gov. 2015a. Study Results: Safety And Efficacy of BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00514683). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00514683 [Zugriff am: 05.06.2020]
32. ClinicalTrials.gov. 2015b. Safety And Efficacy of BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00514683). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514683 [Zugriff am: 05.06.2020]
33. ClinicalTrials.gov. 2016a. Study Results: Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients (NCT01335464). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01335464 [Zugriff am: 05.06.2020]
34. ClinicalTrials.gov. 2016b. Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients II (NCT01335477). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335477 [Zugriff am: 05.06.2020]
35. ClinicalTrials.gov. 2016c. Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients (NCT01335464). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335464 [Zugriff am: 05.06.2020]
36. ClinicalTrials.gov. 2016d. Study Results: Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients II (NCT01335477). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01335477 [Zugriff am: 05.06.2020]
37. ClinicalTrials.gov. 2017a. Study Results: Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00287716). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00287716 [Zugriff am: 05.06.2020]
38. ClinicalTrials.gov. 2017b. Study Results: Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00287729). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00287729 [Zugriff am: 05.06.2020]
39. ClinicalTrials.gov. 2017c. Study Results: Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (NCT01366209). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01366209 [Zugriff am: 05.06.2020]
40. ClinicalTrials.gov. 2017d. Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (NCT01366209). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366209 [Zugriff am: 05.06.2020]
41. ClinicalTrials.gov. 2017e. Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00287716). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287716 [Zugriff am: 05.06.2020]
42. ClinicalTrials.gov. 2017f. Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00287729). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287729 [Zugriff am: 05.06.2020]
43. ClinicalTrials.gov. 2018a. Study Results: Nintedanib Twice Daily vs Placebo in Patients Diagnosed With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)(NCT01979952). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01979952 [Zugriff am: 05.06.2020]

44. ClinicalTrials.gov. 2018b. Nintedanib Twice Daily vs Placebo in Patients Diagnosed With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)(NCT01979952). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979952 [Zugriff am: 05.06.2020]
45. ClinicalTrials.gov. 2020a. Study Results: Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD) (NCT02999178). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02999178 [Zugriff am: 05.06.2020]
46. ClinicalTrials.gov. 2020b. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD)(NCT02999178). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02999178 [Zugriff am: 05.06.2020]
47. ClinicalTrials.gov. 2020c. Study results: A Study of Pirfenidone in Patients With Unclassifiable Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (NCT03099187). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03099187 [Zugriff am: 05.06.2020]
48. ClinicalTrials.gov. 2020d. A Study of Pirfenidone in Patients With Unclassifiable Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (NCT03099187). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099187 [Zugriff am: 05.06.2020]
49. Collard, H. R., King, T. E., Jr., Bartelson, B. B., Vourlekis, J. S., Schwarz, M. I. & Brown, K. K. 2003. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med,* 168(5), 538-42.
50. Collard, H. R., Loyd, J. E., King, T. E., Jr. & Lancaster, L. H. 2007a. Current diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: a survey of academic physicians. *Respir Med,* 101(9), 2011-6.
51. Collard, H. R., Moore, B. B., Flaherty, K. R., Brown, K. K., Kaner, R. J., King, T. E., Jr., et al 2007b. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med,* 176(7), 636-43.
52. Collard, H. R., Ryerson, C. J., Corte, T. J., Jenkins, G., Kondoh, Y., Lederer, D. J., et al 2016. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med,* 194(3), 265-75.
53. Collard, H. R., Richeldi, L., Kim, D. S., Taniguchi, H., Tschoepe, I., Luisetti, M., et al 2017. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J,* 49(5).
54. Coon, C. D. & Cook, K. F. 2018. Moving from significance to real-world meaning: methods for interpreting change in clinical outcome assessment scores. *Qual Life Res,* 27(1), 33-40.
55. Corte, T., Bonella, F., Crestani, B., Demedts, M. G., Richeldi, L., Coeck, C., et al 2015. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res,* 16, 116.
56. Costabel, U., Inoue, Y., Richeldi, L., Collard, H. R., Tschoepe, I., Stowasser, S., et al 2016. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med,* 193(2), 178-85.
57. Costabel, U., Behr, J., Crestani, B., Stansen, W., Schlenker-Herceg, R., Stowasser, S., et al 2018. Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS(R) trials. *Respir Res,* 19(1), 167.
58. Cottin, V., Schmidt, A., Catella, L., Porte, F., Fernandez-Montoya, C., Le Lay, K., et al 2017. Burden of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Progression: A 5-Year Longitudinal Follow-Up Study. *PLoS One,* 12(1), e0166462.

59. Cottin, V., Hirani, N. A., Hotchkin, D. L., Nambiar, A. M., Ogura, T., Otaola, M., et al 2018. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev,* 27(150).
60. Cottin, V. 2019. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev,* 28(153).
61. Daniels, M. J. & Hughes, M. D. 1997. Meta-analysis for the evaluation of potential surrogate markers. *Stat Med,* 16(17), 1965-82.
62. Davis, S., Rafia, R., Carroll, C., Hamilton, J. & Essat, M. 2019. Pirfenidone for Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics,* 37(6), 763-75.
63. 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.
64. de Boer, S., Kolbe, J. & Wilsher, M. L. 2014. The relationships among dyspnoea, health-related quality of life and psychological factors in sarcoidosis. *Respirology,* 19(7), 1019-24.
65. Diamantopoulos, A., Maher, T. M., Schoof, N., Esser, D. & LeReun, C. 2019. Influence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Progression on Healthcare Resource Use. *Pharmacoecon Open,* 3(1), 81-91.
66. du Bois, R. M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Kartashov, A., et al 2011a. 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.
67. du Bois, R. M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Kartashov, A., et al 2011b. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med,* 184(4), 459-66.
68. EU Clinical Trials Register. 2006a. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (2006-000252-41). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000252-41 [Zugriff am: 05.06.2020]
69. EU Clinical Trials Register. 2006b. 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 (2006-002875-42). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002875-42 [Zugriff am: 05.06.2020]
70. EU Clinical Trials Register. 2006c. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiophatic Pulmonary Fibrosis (2006-000138-11). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000138-11 [Zugriff am: 05.06.2020]
71. EU Clinical Trials Register. 2010a. 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) (2010-024252-29). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024252-29 [Zugriff am: 05.06.2020]

72. EU Clinical Trials Register. 2010b. A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual Forced Vital Capacity decline , in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (2010-024251-87). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024251-87 [Zugriff am: 05.06.2020]
73. EU Clinical Trials Register. 2015. 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) (2015-003360-37). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003360-37 [Zugriff am: 05.06.2020]
74. EU Clinical Trials Register. 2016a. MULTICENTER, INTERNATIONAL, DOUBLEBLIND, TWO-ARM, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED PHASE II TRIAL OF PIRFENIDONE IN PATIENTS WITH UNCLASSIFIABLE PROGRESSIVE FIBROSING ILD (2016-002744-17). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002744-17 [Zugriff am: 05.06.2020]
75. EU Clinical Trials Register. 2016b. Study Results: 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 (2006-002875-42). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002875-42/results [Zugriff am: 05.06.2020]
76. EU Clinical Trials Register. 2016c. Study Results: 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) (2010-024252-29). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024252-29/results [Zugriff am: 05.06.2020]
77. EU Clinical Trials Register. 2016d. Study Results: A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual Forced Vital Capacity decline , in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (2010-024251-87). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024251-87/results [Zugriff am: 05.06.2020]
78. EU Clinical Trials Register. 2017a. Study Results: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (2006-000252-41). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000252-41/results [Zugriff am: 05.06.2020]
79. EU Clinical Trials Register. 2017b. Study Results: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiophatic Pulmonary Fibrosis (2006-000138-11). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000138-11/results [Zugriff am: 05.06.2020]
80. EU Clinical Trials Register. 2019. Study Results: MULTICENTER, INTERNATIONAL, DOUBLEBLIND, TWO-ARM, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED PHASE II TRIAL OF PIRFENIDONE IN PATIENTS WITH

UNCLASSIFIABLE PROGRESSIVE FIBROSING ILD (2016-002744-17). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002744-17/results [Zugriff am: 05.06.2020]

81. European Medicines Agency 2016. Guideline on multiplicity issues in clinical trials, EMA/CHMP/44762/2017.
82. European Medicines Agency 2020. European Public Assessment Report - Ofev.
83. Fisher, M., Nathan, S. D., Hill, C., Marshall, J., Dejonckheere, F., Thuresson, P. O., et al 2017. Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*, 23(3-b Suppl), S17-S24.
84. 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.
85. Flaherty, K. R., Brown, K. K., Wells, A. U., Clerisme-Beaty, E., Collard, H. R., Cottin, V., et al 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 Respir Res*, 4(1), e000212.
86. Flaherty, K. R., Kolb, M., Vancheri, C., Tang, W., Conoscenti, C. S. & Richeldi, L. 2018. Stability or improvement in forced vital capacity with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 52(2).
87. Flaherty, K. R., Wells, A. U., Cottin, V., Devaraj, A., Walsh, S. L. F., Inoue, Y., et al 2019. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*, 381(18), 1718-27.
88. Flanagan, J. C. 1978. A research approach to improving our quality of life. *Am Psychol.*, 33(138).
89. Fleetwood, K., McCool, R., Glanville, J., Edwards, S. C., Gsteiger, S., Daigl, M., et al 2017. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm*, 23(3-b Suppl), S5-S16.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Beratungsanforderung 2016-B-049, Niederschrift vom 24.08.
92. 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: 11.02.2020]
93. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung derArzneimittel-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: 05.06.2020]
94. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: 05.06.2020]

95. Gimenez, A., Storrer, K., Kuranishi, L., Soares, M. R., Ferreira, R. G. & Pereira, C. A. C. 2018. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax,* 73(4), 391-2.
96. Glaspole, I. N., Chapman, S. A., Cooper, W. A., Ellis, S. J., Goh, N. S., Hopkins, P. M., et al 2017. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: Data from the Australian IPF Registry. *Respirology,* 22(5), 950-6.
97. Glassberg, M. K., Nathan, S. D., Lin, C. Y., Morgenthien, E. A., Stauffer, J. L., Chou, W., et al 2019. Cardiovascular Risks, Bleeding Risks, and Clinical Events from 3 Phase III Trials of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Ther,* 36(10), 2910-26.
98. Graney, B., Johnson, N., Evans, C. J., Ryan, A., Matsui, A., Raimundo, K., et al 2017. Living with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (L-IPF): Developing a Patient-Reported Symptom and Impact Questionnaire to Assess Health-Related Quality of Life in IPF. *C37. NEW INSIGHTS IN THE EPIDEMIOLOGY, MANAGEMENT, AND OUTCOMES OF CYSTIC FIBROSIS, ILD, AND RESPIRATORY DISEASE.*
99. Griffith, K. A., Sherrill, D. L., Siegel, E. M., Manolio, T. A., Bonekat, H. W. & Enright, P. L. 2001. Predictors of loss of lung function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Respir Crit Care Med,* 163(1), 61-8.
100. Harari, S. 2018. Beyond idiopathic pulmonary fibrosis: the world of progressive-fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir Rev,* 27(150).
101. Homma, S., Sugino, K. & Sakamoto, S. 2015. Usefulness of a disease severity staging classification system for IPF in Japan: 20 years of experience from empirical evidence to randomized control trial enrollment. *Respir Investig,* 53(1), 7-12.
102. Hozumi, H., Nakamura, Y., Johkoh, T., Sumikawa, H., Colby, T. V., Kono, M., et al 2013. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open,* 3(9), e003132.
103. Huang, H., Dai, H. P., Kang, J., Chen, B. Y., Sun, T. Y. & Xu, Z. J. 2015. Double-Blind Randomized Trial of Pirfenidone in Chinese Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Medicine (Baltimore),* 94(42), e1600.
104. Huie, T. J., Olson, A. L., Cosgrove, G. P., Janssen, W. J., Lara, A. R., Lynch, D. A., et al 2010. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology,* 15(6), 909-17.
105. InterMune Deutschland GmbH. 2011. Dossier zur Nutzenbewertunggemäß § 35a SGB V, Modul 4A - Pirfenidon (Esbriet®), leichet bis mittelschwere idiopathische pulmonale Fibrose (IPF). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-15/2011-09-14_Modul4A_Pirfenidon.pdf [Zugriff am: 05.06.2020]
106. International Conference on Harmonisation. 1996. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). Verfügbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf [Zugriff am: 04.06.2020]
107. 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: 05.06.2020]
108. IQWIG. 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff am: 16.06.2020]

109. 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: 05.06.2020]
110. Janssens, J. P. 2005. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clin Chest Med,* 26(3), 469-84, vi-vii.
111. 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.
112. Jeldres, A. & Labarca, G. 2017. Is nintedanib effective for idiopathic pulmonary fibrosis? *Medwave,* 17(Suppl2), e6918.
113. Johannson, K. & Collard, H. R. 2013. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Proposal. *Curr Respir Care Rep,* 2(4).
114. Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2015. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med,* 372(13), 1189-91.
115. Kim, D. S., Park, J. H., Park, B. K., Lee, J. S., Nicholson, A. G. & Colby, T. 2006. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J,* 27(1), 143-50.
116. King, T. E., Jr., Behr, J., Brown, K. K., du Bois, R. M., Lancaster, L., de Andrade, J. A., et al 2008. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med,* 177(1), 75-81.
117. King, T. E., Jr., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., du Bois, R. M., Leff, J. A., et al 2014a. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med,* 189(7), 825-31.
118. King, T. E., Jr., Bradford, W. Z., Castro-Bernardini, S., Fagan, E. A., Glaspole, I., Glassberg, M. K., et al 2014b. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med,* 370(22), 2083-92.
119. Kolb, M., Richeldi, L., Behr, J., Maher, T. M., Tang, W., Stowasser, S., et al 2017. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax,* 72(4), 340-6.
120. Kolb, M., Bondue, B., Pesci, A., Miyazaki, Y., Song, J. W., Bhatt, N. Y., et al 2018. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev,* 27(150).
121. Kolb, M. & Vasakova, M. 2019. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res,* 20(1), 57.
122. Kreuter, M., Birring, S. S., Wijsenbeek, M., Wapenaar, M., Oltmanns, U., Costabel, U., et al 2016a. [German Validation of the "King's Brief Interstitial Lung Disease (K-Bild) Health Status Questionnaire"]. *Pneumologie,* 70(11), 742-6.
123. Kreuter, M., Wijsenbeek, M. S., Vasakova, M., Spagnolo, P., Kolb, M., Costabel, U., et al 2016b. Unfavourable effects of medically indicated oral anticoagulants on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J,* 47(6), 1776-84.
124. Kreuter, M., Wuyts, W., Renzoni, E., Koschel, D., Maher, T. M., Kolb, M., et al 2016c. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med,* 4(5), 381-9.

125. Kreuter, M., Bonella, F., Maher, T. M., Costabel, U., Spagnolo, P., Weycker, D., et al 2017a. Effect of statins on disease-related outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax,* 72(2), 148-53.
126. Kreuter, M., Swigris, J., Pittrow, D., Geier, S., Klotsche, J., Prasse, A., et al 2017b. Health related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: insights-IPF registry. *Respir Res,* 18(1), 139.
127. Kreuter, M., Costabel, U., Richeldi, L., Cottin, V., Wijsenbeek, M., Bonella, F., et al 2018. Statin Therapy and Outcomes in Trials of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration,* 95(5), 317-26.
128. Kreuter, M., Koegler, H., Trampisch, M., Geier, S. & Richeldi, L. 2019. Differing severities of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): insights from the INPULSIS® trials. *Respir Res,* 20(1), 71.
129. Kreuter, M., Wuyts, W. A., Wijsenbeek, M., Bajwah, S., Maher, T. M., Stowasser, S., et al 2020. Health-related quality of life and symptoms in patients with IPF treated with nintedanib: analyses of patient-reported outcomes from the INPULSIS® trials. *Respir Res,* 21(1), 36.
130. Lancaster, L., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., du Bois, R. M., Fagan, E. A., et al 2016. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Respir Res,* 3(1), e000105.
131. Lancaster, L., Crestani, B., Hernandez, P., Inoue, Y., Wachtlin, D., Loaiza, L., et al 2019. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res,* 6(1), e000397.
132. 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.
133. Lederer, D. J., Bradford, W. Z., Fagan, E. A., Glaspole, I., Glassberg, M. K., Glasscock, K. F., et al 2015. Sensitivity Analyses of the Change in FVC in a Phase 3 Trial of Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest,* 148(1), 196-201.
134. Leuschner, G. & Behr, J. 2017. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease. *Front Med (Lausanne),* 4, 176.
135. Ley, B., Swigris, J., Day, B. M., Stauffer, J. L., Raimundo, K., Chou, W., et al 2017. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med,* 196(6), 756-61.
136. Loveman, E., Copley, V. R., Scott, D. A., Colquitt, J. L., Clegg, A. J. & O'Reilly, K. M. 2015. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. *BMC Pulm Med,* 15, 37.
137. Lubin, M., Chen, H., Elicker, B., Jones, K. D., Collard, H. R. & Lee, J. S. 2014. A comparison of health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest,* 145(6), 1333-8.
138. Maher, T. M., Corte, T. J., Fischer, A., Kreuter, M., Lederer, D. J., Molina-Molina, M., et al 2018. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: design of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase II trial. *BMJ Open Respir Res,* 5(1), e000289.
139. Maher, T. M., Corte, T. J., Fischer, A., Kreuter, M., Lederer, D. J., Molina-Molina, M., et al 2020. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial

lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med,* 8(2), 147-57.

140. Manfredi, A., Sebastiani, M., Cerri, S., Vacchi, C., Tonelli, R., Della Casa, G., et al 2019. Acute exacerbation of interstitial lung diseases secondary to systemic rheumatic diseases: a prospective study and review of the literature. *J Thorac Dis,* 11(4), 1621-8.
141. 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.
142. Mittoo, S., Frankel, S., LeSage, D., Strand, V., Shah, A. A., Christopher-Stine, L., et al 2015. Patient Perspectives in OMERACT Provide an Anchor for Future Metric Development and Improved Approaches to Healthcare Delivery in Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Curr Respir Med Rev,* 11(2), 175-83.
143. Miyashita, K., Kono, M., Saito, G., Koyanagi, Y., Tsutsumi, A., Kobayashi, T., et al 2018. Clinical Features of Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease Other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *A42. ILD SCIENTIFIC ABSTRACTS: TREATMENT AND ACUTE EXACERBATION*, A1660-A.
144. 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.
145. Moua, T., Westerly, B. D., Dulohery, M. M., Daniels, C. E., Ryu, J. H. & Lim, K. G. 2016. Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease Hospitalized for Acute Respiratory Worsening: A Large Cohort Analysis. *Chest,* 149(5), 1205-14.
146. Natalini, J. G., Swigris, J. J., Morisset, J., Elicker, B. M., Jones, K. D., Fischer, A., et al 2017. Understanding the determinants of health-related quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respir Med,* 127, 1-6.
147. Nathan, S. D., du Bois, R. M., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Kartashov, A., et al 2015. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med,* 109(7), 914-22.
148. Nathan, S. D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., du Bois, R. M., Fagan, E. A., et al 2016. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax,* 71(5), 429-35.
149. Nathan, S. D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Glaspole, I., Glassberg, M. K., et al 2017. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med,* 5(1), 33-41.
150. Nathan, S. D., Lancaster, L. H., Albera, C., Glassberg, M. K., Swigris, J. J., Gilberg, F., et al 2018. Dose modification and dose intensity during treatment with pirfenidone: analysis of pooled data from three multinational phase III trials. *BMJ Open Respir Res,* 5(1), e000323.
151. Nathan, S. D., Costabel, U., Albera, C., Behr, J., Wuyts, W. A., Kirchgaessler, K. U., et al 2019a. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and more advanced lung function impairment. *Respir Med,* 153, 44-51.
152. Nathan, S. D., Costabel, U., Glaspole, I., Glassberg, M. K., Lancaster, L. H., Lederer, D. J., et al 2019b. Efficacy of Pirfenidone in the Context of Multiple Disease Progression Events in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest,* 155(4), 712-9.

153. Neighbors, M., Cabanski, C. R., Ramalingam, T. R., Sheng, X. R., Tew, G. W., Gu, C., et al 2018. Prognostic and predictive biomarkers for patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone: post-hoc assessment of the CAPACITY and ASCEND trials. *Lancet Respir Med,* 6(8), 615-26.
154. Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Glassberg, M. K., Kardatzke, D., et al 2011. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet,* 377(9779), 1760-9.
155. Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., du Bois, R. M., Fagan, E. A., et al 2016. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J,* 47(1), 243-53.
156. Noth, I., Wijsenbeek, M., Kolb, M., Bonella, F., Moros, L., Wachtlin, D., et al 2019. Cardiovascular safety of nintedanib in subgroups by cardiovascular risk at baseline in the TOMORROW and INPULSIS trials. *Eur Respir J,* 54(3).
157. Olson, A. L., Huie, T. J., Groshong, S. D., Cosgrove, G. P., Janssen, W. J., Schwarz, M. I., et al 2008. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest,* 134(4), 844-50.
158. Parambil, J. G., Myers, J. L. & Ryu, J. H. 2005. Histopathologic Features and Outcome of Patients With Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Undergoing Surgical Lung Biopsy. *Chest,* 128, 3310-5.
159. Park, I. N., Kim, D. S., Shim, T. S., Lim, C. M., Lee, S. D., Koh, Y., et al 2007. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest,* 132(1), 214-20.
160. Park, I. N., Jegal, Y., Kim, D. S., Do, K. H., Yoo, B., Shim, T. S., et al 2009. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J,* 33(1), 68-76.
161. Patel, A. S., Siegert, R. J., Brignall, K., Gordon, P., Steer, S., Desai, S. R., et al 2012. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. *Thorax,* 67(9), 804-10.
162. Paterniti, M. O., Bi, Y., Rekic, D., Wang, Y., Karimi-Shah, B. A. & Chowdhury, B. A. 2017. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc,* 14(9), 1395-402.
163. 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.
164. Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med,* 33(5), 337-43.
165. Raghu, G., Wells, A. U., Nicholson, A. G., Richeldi, L., Flaherty, K. R., Le Maulf, F., et al 2017. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria. *Am J Respir Crit Care Med,* 195(1), 78-85.
166. Reichmann, W. M., Yu, Y. F., Macaulay, D., Wu, E. Q. & Nathan, S. D. 2015. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med,* 15, 167.
167. Ren, H., Wang, K., Yang, H. & Gao, L. 2017. Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Saudi Med J,* 38(9), 889-94.
168. Richeldi, L., Costabel, U., Selman, M., Kim, D. S., Hansell, D. M., Nicholson, A. G., et al 2011. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med,* 365(12), 1079-87.

169. 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.
170. Richeldi, L., Cottin, V., Flaherty, K. R., Kolb, M., Inoue, Y., Raghu, G., et al 2014a. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med,* 108(7), 1023-30.
171. Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., et al 2014b. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med,* 370(22), 2071-82.
172. Richeldi, L., Cottin, V., du Bois, R. M., Selman, M., Kimura, T., Bailes, Z., et al 2016. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med,* 113, 74-9.
173. Richeldi, L., Kreuter, M., Selman, M., Crestani, B., Kirsten, A. M., Wuyts, W. A., et al 2018. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax,* 73(6), 581-3.
174. Richeldi, L., Crestani, B., Azuma, A., Kolb, M., Selman, M., Stansen, W., et al 2019. Outcomes following decline in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from the INPULSIS and INPULSIS-ON trials of nintedanib. *Respir Med,* 156, 20-5.
175. Richeldi, L., Kolb, M., Jouneau, S., Wuyts, W. A., Schinzel, B., Stowasser, S., et al 2020. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med,* 20(1), 3.
176. Rinciog, C., Watkins, M., Chang, S., Maher, T. M., LeReun, C., Esser, D., et al 2017. A Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Pharmacoeconomics,* 35(4), 479-91.
177. Rochwerg, B., Neupane, B., Zhang, Y., Garcia, C. C., Raghu, G., Richeldi, L., et al 2016. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med,* 14, 18.
178. Rogliani, P., Calzetta, L., Cavalli, F., Matera, M. G. & Cazzola, M. 2016. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther,* 40, 95-103.
179. Rubin, D. 1987. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys* New York.
180. Ryerson, C. J., Kolb, M., Richeldi, L., Lee, J., Wachtlin, D., Stowasser, S., et al 2019. Effects of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis by GAP stage. *ERJ Open Res,* 5(2).
181. 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.
182. Schmidt, S. L., Tayob, N., Han, M. K., Zappala, C., Kervitsky, D., Murray, S., et al 2014. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest,* 145(3), 579-85.
183. 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.
184. Sinha, A., Patel, A. S., Siegert, R. J., Bajwah, S., Maher, T. M., Renzoni, E. A., et al 2019. The King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) questionnaire: an updated minimal clinically important difference. *BMJ Open Respir Res,* 6(1), e000363.

185. Skandamis, A., Kani, C., Markantonis, S. L. & Souliotis, K. 2019. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Drug Assess,* 8(1), 55-61.
186. Solomon, J. J., Chung, J. H., Cosgrove, G. P., Demoruelle, M. K., Fernandez-Perez, E. R., Fischer, A., et al 2016. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J,* 47(2), 588-96.
187. Song, J. W., Hong, S. B., Lim, C. M., Koh, Y. & Kim, D. S. 2011. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J,* 37(2), 356-63.
188. Song, J. W., Lee, H. K., Lee, C. K., Chae, E. J., Jang, S. J., Colby, T. V., et al 2013. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis,* 30(2), 103-12.
189. Song, J. W., Ogura, T., Inoue, Y., Xu, Z., Quaresma, M., Stowasser, S., et al 2020. Long-term treatment with nintedanib in Asian patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from INPULSIS®-ON. *Respirology,* 25(4), 410-6.
190. Spagnolo, P., Del Giovane, C., Luppi, F., Cerri, S., Balduzzi, S., Walters, E. H., et al 2010. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*(9), CD003134.
191. Suda, T., Kaida, Y., Nakamura, Y., Enomoto, N., Fujisawa, T., Imokawa, S., et al 2009. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med,* 103(6), 846-53.
192. Suzuki, A., Kondoh, Y., Brown, K. K., Johkoh, T., Kataoka, K., Fukuoka, J., et al 2020. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology*.
193. Swigris et al. 2020. The living with pulmonary fibrosis questionnaire in progressive fibrosing interstitial lung disease (submitted manuscript).
194. Swigris, J. J., Kuschner, W. G., Jacobs, S. S., Wilson, S. R. & Gould, M. K. 2005. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax,* 60(7), 588-94.
195. Szentes, B. L., Kreuter, M., Bahmer, T., Birring, S. S., Claussen, M., Waelscher, J., et al 2018. Quality of life assessment in interstitial lung diseases:a comparison of the disease-specific K-BILD with the generic EQ-5D-5L. *Respir Res,* 19(1), 101.
196. Tachikawa, R., Tomii, K., Ueda, H., Nagata, K., Nanjo, S., Sakurai, A., et al 2012. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration,* 83(1), 20-7.
197. Taguchi, Y., Ebina, M., Hashimoto, S., Ogura, T., Azuma, A., Taniguchi, H., et al 2015. Efficacy of pirfenidone and disease severity of idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of phase III trial in Japan. *Respir Investig,* 53(6), 279-87.
198. Taniguchi, H., Ebina, M., Kondoh, Y., Ogura, T., Azuma, A., Suga, M., et al 2010. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J,* 35(4), 821-9.
199. Taniguchi, H., Kondoh, Y., Ebina, M., Azuma, A., Ogura, T., Taguchi, Y., et al 2011. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res,* 12, 93.
200. Taniguchi, H., Xu, Z., Azuma, A., Inoue, Y., Li, H., Fujimoto, T., et al 2016. Subgroup analysis of Asian patients in the INPULSIS® trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology,* 21(8), 1425-30.
201. Toyoda, Y., Hanibuchi, M., Kishi, J., Kawano, H., Morizumi, S., Sato, S., et al 2016. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *J Med Invest,* 63(3-4), 294-9.

202. Valeyre, D., Duchemann, B., Nunes, H. & Uzunhan, Y. 2014. Interstitial lung diseases.
203. Wapenaar, M., Patel, A. S., Birring, S. S., Domburg, R. T. V., Bakker, E. W., Vindigni, V., et al 2016. Translation and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) questionnaire in French, Italian, Swedish, and Dutch. *Chron Respir Dis,* 14(2), 140-50.
204. Wells, A. U., Behr, J. & Silver, R. 2008. Outcome measures in the lung. *Rheumatology*(47), v48–v50.
205. Wells, A. U., Brown, K. K., Flaherty, K. R., Kolb, M., Thannickal, V. J. & Group, I. P. F. C. W. 2018. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J,* 51(5).
206. Wells, A. U., Flaherty, K. R., Brown, K. K., Inoue, Y., Devaraj, A., Richeldi, L., et al 2020. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med,* 8(5), 453-60.
207. Wijsenbeek, M., Kreuter, M., Olson, A., Fischer, A., Bendstrup, E., Wells, C. D., et al 2019. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin,* 35(11), 2015-24.
208. Wilson, S., Wise, R. A., Knowles, S. B., Huang, Q., Wei, C. Y. & Castro, M. 2015. Psychometric Properties of the Asthma Impact on Quality of Life Scale (A-IQOLS) and the Flanagan QOLS in Adults with Well-Controlled Asthma: Baseline Results in the LASST Trial. *AJRCCM,* 191(A5189).
209. Wilson, S., Knowles, S. B., Mulligan, M., Chausow, A., Ayala, E., Wise, R. A., et al 2016. Relative and Absolute Reliability and Other Properties of the Asthma Impact on Quality of Life Scale (A-IQOLS) and Flanagan QOLS: Results of the AQOLIS Test-Retest Study. *AJRCCM,* 191(A5189).
210. Wilson, S. R., Mulligan, M. J., Ayala, E., Chausow, A., Huang, Q., Knowles, S. B., et al 2018. A new measure to assess asthma's effect on quality of life from the patient's perspective. *J Allergy Clin Immunol,* 141(3), 1085-95.
211. 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.
212. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2012a. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (EUCTR2006-000252-41-GB). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000252-41-GB [Zugriff am: 09.06.2020]
213. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2012b. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients with Idiophatic Pulmonary Fibrosis (EUCTR2006-000138-11-IE). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000138-11-IE [Zugriff am: 09.06.2020]
214. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2013. 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 (EUCTR2006-002875-42-DE). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002875-42-DE [Zugriff am: 09.06.2020]

215. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2014a. 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) (EUCTR2010-024252-29-FI). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024252-29-FI [Zugriff am: 09.06.2020]
216. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2014b. Safety and Efficacy of BIBF 1120 at high dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis patients (EUCTR2010-024251-87-DE). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024251-87-DE [Zugriff am: 09.06.2020]
217. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2015. Safety and Efficacy Study of Pirfenidone to Treat Idiopathic Pulmonary Fibrosis(IPF) (NCT01504334). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01504334 [Zugriff am: 09.06.2020]
218. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2017a. Safety And Efficacy of BIBF 1120 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00514683). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514683 [Zugriff am: 17.06.2020]
219. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2017b. Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (NCT01366209). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366209 [Zugriff am: 09.06.2020]
220. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2017c. Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00287716). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00287716 [Zugriff am: 09.06.2020]
221. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2017d. Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT00287729). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00287729 [Zugriff am: 09.06.2020]
222. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2017e. A Study of Pirfenidone in Patients with Unclassifiable Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (EUCTR2016-002744-17-ES). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002744-17-ES [Zugriff am: 09.06.2020]
223. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2018. Nintedanib Twice Daily vs Placebo in Patients Diagnosed With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)(NCT01979952). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979952 [Zugriff am: 09.06.2020]

224. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2019a. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD) INBUILD® (NCT02999178). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999178 [Zugriff am: 09.06.2020]
225. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2019b. Efficacy and safety of nintedanib in patients with PF-ILD (EUCTR2015-003360-37-FR). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003360-37-FR [Zugriff am: 09.06.2020]
226. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2019c. Efficacy and safety of nintedanib in patients with PF-ILD (EUCTR2015-003360-37-ES). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003360-37-ES [Zugriff am: 09.06.2020]
227. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2020a. A clinical trial to study the safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in patients with lung fibrosis because of unknown cause (CTRI/2011/12/002245). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002245 [Zugriff am: 09.06.2020]
228. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2020b. A Study of Pirfenidone in Patients With Unclassifiable Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (NCT03099187). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03099187 [Zugriff am: 09.06.2020]
229. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2020c. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO- CONTROLLED, PHASE 3 STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PIRFENIDONE IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS (PER-071-11). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-071-11 [Zugriff am: 09.06.2020]
230. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2020d. A clinical trial to study the safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in patients with lung fibrosis because of unknown cause (CTRI/2011/12/002248). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002248 [Zugriff am: 09.06.2020]
231. Xu, Z., Li, H., Wen, F., Bai, C., Chen, P., Fan, F., et al 2019. Subgroup Analysis for Chinese Patients Included in the INPULSIS® Trials on Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Ther*, 36(3), 621-31.
232. 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	((pulmonary* or lung*) adj3 fibros*).mp.	61112
6	((pulmonary* or lung*) adj3 reticulation*).mp.	51
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.	2570276
9	(noninfect* pneumoni* or non-infect* pneumoni* or non infect* pneumoni*).mp.	142
10	exp rheumatoid arthritis/	220907
11	exp polyarthritis/	9348
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.	288879
13	exp allergic pneumonitis/	12161
14	exp lung alveolitis/	27572
15	(hypersens* adj3 pneumoni*).mp.	4420
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 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	530117

	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/	33704
18	((bird* or farmer* or pigeon* or avian* or budgerigar*) adj (lung* or disease*)).mp.	29698
19	(occupat* adj3 (pulmon* or lung* or pneumoni*)).mp.	4850
20	exp farmer lung/	845
21	(allerg* adj3 pneumon*).mp.	6924
22	exp bird breeder lung/	428
23	exp pigeon breeder lung/	302
24	exp pneumoconiosis/	9624
25	exp silicosis/	10411
26	exp asbestosis/	6168
27	exp berylliosis/	1206
28	exp byssinosis/	963
29	exp lung aspergillosis/	7193
30	exp allergic bronchopulmonary aspergillosis/	1871
31	exp histoplasmosis/	10192
32	(Miner* lung* or Black* lung* or coalworker* lung* or Anthracosis* or Anthracofibro*).mp.	1159
33	exp anthracosis/	676
34	exp bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/	1822
35	exp bronchiolitis obliterans/	5787
36	(cryptogen* organi* pneumoni* or bronchiolit* obliteran* or oblitera* bronchiolit* or constrict* bronchiolit* or BOOP* or COP* or BOS*).mp.	1585027
37	exp connective tissue disease/	481098
38	exp collagen disease/	460246
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.	43007
40	(connective adj3 lung*).mp.	410
41	exp Sjoegren syndrome/	23841
42	(Sj?gren* syndrom* or sjoegren* syndrom*or SJS-ILD* or SJSILD* or SS-ILD* or SSILD*).mp.	22068
43	((Pleuroparenchym* adj3 fibroelastosis*) or IPPFE*).mp.	316
44	(Repirator* bronchiolit* or RBILD* or RB-ILD*).mp.	154
45	exp autoimmune lung disease/	2167
46	((autoimmu* or auto* immu*) adj3 (interstiti* or lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	1490
47	exp polymyositis/	9065

48	exp dermatomyositis/	17381
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.	24492
50	(wagner* adj3 Unverricht*).mp.	18
51	exp systemic lupus erythematosus/	97909
52	(lupus* or SLE-ILD* or SLEILD*).mp.	148162
53	exp sarcoidosis/	45086
54	exp lung sarcoidosis/	5256
55	(Sarcoid* or Morbus* Boeck* or Morbus* Schaumann* or Besnier* disease* or Boeck* disease* or Schaumann* disease*).mp.	52662
56	exp lofgren syndrome/	256
57	(lo?fgren* adj3 syndrom*).mp.	644
58	exp lymphomatoid granulomatosis/	1158
59	exp Wegener granulomatosis/	13725
60	exp vasculitis/	132777
61	exp ANCA associated vasculitis/	5972
62	exp Churg Strauss syndrome/	5005
63	(Granulomato* or Polyangiit* or vasculit* or micropolyangiit* or panarteriit*).mp.	69254
64	(Wegener* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	1034
65	(churg* adj3 strauss*).mp.	5546
66	exp lymphangioleiomyomatosis/	2567
67	(Lymphangioleiomyomatosis* or Lymphangiomyomatosis* or LAM*).mp.	459635
68	exp Langerhans cell histiocytosis/	3499
69	exp Systemic sclerosis/	31639
70	exp Scleroderma/	49151
71	exp syndrome CREST/	997
72	(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
73	(histiocytosis* or Histicytosis* or PLCH*).mp.	18229
74	(drug* adj3 induced* adj3 (lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	1869
75	(drug* adj3 associ* adj3 (lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	200
76	exp Loeffler pneumonia/	4857
77	(pulmon* eosinoph* or eosinoph* pneumo* or Loeffler*).mp.	6432
78	exp lung alveolus proteinosis/	3187
79	(alveol* adj3 proteinosis*).mp	3489
80	exp lung hemosiderosis/	1069
81	(pulmon* Hemosiderosis* or pulmon* Haemosiderosis* or lung* Hemosiderosis* or lung* Haemosiderosis*).mp.	1614

82	exp glomerulonephritis/	64573
83	(basement* membrane* disease* or basement* antibody* disease*).mp.	704
84	(Goodpasture* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	2778
85	exp immunoglobulin G4 related disease/	2969
86	((IgG4* or Immunoglobulin* G4*) adj3 (fibrosis* or disease*)).mp.	5307
87	(IgG4-RD* or IgG4RD*).mp.	1558
88	exp amyloidosis/	51598
89	Amyloidosis*.mp.	48447
90	exp aspiration pneumonia/	15556
91	((lipoidic* or lipid* or lipoid* or aspirat*) adj3 (pneumoni* or lung* or pulmon* or fibros*)).mp.	26666
92	exp neurofibromatosis/	22540
93	(Recklinghausen* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	3393
94	(Neurofibromatos* or Schwannomatos*).mp.	25949
95	exp pulmonary alveolar microlithiasis/	184
96	(alveol* adj3 microlithias*).mp.	650
97	(pulmon* adj3 microlithias*).mp.	596
98	exp Niemann Pick disease/	4942
99	(Sphingomyelin* adj3 lipidos*).mp.	35
100	(Niemann* adj3 Pick*).mp.	6748
101	Sphingolipidos*.mp.	550
102	exp tuberous sclerosis/	11894
103	Tubero* Scleros*.mp.	14246
104	(Bourneville* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	416
105	exp ankylosing spondylitis/	29683
106	(Spondyl* ankylos* or ankylos* Spondyl*).mp.	35031
107	((Bekhterev* or Bechterew*) adj3 (disease* or syndrom* or morbus*)).mp.	897
108	((Marie* or Strumpel* or Struempel*) adj3 (arthriti* or disease*)).mp.	5652
109	exp Behcet disease/	16043
110	(Beh?et* adj3 (Syndrom* or disease* or morbus*)).mp.	18796
111	Silk* Road* disease*.mp.	24
112	exp parasitosis/	400272
113	(parasitos* or parasit* infection* or parasit* disease*).mp.	49958
114	exp mycobacteriosis/	312172
115	(mycobacterios* or mycobact* infect* or mycobact* disease*).mp.	23116
116	exp viral bronchiolitis/	1637
117	exp virus pneumonia/	20370

118	(viral* adj3 (pneumoni* or lung* or pulmon* or fibros*)).mp.	5433
119	exp microscopic polyangiitis/	3066
120	exp pulmonary aspiration/	21888
121	(pulmon* aspirat* or chronic* aspirat* or recurr* aspirat* or CPA*).mp.	34957
122	exp lymphoma/	324251
123	((pulmon* or lung*) adj3 lymphoma*).mp.	3284
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	6854148
125	exp nintedanib/	2940
126	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	241
127	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	3301
128	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).rn.	2676
129	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	0
130	125 or 126 or 127 or 128 or 129	3466
131	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1818402
132	124 and 130 and 131	559

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 (Wong et al., 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Diseases, Interstitial/	55515
2	exp Pulmonary Fibrosis/	23309
3	((pulmonary* or lung*) adj3 fibros*).mp.	34907
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.	1564552
7	exp Idiopathic Interstitial Pneumonias/	1396
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/	112430
11	exp Arthritis/	257709
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.	140918
13	exp Alveolitis, Extrinsic Allergic/	4251
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.	373806
15	((bird* or farmer* or pigeon* or avian* or budgerigar*) adj (lung* or disease*)).mp.	12076

16	(allerg* adj3 pneumon*).mp.	244
17	(hypersens* adj3 pneumoni*).mp.	2620
18	(occupat* adj3 (pulmon* or lung* or pneumoni*)).mp.	1815
19	exp Agricultural Workers' Diseases/	6576
20	exp Farmer's Lung/	1031
21	exp Bird Fancier's Lung/	524
22	exp Pneumoconiosis/	20123
23	exp Silicosis/	7499
24	exp Asbestosis/	4364
25	exp Berylliosis/	821
26	exp Byssinosis/	662
27	exp Anthracosilicosis/	507
28	exp Silicotuberculosis/	808
29	exp Pulmonary Aspergillosis/	3790
30	exp aspergillosis, allergic bronchopulmonary/	1776
31	exp Histoplasmosis/	5990
32	(Miner* lung* or Black* lung* or coalworker* lung* or Anthracosis* or Anthracofibro*).mp.	784
33	exp Anthracosis/	916
34	exp Cryptogenic Organizing Pneumonia/	1029
35	exp Bronchiolitis Obliterans/	3760
36	(cryptogen* organi* pneumoni* or bronchiolit* obliteran* or oblitera* bronchiolit* or constrict* bronchiolit* or BOOP* or COP* or BOS*).mp.	592640
37	exp Connective Tissue Diseases/	303006
38	exp Collagen Diseases/	22143
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.	26158
40	(connective adj3 lung*).mp.	234
41	exp Sjogren's Syndrome/	12718
42	(Sj?gren* syndrom* or sjoegren* syndrom*or SJS-ILD* or SJSILD* or SS-ILD* or SSILD*).mp.	17405
43	((Pleuroparenchym* adj3 fibroelastosis*) or IPPFE*).mp.	171
44	((autoimmu* or auto* immu*) adj3 (interstiti* or lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	752
45	exp Polymyositis/	9260
46	exp Dermatomyositis/	7852
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.	13939
49	exp Lupus Erythematosus, Systemic/	59262
50	(Lupus* or SLE-ILD* or SLEILD*).mp.	88913
51	exp Sarcoidosis/	24850
52	exp Sarcoidosis, Pulmonary/	3274
53	(Sarcoid* or Morbus* Boeck* or Morbus* Schaumann* or Besnier* disease* or Boeck* disease* or Schaumann* disease*).mp.	31419
54	(lo?fgren* adj3 syndrom*).mp.	378
55	exp Lymphomatoid Granulomatosis/	735
56	exp Granulomatosis with Polyangiitis/	6930
57	exp Vasculitis/	94999
58	exp Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis/	10386
59	exp Churg-Strauss Syndrome/	2099
60	(Granulomato* or Polyangiit* or vasculit* or micropolyangiit* or panarteriit*).mp.	75577
61	(Wegener* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	710
62	(churg* adj3 strauss*).mp.	2936
63	exp Lymphangioleiomyomatosis/	1171
64	(Lymphangioleiomyomatosis* or Lymphangiomyomatosis* or LAM*).mp.	314989
65	exp Histiocytosis, Langerhans-Cell/	8272
66	(histiocytosis* or Histicytosis* or PLCH*).mp.	13030
67	exp Sclerosis/	8763
68	exp Scleroderma, Systemic/	20451
69	exp Scleroderma, Diffuse/	966
70	exp Scleroderma, Limited/	752
71	exp CREST Syndrome/	365
72	(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.	276653
73	(drug* adj3 induced* adj3 (lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	1136
74	(drug* adj3 associ* adj3 (lung* or pulmon* or pneumoni*)).mp.	133
75	exp Pulmonary Eosinophilia/	3005
76	(pulmon* eosinoph* or eosinoph* pneumo* or Loeffler*).mp.	4338
77	exp Pulmonary Alveolar Proteinosis/	1627
78	(alveol* adj3 proteinosis*).mp.	2149
79	exp Hemosiderosis/	2582
80	(pulmon* Hemosiderosis* or pulmon* Haemosiderosis* or lung* Hemosiderosis* or lung* Haemosiderosis*).mp.	907
81	exp Anti-Glomerular Basement Membrane Disease/	2011

82	(basement* membrane* disease* or basement* antibody* disease*).mp.	2359
83	(Goodpasture* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	1347
84	exp Immunoglobulin G4-Related Disease/	343
85	((IgG4* or Immunoglobulin* G4*) adj3 (fibrosis* or disease*)).mp.	3131
86	(IgG4-RD* or IgG4RD*).mp.	939
87	exp Amyloidosis/	24315
88	Amyloidosis*.mp.	28537
89	exp Pneumonia, Lipid/	589
90	((lipoidic* or lipid* or lipoid* or aspirat*) adj3 (pneumoni* or lung* or pulmon* or fibros*)).mp.	13382
91	exp Neurofibromatoses/	12118
92	(Recklinghausen* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	2299
93	(Neurofibromatos* or Schwannomatos*).mp.	17630
94	(alveol* adj3 microlithias*).mp.	483
95	(pulmon* adj3 microlithias*).mp.	458
96	exp Sphingolipidoses/	14826
97	(Sphingomyelin* adj3 lipidos*).mp.	21
98	(Niemann* adj3 Pick*).mp.	4067
99	Sphingolipidos*.mp.	592
100	exp Tuberous Sclerosis/	5980
101	Tubero* Scleros*.mp.	9690
102	(Bourneville* adj3 (disease* or syndrom*)).mp.	238
103	exp Spondylitis, Ankylosing/	14621
104	(Spondyl* ankylos* or ankylos* Spondyl*).mp.	19128
105	((Bekhterev* or Bechterew*) adj3 (disease* or syndrom* or morbus*)).mp.	527
106	((Marie* or Strumpel* or Struempel*) adj3 (arthriti* or disease*)).mp.	4975
107	exp Behcet syndrome/	9066
108	(Beh?et* adj3 (Syndrom* or disease* or morbus*)).mp.	11342
109	Silk* Road* disease*.mp.	11
110	exp Parasitic Diseases/	363405
111	(parasitos* or parasit* infection* or parasit* disease*).mp.	30210
112	exp Mycobacterium Infections/	227857
113	(mycobacterios* or mycobact* infect* or mycobact* disease*).mp.	17527
114	exp Pneumonia, Viral/	9754
115	exp Bronchiolitis, Viral/	1525
116	(viral* adj3 (pneumoni* or lung* or pulmon* or fibros*)).mp.	12346
117	exp Microscopic Polyangiitis/	514

118	exp Pneumonia, Aspiration/	5980
119	exp Respiratory Aspiration/	1420
120	(pulmon* aspirat* or chronic* aspirat* or recurr* aspirat* or CPA*).mp.	22185
121	exp Lymphoma/	170781
122	((pulmon* or lung*) adj3 lymphoma*).mp.	1951
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	4349295
124	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	927
125	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	54
126	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	1
127	124 or 125 or 126	966
128	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	937377
129	123 and 127 and 128	130

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 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 aspergillosis* 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 DMPMILD*).mp.	406
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 Lymphangioleiomyomatosis/	28
63	(Lymphangioleiomyomatosis* 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 dcssc* 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 lipoid* 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 Tuberous 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	122 or 123 or 124	538
126	121 and 125	310

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 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.	529055

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 Sjoegren syndrome/	23837
42	(Sj?gren* syndrom* or sjoegren* 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 lymphangioleiomyomatosis/	2559
67	(Lymphangioleiomyomatosis* 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 dssc* 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	1946 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 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 Lymphangioleiomyomatosis/	1168
64	(Lymphangioleiomyomatosis* 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 dssc* or dcssc* 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 aspergillosis* 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 DMPMILD*).mp.	406
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 Lymphangioleiomyomatosis/	28
63	(Lymphangioleiomyomatosis* 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 dcssc* 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 lipoid* 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 Tuberous 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	**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	**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	**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 4-107: 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	A7 Abweichende Publikationstypen
(3)	Distler, O.; Highland, K. B.; Gahlemann, M.; Azuma, A.; Fischer, A.; Mayes, M. D.; Raghu, G.; Sauter, W.; Girard, M.; Alves, M.; Clerisme-Beaty, E.; Stowasser, S.; Tetzlaff, K.; Kuwana, M.Maher, T. M.. 2019. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. New England Journal of Medicine, 380(26): 2518-2528	A1 Abweichende Population
(4)	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)	A7 Abweichende Publikationstypen
(5)	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
(6)	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
(7)	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
(8)	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
(9)	Lota, H. K.Wells, A. U.. 2013. The evolving pharmacotherapy of pulmonary fibrosis. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 14(1): 79-89	A7 Abweichende Publikationstypen

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
(10)	Torrisi, S. E.; Kahn, N.; Walscher, J.; Sarmand, N.; Polke, M.; Lars, K.; Eichinger, M.; Heussel, C. P.; Palmucci, S.; Sambataro, F. M.; Sambataro, G.; Sambataro, D.; Vancheri, C.Kreuter, M.. 2019. Possible value of antifibrotic drugs in patients with progressive fibrosing non-IPF interstitial lung diseases. BMC pulmonary medicine, 19(1): 213	A5 Abweichender Studientyp
(11)	Volkmann, 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
(12)	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
(13)	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 4-108: 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)	Antoniu SA. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Therapeutic potential prompts further investigation. Expert Opin Investig Drugs [Internet]. 2005 Nov;14(11):1443–7.	A7 Abweichende Publikationstypen
(2)	Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: A meta-analysis from placebo controlled trials. Respir Med [Internet]. 2014 Feb;108(2):376–87.	A4 Abweichende Endpunkte
(3)	Behr J, Kreuter M, Hoeper MM, Wirtz H, Klotsche J, Kosche D, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: The INSIGHTS-IPF registry. Eur Respir J [Internet]. 2015 Jul 1;46(1):186–96.	A2 Abweichende Intervention

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
(4)	Behr J. et al., 2016 Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial The Lancet Respiratory Medicine 4(6):445-53 (150)	A3 Abweichender Komparator
(5)	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
(6)	Behr J, Nathan SD, Harari S, Wuyts W, Kirchgaessler KU, Bengus M, et al. Sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: A Phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled study – Rationale and study design. Respir Med [Internet]. 2018 May 1;138:13–20.	A4 Abweichende Endpunkte
(7)	Behr J. et al., 2019 Nintedanib and Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right Heart Dysfunction (INSTAGE): a Pre-specified Sub-group Analysis of a Double-blind, Randomized Clinical Trial American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 200(12):1505-1512	A3 Abweichender Komparator
(8)	Chan P, Bax L, Chen C, Zhang N, Huang SP, Soares H, et al. Model-based meta-analysis on the efficacy of pharmacological treatments for idiopathic pulmonary fibrosis. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017 Oct 1;6(10):695–704.	A7 Abweichende Publikationstypen
(9)	Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE, Noble PW, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG [Internet]. 2014 Oct 20;31(3):198–205.	A5 Abweichender Studientyp
(10)	Costabel U, Albera C, Lancaster LH, Lin CY, Hormel P, Hulter HN, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). Respiration [Internet]. 2017 Sep 1 ;94(5):408–15.	A5 Abweichender Studientyp
(11)	Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. Lancet Respir Med [Internet]. 2019 Jan 1 7(1):60–8.	A5 Abweichender Studientyp
(12)	Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, Sanghavi D, Shah ND, Limper AH. Clinical effectiveness of antifibrotic medications for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019;200(2):168–74.	A5 Abweichender Studientyp
(13)	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 (SENSCISTM). Clin Exp Rheumatol. 2017;35:S75–81.	A1 Abweichende Population
(14)	Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jun 27;380(26):2518–28.	A1 Abweichende Population

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
(15)	Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J [Internet]. 2018 Aug;52(2).	A5 Abweichender Studientyp
(16)	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. Mol Genet Metab [Internet]. 2002 Jul;76(3):234–42.	A1 Abweichende Population
(17)	Goyard C, Cottin V. Effet de l'emphysème sur la réduction du déclin de la CVF avec le nintédanib dans les études INPULSIS. Rev des Mal Respir Actual. 2015 May 1;7(2):146–7.	A7 Abweichende Publikationstypen
(18)	Holtze CH, Freiheit EA, Limb SL, Stauffer JL, Raimundo K, Pan WT, et al. Patient and site characteristics associated with pirfenidone and nintedanib use in the United States; An analysis of idiopathic pulmonary fibrosis patients enrolled in the Pulmonary Fibrosis Foundation Patient Registry. Respir Res. 2020 Feb 10;21(1).	A5 Abweichender Studientyp
(19)	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. Drug Res (Stuttg) [Internet]. 2013 Aug 1;63(8):388–95.	A4 Abweichende Endpunkte
(20)	Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, Kanauchi T, Komagata T, Baba T, et al. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur J Radiol [Internet]. 2014 Jan;83(1):32–8.	A4 Abweichende Endpunkte
(21)	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. PLoS One. 2012 Oct 9;7(10).	A4 Abweichende Endpunkte
(22)	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. J Rheumatol [Internet]. 2016 Sep;43(9):1672–9.	A1 Abweichende Population
(23)	Khoo JK, Bruce Montgomery A, Otto KL, Surber M, Faggian J, Lickliter JD, et al. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Phase 1 Study of Aerosolized Pirfenidone Delivered via the PARI Investigational eFlow Nebulizer in Volunteers and Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv [Internet]. 2020 Feb 1; 33(1):15–20.	A6 Studiendauer zu kurz
(24)	Kolb M. et al., 2018 Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. New England Journal of Medicine 379(18):1722-1731 (127)	A3 Abweichender Komparator
(25)	Leask A. Breathe, breathe in the air: the anti-CCN2 antibody pamrevlumab (FG-3019) completes a successful phase II clinical trial for idiopathic pulmonary fibrosis. J Cell Commun Signal. 2019 Dec 1;13(4):441–2.	A7 Abweichende Publikationstypen
(26)	Li SM, Lin Y, Liang SS. Efficacy of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: An updated systematic review protocol of randomized controlled trial. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019 Apr 1;98(17):e15407.	A7 Abweichende Publikationstypen

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
(27)	Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. BMC Pharmacol Toxicol. 2014 Dec;15(1).	A7 Abweichende Publikationstypen
(28)	Luedtke D, Marzin K, Jungnik A, von Wangenheim U, Dallinger C. Effects of Ketoconazole and Rifampicin on the Pharmacokinetics of Nintedanib in Healthy Subjects. Eur J Drug Metab Pharmacokinet [Internet]. 2018 Oct 1 ;43(5):533–41.	A4 Abweichende Endpunkte
(29)	Maher TM, Stowasser S, Nishioka Y, White ES, Cottin V, Noth I, et al. Investigating the effects of nintedanib on biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with IPF: Design of the randomised placebo-controlled INMARK®trial. BMJ Open Respir Res [Internet]. 2018 Aug 1;5(1):e000325.	A6 Studiendauer zu kurz
(30)	Maher TM, Stowasser S, Nishioka Y, White ES, Cottin V, Noth I, et al. Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study. Lancet Respir Med [Internet]. 2019 Sep 1 ;7(9):771–9.	A6 Studiendauer zu kurz
(31)	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. Arch Bronconeumol [Internet]. 2019 Mar ;56(3):163–9.	A1 Abweichende Population
(32)	Moran-Mendoza O, Alharthi B, Clements-Baker M. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Vol. 381, New England Journal of Medicine. Massachussetts Medical Society; 2019. p. 1595.	A1 Abweichende Population
(33)	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
(34)	Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J [Internet]. 2015 May 1 ;45(5):1382–92.	A6 Studiendauer zu kurz
(35)	Otsubo K, Kishimoto J, Kenmotsu H, Minegishi Y, Ichihara E, Shiraki A, et al. Treatment Rationale and Design for J-SONIC: A Randomized Study of Carboplatin Plus Nab-paclitaxel With or Without Nintedanib for Advanced Non–Small-cell Lung Cancer With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clin Lung Cancer [Internet]. 2018 Jan 1;19(1):e5–9.	A4 Abweichende Endpunkte
(36)	Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: Results of a prospective, open-label phase II study. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 1999 Apr ;159(4 I):1061–9.	A5 Abweichender Studientyp
(37)	Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, Flaherty KR, Meyer K, Noth I, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Respir Med [Internet]. 2018 Sep 1;6(9):707–14.	A2 Abweichende Intervention
(38)	Richeldi L, Du Bois RM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: The CAPACITY program. Expert Rev Respir Med. 2011 Aug;5(4):473–81.	A7 Abweichende Publikationstypen

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
(39)	Richeldi L. Clinical trials of investigational agents for IPF: A review of a Cochrane report. Respir Res. 2013 Apr 16;14(SUPPL. 1):S4.	A7 Abweichende Publikationstypen
(40)	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
(41)	Scott DA, Loveman E, Colquitt JL, O'reilly K. Choice of methodology impacts outcome in indirect comparisons of drugs for idiopathic pulmonary fibrosis. Med. 2019;55(8).	A7 Abweichende Publikationstypen
(42)	Spagnolo P. Pirfenidone and mortality in idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. Vol. 5, The Lancet Respiratory Medicine. Lancet Publishing Group; 2017. p. 3–5.	A7 Abweichende Publikationstypen
(43)	Suarez-Cuartin G. et al., 2019 Assessing quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients: The INSTAGE study Breathe 15(2):144-146 (128)	A3 Abweichender Komparator
(44)	Swigris JJ, Esser D, Wilson H, Conoscenti CS, Schmidt H, Stansen W, et al. Psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J [Internet]. 2017 Jan 1;49(1).	A4 Abweichende Endpunkte
(45)	Tzouvelekis A, Ntolios P, Karampitsakos T, Tzilas V, Anevlavis S, Bouros E, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A real-world observational study. Pulm Pharmacol Ther. 2017 Oct 1;46:48–53.	A5 Abweichender Studientyp
(46)	Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, Soreck Y, Fruchter O, Kramer MR. Long-Term Effects of a 12-Week Exercise Training Program on Clinical Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Lung [Internet]. 2015 Jun 16 ;193(3):345–54.	A2 Abweichende Intervention
(47)	Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Results of the INJOURNEY trial. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2018 Feb 1 ;197(3):356–63.	A6 Studiendauer zu kurz
(48)	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
(49)	Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of ≤50 % of Predicted Value. Lung [Internet]. 2016 Oct 1;194(5):739–43.	A5 Abweichender Studientyp
(50)	Wuyts W, Antin-Ozerkis D, Huggins JT, LaCamera PP, Spagnolo P, Vašáková M, et al. Serious adverse events in patients with idiopathic pulmonary fibrosis	A4 Abweichende Endpunkte

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
	in the placebo arms of 6 clinical trials. Respir Med [Internet]. 2019 Apr 1;150:120–5.	

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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 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 4-109: Übersicht ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-6
clinicaltrials.gov	145	144 (Position 1-144)	1
EU-CTR	62	61 (Position 145-205)	1
WHO-ICTRP	212	209 (Position 206-414)	3
Summe	Σ=419	Σ=414	Σ=5

Tabelle 4-110: Ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
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	Ausschluss-grund
(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	Ausschluss-grund
(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	Ausschluss-grund
(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	Ausschluss-grund
(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	Ausschluss-grund
(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	Ausschluss-grund
(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-IIIA 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	Ausschluss-grund
(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	Ausschluss-grund
(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)	NCT02597933	A Trial to Compare Nintedanib With Placebo for Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597933	A1 Abweichende Population
(93)	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
(94)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(95)	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
(96)	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
(97)	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
(98)	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
(99)	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
(100)	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
(101)	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
(102)	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
(103)	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
(104)	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
(105)	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
(106)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(107)	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
(108)	NCT02856425	Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856425	A1 Abweichende Population
(109)	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
(110)	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
(111)	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
(112)	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
(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	A5 Abweichender Studientyp
(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	Ausschluss-grund
(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 Patientenpopulation
(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	A1 Abweichende Population
(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	Ausschluss-grund
(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	A5 Abweichender Studientyp
(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	A1 Abweichende Population
(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 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(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 Patientenpopulation
EU-CTR			
(145)	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
(146)	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
(147)	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 Patientenpopulation
(148)	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
(149)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(150)	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
(151)	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
(152)	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
(153)	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
(154)	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
(155)	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
(156)	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
(157)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(158)	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
(159)	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 Patientenpopulation
(160)	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
(161)	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
(162)	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
(163)	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
(164)	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
(165)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(166)	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
(167)	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
(168)	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
(169)	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
(170)	2016-002093-12	A Phase II multicenter study comparing the efficacy of the oral angionenesis inhibitor nintedanib with the intravenous cytotoxis compound ifosfamide for treatment of patients with advanced 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
(171)	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
(172)	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
(173)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(174)	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
(175)	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
(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)	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
(178)	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
(179)	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
(180)	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
(181)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(182)	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
(183)	2018-001747-31	A Multi-center, Randomised, Double-blind Trial of Nintedanib in Lung Tranplant (LTx) recipients with bronchiolitis obliterans sydrome (BOS) grade 1-2. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001747-31	A7 Publikationstyp
(184)	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
(185)	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	A5 Abweichender Studientyp
(186)	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
(187)	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
(188)	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: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004076-19	A1 Abweichende Population
(189)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(190)	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
(191)	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
(192)	2015-000392-28	A double blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating efficacy and safety of oral nintedanib treatment for at least 52 weeks in patients with Systemic Sclerosis associated Interstitial Lu [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000392-28	A1 Abweichende Population
(193)	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
(194)	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
(195)	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
(196)	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
(197)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(198)	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
(199)	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
(200)	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
(201)	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
(202)	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
(203)	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: 02.06.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002619-14	A1 Abweichende Population
(204)	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
(205)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
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 Patientenpopulation
(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/2016/02/006617	A Trial to Compare Nintedanib With Placebo for Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/02/006617	A1 Patientenpopulation
(211)	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
(212)	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
(213)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(214)	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 Abweichender Studientyp
(215)	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
(216)	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
(217)	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
(218)	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
(219)	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
(220)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(221)	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
(222)	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
(223)	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
(224)	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
(225)	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
(226)	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
(227)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(228)	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
(229)	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
(230)	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
(231)	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
(232)	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
(233)	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
(234)	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
(235)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(236)	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
(237)	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
(238)	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
(239)	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
(240)	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
(241)	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
(242)	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
(243)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(244)	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
(245)	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
(246)	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
(247)	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
(248)	EUCTR2013-004324-11-ES	Study with BIBF1120 in lung canger 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
(249)	EUCTR2013-004324-11-NL	Study with BIBF1120 in lung canger 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
(250)	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
(251)	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	Ausschluss-grund
(252)	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
(253)	EUCTR2015-000392-28-GB	A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000392-28-GB	A1 Patientenpopulation
(254)	EUCTR2015-000392-28-IE	A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000392-28-IE	A1 Patientenpopulation
(255)	EUCTR2015-000392-28-NL	A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000392-28-NL	A1 Patientenpopulation
(256)	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
(257)	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
(258)	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
(259)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(260)	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
(261)	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
(262)	EUCTR2015-004919-20-IT	A pilot study of nintedanib for lymphangioleiomyomatosis (LAM). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004919-20-IT	A1 Abweichende Population
(263)	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
(264)	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
(265)	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
(266)	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
(267)	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 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(268)	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 Abweichender Studientyp
(269)	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
(270)	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 Patientenpopulation
(271)	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	A2 Intervention
(272)	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
(273)	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
(274)	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
(275)	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
(276)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(277)	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
(278)	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
(279)	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
(280)	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
(281)	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
(282)	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
(283)	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	A1 Abweichende Population
(284)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(285)	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
(286)	JPRN-UMIN000026799	A randomized phse 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
(287)	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
(288)	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	A1 Abweichende Population
(289)	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
(290)	JPRN-UMIN000039605	Nintedanib treatment for the patients with systemic scleroderma-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
(291)	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
(292)	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
(293)	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	Ausschluss-grund
(294)	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
(295)	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
(296)	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
(297)	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
(298)	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
(299)	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
(300)	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
(301)	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
(302)	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	Ausschluss-grund
(303)	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
(304)	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
(305)	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
(306)	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
(307)	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
(308)	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
(309)	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
(310)	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
(311)	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
(312)	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	Ausschluss-grund
(313)	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
(314)	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
(315)	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
(316)	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
(317)	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
(318)	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
(319)	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
(320)	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
(321)	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
(322)	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	Ausschluss-grund
(323)	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
(324)	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
(325)	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
(326)	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
(327)	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
(328)	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
(329)	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
(330)	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
(331)	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	Ausschluss-grund
(332)	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
(333)	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
(334)	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
(335)	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
(336)	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
(337)	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
(338)	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
(339)	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
(340)	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	Ausschluss-grund
(341)	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
(342)	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
(343)	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
(344)	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
(345)	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
(346)	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
(347)	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
(348)	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
(349)	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	Ausschluss-grund
(350)	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
(351)	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
(352)	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
(353)	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
(354)	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
(355)	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
(356)	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
(357)	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
(358)	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	Ausschluss-grund
(359)	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
(360)	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
(361)	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
(362)	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
(363)	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
(364)	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
(365)	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
(366)	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
(367)	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	Ausschluss-grund
(368)	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
(369)	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
(370)	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
(371)	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
(372)	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
(373)	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
(374)	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
(375)	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
(376)	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
(377)	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	Ausschluss-grund
(378)	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
(379)	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
(380)	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
(381)	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
(382)	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
(383)	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
(384)	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
(385)	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
(386)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(387)	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
(388)	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
(389)	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
(390)	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
(391)	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
(392)	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
(393)	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
(394)	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
(395)	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 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(396)	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
(397)	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
(398)	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
(399)	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
(400)	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
(401)	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 Abweichender Studientyp
(402)	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
(403)	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
(404)	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	Ausschluss-grund
(405)	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
(406)	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
(407)	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
(408)	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
(409)	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
(410)	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	A1 Abweichende Population
(411)	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
(412)	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 Patientenpopulation
(413)	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	Ausschluss-grund
(414)	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 4-111: 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 4-6
clinicaltrials.gov	230	220 (Position 1-220)	10
EU-CTR	84	77 (Position 221-297)	7
WHO-ICTRP	345	326 (Position 298-623)	19
Summe	Σ=659	Σ=623	Σ=36

Tabelle 4-112: Ausgeschlossene Studienregistereinträge für die Suche nach RCT zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(3)	NCT00011076	Pirfenidone to Treat Hypertrophic Cardiomyopathy. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00011076	A1 Abweichende 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)	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
(10)	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
(11)	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
(12)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710762	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(13)	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
(14)	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
(15)	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
(16)	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
(17)	NCT00805194	LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00805194	A1 Abweichende Population
(18)	NCT00806819	Lume Lung 2 : BIBF 1120 Plus Pemetrexed Compared to Placebo Plus Pemetrexed in 2nd Line Nonsquamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806819	A1 Abweichende Population
(19)	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
(20)	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
(21)	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
(22)	NCT00987935	A Phase I / II Trial of Nintedanib in Asian Hepatocellular Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987935	
(23)	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
(24)	NCT01004003	Phase I/II Comparison of Efficacy and Safety of BIBF 1120 and Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004003	A1 Abweichende Population
(25)	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
(26)	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
(27)	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
(28)	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
(29)	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
(30)	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
(31)	NCT01251484	BIBF 1120 in Recurrent Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251484	A1 Abweichende Population
(32)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(33)	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
(34)	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: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346540	A1 Abweichende Population
(35)	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
(36)	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
(37)	NCT01380782	BIBF 1120 for Recurrent High-Grade Gliomas. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380782	A1 Abweichende Population
(38)	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
(39)	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
(40)	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
(41)	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
(42)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(43)	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
(44)	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
(45)	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
(46)	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
(47)	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
(48)	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
(49)	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
(50)	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
(51)	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
(52)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(53)	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
(54)	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
(55)	NCT01714232	Evaluation of Blood Glucose Meter Systems. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714232	A1 Abweichende Population
(56)	NCT01751022	Attain Performa™ Quadripolar Lead Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751022	A1 Abweichende Population
(57)	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
(58)	NCT01788982	Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788982	A1 Abweichende Population
(59)	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	A3 Abweichender Komparator
(60)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(61)	NCT01907100	Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907100	A1 Abweichende Population
(62)	NCT01909687	Assessment of Blood Glucose Monitoring Systems. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909687	A1 Abweichende Population
(63)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(64)	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
(65)	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
(66)	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
(67)	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
(68)	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
(69)	NCT02136992	Clinical Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136992	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(70)	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
(71)	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
(72)	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
(73)	NCT02161952	Pirfenidone, an Antifibrotic and Antiinflammatory Drug. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161952	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(74)	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
(75)	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
(76)	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
(77)	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
(78)	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
(79)	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
(80)	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
(81)	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
(82)	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
(83)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(84)	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
(85)	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
(86)	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
(87)	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
(88)	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
(89)	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
(90)	NCT02222376	Effect of Topic Pirfenidone in Diabetic Ulcers. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222376	A1 Abweichende Population
(91)	NCT02225405	Cisplatin, Docetaxel, and Nintedanib Before Surgery in Treating Patients With Previously Untreated Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225405	A1 Abweichende Population
(92)	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 Abweichender Studientyp
(93)	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	Ausschluss-grund
(94)	NCT02234596	Nintedanib in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234596	A1 Abweichende Population
(95)	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
(96)	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
(97)	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
(98)	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
(99)	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
(100)	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
(101)	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
(102)	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
(103)	NCT02392455	VARGADO - Vargatef in 2nd-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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(104)	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
(105)	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
(106)	NCT02408744	Utility of Prolonged-release Pirfenidone in the Progression of Chronic Kidney Disease. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408744	A1 Abweichende Population
(107)	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
(108)	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
(109)	NCT02496182	Pirfenidone in the Chronic Hypersensitivity Pneumonitis Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496182	A1 Abweichende Population
(110)	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
(111)	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
(112)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(113)	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
(114)	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
(115)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(116)	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
(117)	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
(118)	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
(119)	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
(120)	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
(121)	NCT02597933	A Trial to Compare Nintedanib With Placebo for Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597933	A1 Abweichende Population
(122)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(123)	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
(124)	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
(125)	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
(126)	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
(127)	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
(128)	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
(129)	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
(130)	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
(131)	NCT02668393	Nintedanib and Weekly Docetaxel in Lung Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668393	A1 Abweichende Population
(132)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(133)	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
(134)	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
(135)	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	A3 Abweichender Komparator
(136)	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
(137)	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
(138)	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
(139)	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
(140)	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	A3 Abweichender Komparator
(141)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(142)	NCT02808871	Phase ll Study of Pirfenidone in Patients With RAILD (TRAIL1). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808871	A1 Abweichende Population
(143)	NCT02821689	Pirfenidone in Progressive Interstitial Lung Disease Associated With Clinically Amyopathic Dermatomyositis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821689	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(144)	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
(145)	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
(146)	NCT02856425	Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856425	A1 Abweichende Population
(147)	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
(148)	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
(149)	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
(150)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(151)	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
(152)	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.	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		[Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02916576	
(153)	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
(154)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(155)	NCT02958592	Assessment of Hepatic Fibrosis by Shear Wave Elastography in Patients With Liver Malignancy: A Prospective Single-center Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958592	A1 Abweichende Population
(156)	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
(157)	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
(158)	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
(159)	NCT03062943	A Study of Nintedanib for LymphAngioleioMyomatosis (LAM). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062943	A5 Abweichender Studientyp
(160)	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
(161)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(162)	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
(163)	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
(164)	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
(165)	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
(166)	NCT03208933	Open-label Study to Assess the Effectiveness of Pirfenidone in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF).. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208933	A5 Abweichender Studientyp
(167)	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
(168)	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
(169)	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
(170)	NCT03260556	Pirfenidone for Progressive Fibrotic Sarcoidosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260556	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(171)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(172)	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
(173)	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
(174)	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
(175)	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
(176)	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
(177)	NCT03359863	Pirfenidone for Restrictive Chronic Lung Allograft Dysfunction. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359863	A1 Abweichende Population
(178)	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
(179)	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. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363815	A1 Abweichende Population
(180)	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
(181)	NCT03385668	Pilot Study of Pirfenidone in Pulmonary Fibrosis With Anti-myeloperoxydase Antibodies. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03385668	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(182)	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
(183)	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
(184)	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
(185)	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
(186)	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
(187)	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
(188)	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
(189)	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
(190)	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
(191)	NCT03710824	Investigating Trends in Quality of Life in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Under Treatment With Nintedanib. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710824	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(192)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(193)	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
(194)	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
(195)	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
(196)	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
(197)	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
(198)	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
(199)	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
(200)	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
(201)	NCT03902509	A Study About Safety and Efficacy of Pirfenidone to Treat Grade 2 or Grade3 Radiation-induced Lung Injury.. ClinicalTrials.gov.	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		[Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03902509	
(202)	NCT03939520	Management of Progressive Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939520	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(203)	NCT03954782	Efficacy of Nintedanib Per os as a Treatment for Epistaxis in HHT Disease.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954782	A1 Abweichende Population
(204)	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 Abweichender Studientyp
(205)	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
(206)	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
(207)	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
(208)	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
(209)	NCT04099407	Pirfenidone and Advanced Liver Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099407	A1 Abweichende Population
(210)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(211)	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 Abweichender Studientyp
(212)	NCT04193592	Efficacy and Safety of Pirfenidone Treatment in HPS-ILD. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193592	A5 Abweichender Studientyp
(213)	NCT04243837	LYT-100 in Healthy Volunteers and BCRL. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04243837	A1 Abweichende Population
(214)	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
(215)	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
(216)	NCT04316780	Impact of Pre-transplant Anti-fibrotic Therapy for IPF Upon Lung Transplant Outcomes. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04316780	A1 Abweichende Population
(217)	NCT04322435	Prevalence of Hypoglycaemia in Congenital Adrenal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322435	A1 Abweichende Population
(218)	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
(219)	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
(220)	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			
(221)	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 TAIFUN 100 µg, 200 µg, 400 µg [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001620-21	
(222)	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
(223)	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
(224)	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
(225)	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
(226)	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
(227)	2006-001062-17	Efficacy and safety of ASF-1096 cream 0.5% in the treatment of patients with newly developed discoid lupus erythymatosus (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
(228)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(229)	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004528-35	A1 Abweichende Population
(230)	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
(231)	2007-004803-36	Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy 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
(232)	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
(233)	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
(234)	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
(235)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(236)	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-search/search?query=eudract_number:2008-006831-10	A1 Abweichende Population
(237)	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
(238)	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
(239)	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
(240)	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
(241)	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
(242)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(243)	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
(244)	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
(245)	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: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001649-34	A1 Abweichende Population
(246)	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
(247)	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
(248)	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
(249)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(250)	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
(251)	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	A3 Abweichender Komparator
(252)	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
(253)	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
(254)	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
(255)	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
(256)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(257)	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	A3 Abweichender Komparator
(258)	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
(259)	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
(260)	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
(261)	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
(262)	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
(263)	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:	A7 Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000861-32	
(264)	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
(265)	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
(266)	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
(267)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(268)	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
(269)	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
(270)	2015-000392-28	A double blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating efficacy and safety of oral nintedanib treatment for at least 52 weeks in patients with Systemic Sclerosis associated Interstitial Lu [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000392-28	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(271)	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: 19.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000640-42	A6 Zu kurze Studiendauer
(272)	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	A3 Abweichender Komparator
(273)	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
(274)	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
(275)	2015-004919-20	A pilot study of nintedanib for lymphangioleiomyomatosis (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
(276)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(277)	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:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000109-35	
(278)	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
(279)	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
(280)	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
(281)	2016-002093-12	A Phase II multicenter study comparing the efficacy of the oral angionenesis inhibitor nintedanib with the intravenous cytotoxis compound ifosfamide for treatment of patients with advanced 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
(282)	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
(283)	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
(284)	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:	A2 Abweichende Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003473-17	
(285)	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
(286)	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
(287)	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
(288)	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
(289)	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-search/search?query=eudract_number:2018-000525-32	A5 Abweichender Studientyp
(290)	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
(291)	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	A2 Abweichende Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001406-29	
(292)	2018-001747-31	A Multi-center, Randomised, Double-blind Trial of Nintedanib in Lung Tranplant (LTx) recipients with bronchiolitis obliterans sydrome (BOS) grade 1-2. 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
(293)	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
(294)	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
(295)	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
(296)	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
(297)	2019-004326-19	Pragmatic management of progressive disease in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 19.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004326-19	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
WHO-ICTRP			
(298)	ACTRN12615000801516	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:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000801516	
(299)	ACTRN12616000938404	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
(300)	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
(301)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(302)	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
(303)	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
(304)	ChiCTR1900024441	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(305)	ChiCTR2000030333	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
(306)	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
(307)	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
(308)	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
(309)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(310)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(311)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(312)	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
(313)	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: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/02/003343	A1 Abweichende Population
(314)	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
(315)	CTRI/2016/02/006617	A Trial to Compare Nintedanib With Placebo for Patients With Scleroderma Related Lung Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/02/006617	A1 Abweichende Population
(316)	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	A3 Abweichender Komparator
(317)	CTRI/2017/02/007857	An active surveillance to monitor the real world safety of Nintedanib in Indian NSCLC patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007857	A1 Abweichende Population
(318)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(319)	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
(320)	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
(321)	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
(322)	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
(323)	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
(324)	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/2018/06/014508	A1 Abweichende Population
(325)	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
(326)	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:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018401	
(327)	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
(328)	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
(329)	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
(330)	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
(331)	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
(332)	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: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003942	A1 Abweichende Population
(333)	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:	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006040	
(334)	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
(335)	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
(336)	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
(337)	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
(338)	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
(339)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(340)	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
(341)	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
(342)	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: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004803-36-DE	A1 Abweichende Population
(343)	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
(344)	EUCTR2008-002072-10-HU	BIBF 1120 plus pemetrexed compared to placebo plus pemetrexed in 2nd 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
(345)	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
(346)	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:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006831-10-DE	
(347)	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
(348)	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
(349)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013788-21-BE	A5 Abweichender Studientyp
(350)	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: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013788-21-ES	A5 Abweichender Studientyp
(351)	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: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019707-32-GB	A1 Abweichende Population
(352)	EUCTR2010-021407-24-DK	Phase II study of BIBF 1120 in recurrent Glioblastoma multiforme. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021407-24-DK	A1 Abweichende Population
(353)	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: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023050-37-DE	
(354)	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: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000921-61-DE	A1 Abweichende Population
(355)	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
(356)	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
(357)	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
(358)	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
(359)	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	A3 Abweichender Komparator
(360)	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.”.	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004076-19-BE	
(361)	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
(362)	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
(363)	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
(364)	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
(365)	EUCTR2013-004324-11-ES	Study with BIBF1120 in lung canger 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
(366)	EUCTR2013-004324-11-NL	Study with BIBF1120 in lung canger 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
(367)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(368)	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=EUCTR2014-000861-32-DE	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(369)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(370)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(371)	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
(372)	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
(373)	EUCTR2015-000392-28-GB	A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000392-28-GB	A1 Abweichende Population
(374)	EUCTR2015-000392-28-IE	A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000392-28-IE	A1 Abweichende Population
(375)	EUCTR2015-000392-28-NL	A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000392-28-NL	
(376)	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
(377)	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	A3 Abweichender Komparator
(378)	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
(379)	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=EUCTR2015-003148-38-FR	A6 Zu kurze Studiendauer
(380)	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
(381)	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
(382)	EUCTR2015-004919-20-IT	A pilot study of nintedanib for lymphangioleiomyomatosis (LAM). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004919-20-IT	A5 Abweichender Studientyp
(383)	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:	A7 Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005131-40-ES	
(384)	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
(385)	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=EUCTR2016-000193-38-SE	A1 Abweichende Population
(386)	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
(387)	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
(388)	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
(389)	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
(390)	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:	A4 Abweichende Endpunkte

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003827-45-GB	
(391)	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
(392)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(393)	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
(394)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(395)	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
(396)	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
(397)	EUCTR2019-004326-19-FR	Management of Progressive Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A7 Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004326-19-FR	
(398)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(399)	IRCT20200314046764N1	Pirfenidine in SARS-COV2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200314046764N1	A1 Abweichende Population
(400)	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
(401)	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
(402)	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
(403)	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
(404)	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
(405)	JPRN-jRCTs031190119	A phase II Study of CBDCA + ETP + Nintedanib for SCLC with IPF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter:	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190119	
(406)	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
(407)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(408)	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
(409)	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
(410)	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
(411)	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
(412)	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
(413)	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:	A7 Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015508	
(414)	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
(415)	JPRN-UMIN000016826	The evaluation of oxidative stress and the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016826	A5 Abweichender Studientyp
(416)	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
(417)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(418)	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
(419)	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
(420)	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:	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020722	
(421)	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
(422)	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
(423)	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
(424)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(425)	JPRN-UMIN000026799	A randomized phse 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
(426)	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
(427)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(428)	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
(429)	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
(430)	JPRN-UMIN000039605	Nintedanib treatment for the patients with systemic scleroderma-associated interstitial lung disease-a prospective observational study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039605	A5 Abweichender Studientyp
(431)	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
(432)	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
(433)	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
(434)	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
(435)	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
(436)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(437)	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
(438)	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
(439)	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
(440)	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
(441)	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
(442)	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
(443)	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
(444)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(445)	NCT00730821	Phase I of BIBW 2992/BIBF 1120 Combination Therapy in Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730821	A1 Abweichende Population
(446)	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
(447)	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
(448)	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
(449)	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
(450)	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
(451)	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
(452)	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
(453)	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
(454)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(455)	NCT01225887	Nintedanib in Treating Patients With Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01225887	A1 Abweichende Population
(456)	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
(457)	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
(458)	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
(459)	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
(460)	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
(461)	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
(462)	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
(463)	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
(464)	NCT01441297	BIBF 1120 as Second Line Treatment for Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441297	
(465)	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
(466)	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
(467)	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
(468)	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
(469)	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
(470)	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
(471)	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
(472)	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
(473)	NCT01666600	NOA-12: BIBF1120 and R-RT in Glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01666600	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(474)	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
(475)	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
(476)	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
(477)	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
(478)	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
(479)	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
(480)	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
(481)	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	A3 Abweichender Komparator
(482)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(483)	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	Ausschluss-grund
(484)	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
(485)	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
(486)	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
(487)	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
(488)	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
(489)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(490)	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
(491)	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
(492)	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: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152059	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(493)	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
(494)	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
(495)	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
(496)	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
(497)	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
(498)	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
(499)	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
(500)	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
(501)	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
(502)	NCT02182154	Metabolism and Pharmacokinetics of [14C]-BIBF 1120 in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02182154	A1 Abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(503)	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
(504)	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
(505)	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
(506)	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
(507)	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
(508)	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
(509)	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
(510)	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
(511)	NCT02225405	Cisplatin, Docetaxel, and Nintedanib Before Surgery in Treating Patients With Previously Untreated Stage IB-IIIA 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	Ausschluss-grund
(512)	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
(513)	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
(514)	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
(515)	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
(516)	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
(517)	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
(518)	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
(519)	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
(520)	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
(521)	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	Ausschluss-grund
(522)	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
(523)	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
(524)	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
(525)	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
(526)	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
(527)	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
(528)	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
(529)	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
(530)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(531)	NCT02530359	Pirfenidone Effect on the Recovery of Renal Function in Septic Acute Kidney Injury. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530359	A1 Abweichende Population
(532)	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
(533)	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
(534)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(535)	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
(536)	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
(537)	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
(538)	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
(539)	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
(540)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(541)	NCT02619162	Nintedanib+Letrozole in Postmenopausal Women With Breast Cancer: Clinical Trial Safety and Pharmacodynamics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619162	A1 Abweichende Population
(542)	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
(543)	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
(544)	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
(545)	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
(546)	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
(547)	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
(548)	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
(549)	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
(550)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(551)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02751385	A1 Abweichende Population
(552)	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
(553)	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
(554)	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	A3 Abweichender Komparator
(555)	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
(556)	NCT02808871	Phase ll 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
(557)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(558)	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
(559)	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
(560)	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(561)	NCT02856867	Nintedanib Plus mFOLFOX6 for Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Adenocarcinoma (MEGAN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856867	A1 Abweichende Population
(562)	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
(563)	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
(564)	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
(565)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(566)	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
(567)	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
(568)	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
(569)	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	Ausschluss-grund
(570)	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
(571)	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
(572)	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
(573)	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
(574)	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
(575)	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
(576)	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
(577)	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
(578)	NCT03260556	Pirfenidone for Progressive Fibrotic Sarcoidosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260556	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(579)	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: 18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281200	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(580)	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
(581)	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
(582)	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
(583)	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
(584)	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
(585)	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
(586)	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
(587)	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
(588)	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
(589)	NCT03385668	Pilot Study of Pirfenidone in Pulmonary Fibrosis With Anti-myeloperoxydase Antibodies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
		18.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03385668	
(590)	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
(591)	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
(592)	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
(593)	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
(594)	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
(595)	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
(596)	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
(597)	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
(598)	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710824	A5 Abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(599)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
(600)	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
(601)	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
(602)	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
(603)	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
(604)	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
(605)	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
(606)	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
(607)	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	A7 Keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(608)	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
(609)	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
(610)	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
(611)	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
(612)	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
(613)	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
(614)	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
(615)	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
(616)	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
(617)	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	Ausschluss-grund
(618)	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
(619)	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
(620)	PER-003-09	BIBF 1120 plus pemetrexed compared to placebo plus pemetrexed in 2nd 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
(621)	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	A3 Abweichender Komparator
(622)	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
(623)	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 4-113 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 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INBUILD

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Untersuchung der Wirksamkeit sowie der Sicherheit von oral verabreichtem Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit PF-ILD. Als primärer Endpunkt wird die Verringerung der Lungenfunktionsabnahme, gemessen als jährliche Abnahme der FVC, ermittelt. **Hypothesen** Bewertung der Überlegenheit von Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit PF-ILD bei beiden co-primären Populationen. Hypothesen für die Gesamtpopulation: Nullhypothese (H_0): Keine Unterschiede der jährlichen Abnahme der FVC zwischen den Gruppen Nintedanib 150 mg bid und Placebo. Alternativhypothese (H_a): Es gibt einen Unterschied bezüglich der jährlichen Abnahme der FVC zwischen einer Behandlung unter Nintedanib 150 mg bid und unter einer Behandlung mit Placebo. Hypothesen für die UIP-Population Nullhypothese (H_0): Keine Unterschiede der jährlichen Abnahme der FVC zwischen den Gruppen Nintedanib 150 mg bid und Placebo. Alternativhypothese (H_a): Es gibt einen Unterschied bezüglich der jährlichen Abnahme der FVC zwischen einer Behandlung unter Nintedanib 150 mg bid und unter einer Behandlung mit Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert **Zuteilungsverhältnis:** 1:1 **Randomisierungseinheit:** Studienteilnehmer **Verblindung**: doppelblind **Studienhorizont**: 52 Wochen + 28 Tage Nachbeobachtung (die einzelnen Patienten blieben bis zu 100 Wochen in der Studie oder bis 3 Monate nachdem der letzte Patient seine letzte Visite zu Woche 52 hatte) **Design**: parallel, zweiarmig, placebokontrolliert **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Globales Amendment 1 (21. Dezember 2016):** • Flowchart und Fußnote im Abschnitt 5.5.3 hat sich geändert: Serum banking von obligatorisch auf optional geändert, um den regulatorischen und ethischen Anforderungen der teilnehmenden Ländern zu genügen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Appendix 10.1: Korrektur des FVC-Kriteriums (FVC ≥45%) • Abschnitt 5.2.7.2: Anpassung der Bewertungsinformationen für die verschiedenen L-PF-Domains aufgrund von einer Aktualisierung der Bewertungsanweisungen für den L-PF • Abschnitt 5.3.7: Aktualisieren der Rolle des Bewertungsausschusses im Rahmen der UE aufgrund einer korrigierten Information für MACE • Abschnitt 7.3.1: Die primäre Analyse wird auch an der komplementären Population (nicht-UIP-Population) durchgeführt (FDA-Anforderung) • Abschnitt 8.1: Für Japan werden Information hervorgehoben (kursiv) bezüglich der ICF-Prozeduren • Im gesamten Dokument: Änderung, um korrekten Wortlaut zu verwenden **Globales Amendment 2 (08. Juni 2018)** • Synopse: Hinzufügen des Studiennamens INBUILD • Synopse und Abschnitt 6.1 (Visiten): Klärung des Studienendes • Flow-Chart (Part A: Fußnoten): Klärung der Durchführung der Visiten bei vorzeitigem Behandlungsabbruch • Flow-Chart (Part A: Fußnoten): Klärung, was in Bezug auf Compliance / Drug Accountability zu dokumentieren ist. • Flow-Chart (Part A: Fußnoten): Klärung von Inkonsistenzen zwischen CTP und eCRF • Flow-Chart (Part B): Klärung der Durchführung und des Zeitplans von EOT_B • Abschnitt 1.1.1 (Überblick der ILD), Abbildung 1.1: 1: Korrektur (IPAF: Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features) • Abschnitt 2.3 (Benefit Risk Assessment): Klärung von Inkonsistenzen zwischen IB und CTP (aufgrund von Änderungen bei der neuesten IB) • Abschnitt 3.1 (Studiendesign): Klärung des Endes der Studie und Übergang zu einer Open-Label-Behandlung • Abschnitt 5.3.6.1 (Definition von UE): Detailliertere Beschreibung des DILI-Umgangs • Abschnitt 5.3.7: (Erfassung und Berichterstattung von UE): Klärung der UE-Dokumentation nach Beendigung der Behandlung mit dem Ziel, dass alle Patienten danach zu den regelmäßigen Besuchen kommen. • Abschnitt 6.2.3 (Follow-Up Visite und Beendigung der Studie): Klarstellung durch Aufnahme neuer Formulierungen • Abschnitt 7.3.4: (Analyse der Sicherheitsendpunkte): Festlegung einer zusätzlichen Nebenwirkungsanalyse, um die Halbwertszeit des Prüfpräparats zu berücksichtigen.
	Probanden/Patienten	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Studienbeginn 2. Alter ≥18 Jahre (Japan: Alter ≥20 Jahre) 3. Patienten mit einer ärztlichen Diagnose mit ILD, die mindestens eines der folgenden Kriterien für PF-ILD innerhalb der letzten 24 Monate (seit Screening) erfüllen (trotz Behandlung mit nicht zugelassener Medikamente, die aber in der klinischen Praxis eingesetzt werden) a.) FVC-Abnahme von ≥10% des Sollwertes b.) FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome c.) FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax d.) Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax 4. Fibrosierende Lungenerkrankung durch HRCT innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 bestätigt, definiert als retikuläre Anomalie mit Traktionsbronchiektasen mit oder ohne Wabenbildung, mit einem Krankheitsausmaß von >10%, bewertet von zentralen Reviewern 5. Für Patienten mit zugrundeliegender CTD: stabile CTD, definiert, dass innerhalb von 6 Wochen vor Visite 1 keine neue Therapie eingeleitet werden darf oder eine Therapie für CTD abgebrochen werden darf 6. DL_{CO}: ≥30% - ≤80% zu Visite 2; angepasst an Hämoglobin zu Visite 1 7. FVC ≥45% zu Visite 2 **Ausschlusskriterien:** Laborparameter (zu Visite 1): 1. AST und ALT >1,5-fach ULN 2. Bilirubin >1,5-fach ULN 3. Kreatinin-Clearance <30 ml/min 4. Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung 5. Frühere Behandlung mit Nintedanib oder Pirfenidon 6. Andere Interventionen (Forschungsstudie) innerhalb von 1 Monat oder dem Zeitraum von 6 Halbwertszeiten entsprechend vor Visite 1 7. Behandlung der ILD mit Azathioprin, Ciclosporin, MMF, Tacrolimus, orale Kortikosteroide (>20 mg/Tag), und die Kombination oraler Kortikosteroide + Azathioprin +N-Acetylcystein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb von 4 Wochen vor Visite 2, Cyclophosphamid innerhalb von 8 Wochen vor Visite 2, Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor Visite 2 8. IPF Diagnose basierend auf ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 9. Pulmonale arterielle Hypertension a. vorangegangener klinisch oder echokardiografischer Beleg einer Rechtsherzinsuffizienz b. Katheterisierung mit einem kardialen Index von ≤2 L/min/m² c. Therapie mit Epoprostenol/Treprostinil 10. Atemwegsobstruktion (FEV_1/FVC <0,7) zu Visite 2 11. Andere klinisch signifikante pulmonale Anomalie nach Prüfarzt-Einschätzung 12. Größere außerpulmonale physiologische Einschränkungen (z. B. Brustwandanomalie, großer Pleuraerguss) 13. Herzerkrankung a. Schwere unkontrollierte Hypertonie (≥160/100 mmHg) b. Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 c. Instabile Angina innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 14. Blutungsrisiko a. Bekannte Prädisposition für Blutungen b. Patienten die Folgendes benötigen: i. Fibrinolyse, volle Dosierung von therapeutischer Antikoagulation ii. hochdosierte antithrombozytäre Therapie c. Hämorrhagisches ZNS-Ereignis innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 d. weitere Kriterien innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1: - Hämoptysis oder Hämaturie - Aktive gastrointestinale Blutung oder Ulzerationen - Größere Verletzung oder Operation e. Koagulationsparameter: INR >2x ULN, Verlängerung der Prothrombinzeit und PTT um >1,5x ULN zu Visite 1 15. Bekanntes Thromboseereignis innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1 16. Hypersensitivität gegenüber Studienmedikation oder deren Bestandteilen 17. Patienten mit Erdnussallergie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		18. Andere Krankheiten, die das Testprozedere oder die Studienteilnahme beeinflussen oder den Patienten bei Studienteilnahme in Gefahr bringen (Ermessen des Prüfarztes) 19. Lebenserwartung aufgrund anderer Krankheiten als ILD <2,5 Jahre nach dem Ermessen des Prüfarztes 20. Geplante größere Operationen während der Studienperiode 21. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen schwanger zu werden 22. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zwei adäquaten Verhütungsmethoden für mind. 28 Tage vor Behandlungsbeginn und bis 3 Monate nach Behandlungsende verwenden 23. Alkohol- oder Drogenmissbrauch 24. Patienten, die das Studienprozedere nicht verstehen oder einhalten (inkl. Ausfüllen von Fragebögen ohne Hilfe)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 153 Studienzentren in 15 Ländern: Argentinien, Belgien, Kanada, Chile, China, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Russland, Südkorea, Spanien, Vereinigte Königreich, Vereinigten Staaten von Amerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Alle Gruppen** Visite 1: Screening Visite 2: Therapiestart und nachfolgende Einnahme des Arzneimittels über 52 Wochen (Part A). Part B war eine variable Behandlungsdauer über 52 Wochen hinaus, in der die Patienten ihre blinde, randomisierte Behandlung fortsetzten konnten: **Nintedanib (oral)** • 2-mal täglich 150 mg im Intervall von 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 **Placebo (oral)** • 2-mal täglich im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen • Bei unerwünschten Ereignissen Reduktion der Dosis auf 2-mal täglich Placebo zu 100 mg im Intervall von 12 Stunden über 52 Wochen bzw. in besonderen Fällen Unterbrechung der Therapie von maximal 4 Wochen bei therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen und bis zu 8 Wochen **Alle Gruppen**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Follow-up: 28 Tage nach Therapieende
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Untersuchung der Wirksamkeit sowie der Sicherheit von Nintedanib 150 mg bid im Vergleich zu Placebo bei PF-ILD. **Primäre Endpunkte** • Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen (in ml/Jahr) **Main-sekundäre Endpunkte** • Veränderung des K-BILD-Gesamtscores vom Ausgangwert bis Woche 52 • Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod über 52 Wochen • Zeit bis zum Tod über 52 Wochen **Weitere sekundäre Endpunkte** • Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod über 52 Wochen • Zeit bis zur Progression oder Tod über 52 Wochen • Anteil der Patienten mit einem relativen Abfall >5% vom FVC-Sollwert (%) nach 52 Wochen • Anteil der Patienten mit einem relativen Abfall >10% vom FVC-Sollwert (%) nach 52 Wochen • Veränderungen im L-PF (Dyspnoe) vom Ausgangwert bis Woche 52 • Veränderungen im L-PF (Husten) vom Ausgangwert bis Woche 52 **Weitere Endpunkte (Part A)** • Zeit bis zur Hospitalisierung oder Tod (nicht-elektiv) • Veränderung des FVC (ml) vom Ausgangwert bis Woche 52 • Veränderung des FVC (% vom Sollwert) vom Ausgangwert bis Woche 52 • Anteil der Patienten mit einem absoluten Abfall >5% vom FVC-Sollwert (%) nach 52 Wochen • Anteil der Patienten mit einem absoluten Abfall >10% vom FVC-Sollwert (%) nach 52 Wochen • Veränderung der DL_{CO} vom Ausgangwert bis Woche 52 • Veränderungen des L-PF (Gesamtscore, Impact-Score, Symptom-Score, Fatigue-Score) vom Ausgangwert bis Woche 52 • Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores • Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores **Endpunkte über die Gesamtstudiendauer (Part A und Part B):** • Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod • Zeit bis zum Tod • Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod • Zeit bis zur Progression oder Tod

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zur Hospitalisierung oder Tod **Sicherheit** • Unerwünschte Ereignisse • Klinische Labortests • Vitalzeichen • Körperliche Untersuchung (inkl. Elektrokardiogramm und Echokardiografie) **Andere Endpunkte** • Pharmakogenomische Auswertung • Biomarker-Auswertung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Relevante Änderungen, die sich bei der Erstellung des TSAP ergeben haben: • Zur Untersuchung des Behandlungsunterschiedes wurde bei zeitabhängigen Endpunkten anstelle eines Wald-Testes ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet • Bei fehlenden Werten bei binären Endpunkten wurde zusätzlich zur NRI eine MI angewendet • Nach DBL1 wurde der Safety Topic respiratorische Insuffizienz und respiratorische Insuffizienz zusammen mit ILD-Progression innerhalb des Systems respiratorische Infekte definiert
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Gepowert auf primären Endpunkt: Jährliche FVC-Abnahme über 52 Wochen (ml/Jahr) • Erwarteter Effekt: Für Non-UIP-Population: Jährliche Differenz zwischen 120 ml/Jahr und 150 ml/Jahr zwischen Nintedanib- und Placebo-Gruppe. Für UIP-Population: 150–200 ml/Jahr • Erwartete Abweichung: Für Non-UIP-Population 60-75 ml/Jahr. Für UIP-Population: 75-100 ml/Jahr • Erwartete Standardabweichung: Für Non-UIP-Population 300 ml/Jahr. Für UIP-Population 400 ml/Jahr • Erwarteter Anteil nicht auswertbarer Studienteilnehmer: gering • Zuteilungsverhältnis von 1:1 • Um einen Fehler 1. Art von 5% zu kontrollieren, wird die Hochberg-Prozedur verwendet (aufgrund von den zwei co-primären Populationen) →Eine Fallzahl von 200 pro Behandlungsarm für UIP-Population bzw. 300 pro Behandlungsarm für die Gesamtpopulation entdeckt einen Unterschied von 100 ml mit einer Power von 90% (UIP-Population) bzw. entdeckt einen Unterschied von 92 ml/Jahr in der Gesamtpopulation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalyse** • keine **Kriterien für dauerhaften Abbruch der Studienmedikation**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patient hat Anzeichen einer Leberschädigung • Patient mit intolerablen UE, trotz Dosisanpassung und Behandlung (nach Ermessen des Prüfarztes) • Einnahme von bestimmten Begleitmedikamenten • Schwangerschaft **Kriterien für dauerhaften, sehr empfehlenswerten Abbruch der Studienmedikation** • Größere Operation (abdominal und intestinal) • Patienten mit Antikoagulation (voll-dosiert) • Größere thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) • Erhöhtes Blutungsrisiko (hämorrhagisches ZNS-Ereignis, Hämoptysis oder Hämaturie, aktive gastrointestinale Blutung oder Ulzerationen) **Kriterien für Studienausschluss** • Widerruf der Einwilligung **Kriterien für Studienabbruch durch Sponsor** • Nichteinhaltung der Aufnahmekriterien • Auftreten von neuen Wirkungs- oder Sicherheitsinformationen • Verstoß GCP, CTP oder Vertragsbruch seitens Prüfzentrum oder Prüfer
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz erfolgte computergeneriert über ein validiertes System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Blockrandomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels IRT, das von einer CRO zur Verfügung gestellt wurde. Stratifiziert wurde nach: - HRCT-Muster (bestimmt von einem zentralen Reviewer)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	• Zuteilung eines nummerierten Behandlungskits erfolgte mittels IRT gemäß Randomisierungsliste des Sponsors. • Zugewiesene Arzneimittelnummer wurde dokumentiert. • Zuteilung der Arzneimittel durch ausgewiesenes Personal. • Das Studienpersonal erhielt keine Information über die Zuteilung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	• Erstellung der Randomisierungsliste durch den Sponsor. Die Randomisierungsliste wurde von einem Studien-unabhängigen Statistiker überprüft. • Aufnahme der Probanden in die Studie durch Prüfarzt und weiteres Studienpersonal

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Verblindung wurde gewährleistet durch: • Zuteilung der Behandlung durch IRT • Identifikation der Studienmedikation über Identifikations-Codes • Identisches Aussehen der Verpackung und Beschriftung sowie der Kapseln von Verum und Placebo
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	• Identische Verpackung und Beschriftung der Studienmedikation • Verschiedene Farben der 150 mg- und 100 mg-Kapseln, jedoch für Nintedanib und Placebo identisch • Identische Einnahmezeitpunkte von Verum und Placebo
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien** • Jährliche Abnahme der FVC in ml über 52 Wochen mittels Random Slope und Intercept-Regression-Modell. Die Schätzung erfolgte anhand der REML-Methode. Das Modell schließt die festen kategorialen Effekte Behandlung, HRCT-Muster, die stetigen Effekte, den Ausgangswert der FVC (ml) und Zeit sowie die Interaktionen Behandlung*Zeit und Baseline*Zeit ein. Die zufälligen Effekte sind für jeden Patienten Zeit und der Intercept. **Für alle weiteren sekundäre Zielkriterien** • Alle weiteren kontinuierlichen Endpunkte mittels gemischten Modells für wiederholte Messungen (REML-Methode) • Ereigniszeitanalysen werden mittels proportionalem Cox-Hazardmodell und Kaplan-Meier-Plot modelliert, p-Wert mittels stratifizierten Log-Rank Test • Dichotome Variablen: logistisches Modell, p-Wert mittels Likelihood-Ratio-Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<65, ≥65 Jahre) • Ethnie (weiß, asiatisch, schwarz oder Afro-amerikanisch) • Baseline FVC (% des Sollwertes) (≤70%; >70%) • Zugrundeliegende ILD-Diagnose (allergische Alveolitis; nicht spezifische interstitielle Pneumonie; nicht klassifizierbare interstitielle Pneumonie; autoimmun ILD; andere ILD) • Körpergewicht (≤65kg, >65kg) • DMARD mit bekannter hepatotoxischer Wirkung zu Studienbeginn (ja, nein)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• DMARD mit bekannter gastrointestinaler Wirkung zu Studienbeginn (ja, nein) • Methotrexat-Therapie zu Studienbeginn (ja, nein)
Resultat		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	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=663 Nintedanib 150 mg bid: n=332 Placebo: n=331 b) n=663 Nintedanib 150 mg bid: n=332 Placebo: n=331 c) n=663 Nintedanib 150 mg bid: n=332 Placebo: n=331
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation (52 Wochen)** Nintedanib: n=80 (24,4%) • n=65 (24,1%) unerwünschte Ereignisse • n=1 (0,3%) Protokollverletzer • n=0 Lost to follow-up • n=11 (3,3%) Einwilligung zurückgezogen • n=3 (0,9%) andere Placebo: n=49 (14,8%) • n=34 (10,3%) unerwünschte Ereignisse • n=2 (0,6%) Protokollverletzer • n=1 (0,3) Lost to follow-up • n=9 (2,7%) Einwilligung zurückgezogen • n=3 (0,9%) andere
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 23.02.2017 bis 12.08.2019 Follow-up: 28 Tage
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie gemäß Studienprotokoll

a: nach CONSORT 2010.

ALAT: Latin American Thoracic Society; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ATS: American Thoracic Society; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRO: Clinical Research Organization; CTD: Connective Tissue Disease (Bindegewebserkrankungen); CTP: Clinical Trial Protocol; DILI: Drug-Induced Liver Injury; DBL: Database Lock; DLCO: Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsverändernde antirheumatische Therapie); eCRF: Electronic Case Report Form; EOT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions 5-levels classification system; ERS: European Respiratory Society; FDA: Food and Drug Administration; FEV1: Forced Expiratory Volume in one Second (Forcierte exspiratorische Einsekunden-Kapazität); FVC: Forced Vital Capacity (Forcierte Vitalkapazität); GCP: Good Clinical Practice; HRCT:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
High Resolution Computed Tomography (Hochauflösende Computer-Tomografie); IB: Investigator's Brochure; ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health; ILD: Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung); INR: International Normalized Ratio; IRT: Interactive Response Technology; IPAF: Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (Interstitielle Pneumonie mit autoimmunen Merkmalen); JRS: Japanese Respiratory Society; K-BILD: King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MI: Multiple Imputation; MMF: Mycophenolat Mofetil/Mycophenolsäure als Natriumsalz; NRI: Non-Responder Imputation; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; PF-ILD: Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung); PF-IQOLS: Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; REML: Restricted Maximum Likelihood; TSAP: Trial Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan einer Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis; UIP: Usual Interstitial Pneumonia; ULN: Upper Limits of Normal (Oberer Normgrenzwert); VAS: Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala); ZNS: Zentrales Nervensystem		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

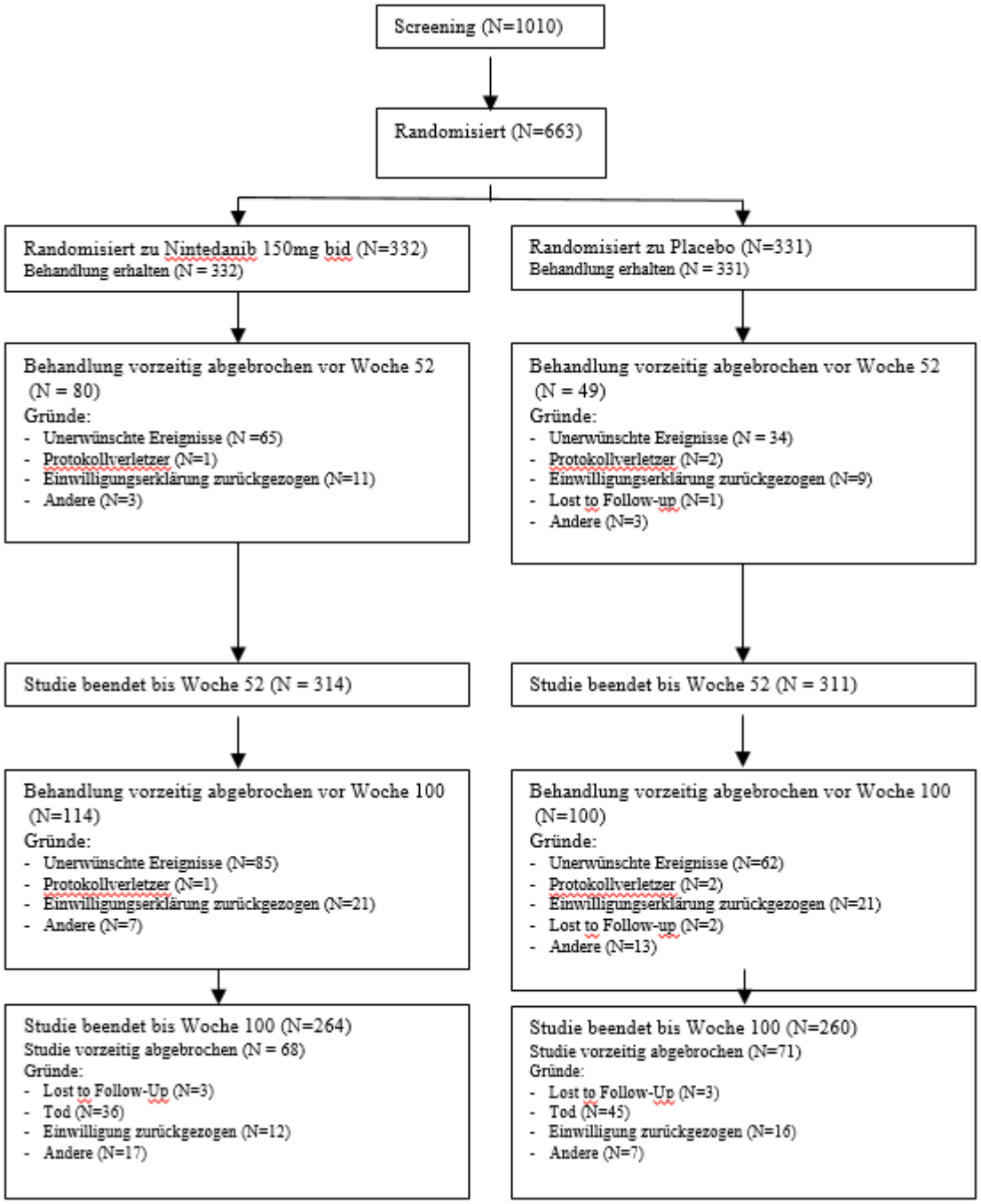


Abbildung 32: Flow-Chart der INBUILD Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen 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 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INBUILD

Studie: INBUILD

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trail Report Revision 1199.247	INBUILD Studienbericht
Boehringer Ingelheim. Clinical Trail Protocol 1199.247	INBUILD CTP
Boehringer Ingelheim. Trail Statistical Analysis Plan 1199.247	INBUILD TSAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, multinationale Studie. Randomisierung und Verblindung wurden adäquat durchgeführt und über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Tod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte verblindet. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich. Die Todesursache (z. B. respiratorische Ursache) wurde durch ein IAC anhand aller verfügbaren Informationen adjudiziert. Die Beurteilung der Todesursache beruht daher auf einer objektiven Einschätzung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die betrachteten Operationalisierungen *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* (bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende) und *Zeit bis zum respiratorisch bedingten Tod* (bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende) gilt:
Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Forcierte Vitalkapazität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte verblindet. 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:

Für die Operationalisierung *jährliche FVC-Abnahme* (über 52 Wochen bzw. über die Gesamtstudiendauer) liegen keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten vor.
In der Auswertung der *absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)* wurden fehlende Werte zu Woche 52 mittels NRI oder MI ersetzt. Die Anzahl bzw. der Anteil der Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 betrug im Nintedanib-Arm 66 von 332 (19,9%) und im Placebo-Arm 57 von 331 (17,2%). Die NRI stellt eine sehr konservative Methode zur Ersetzung fehlender Werte dar; die tatsächliche Krankheitssituation wird überproportional schlecht bewertet. Aufgrund des Ausmaßes der zu ersetzenden Werte, kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial durch diese Ersetzungsmethode nicht ausgeschlossen werden. Dies gilt nicht für die Ersetzung der fehlenden Werte durch MI. Hierbei wird der Überlebensstatus der Patienten zu Woche 52 berücksichtigt, wodurch eine bessere Annährung an den tatsächlichen Krankheitszustand überlebender Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 erreicht wird. Der Einfluss auf das Verzerrungspotenzial durch diese Ersetzungsmethode wird als niedrig eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die betrachteten Operationalisierungen *jährliche FVC-Abnahme* (über 52 Wochen bzw. über die Gesamtstudiendauer) und *absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)* (MI) gilt: Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.
Für die Operationalisierung der *absoluten FVC-Abnahme um >5%/>10% (% des Sollwertes)* (NRI) gilt: Ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial durch die Ersetzungsmethode kann nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als hoch einzustufen.

Endpunkt: Akute Exazerbation

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte verblindet. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich. Das Vorliegen einer akuten Exazerbation wurde durch den Prüfarzt festgestellt. Dadurch kann von einer objektiven Einschätzung des Ereignisses Exazerbation ausgegangen werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die betrachtete Operationalisierung *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* (bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende) gilt:
Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Krankheitsprogression

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte verblindet. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich. Die Feststellung einer Krankheitsprogression anhand der FVC oder eines Todesfalles 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:

Für die betrachtete Operationalisierung *Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod* (bis Woche 52 bzw. bis zum Studienende) gilt:
Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: L-PF

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Der Anteil der Studienteilnehmer, die die verschiedenen Skalen des L-PF zu Woche 52 ausreichend ausfüllten, liegt jeweils bei über 84% der randomisierten Studienteilnehmer. Dabei unterschieden sich die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen über alle Erhebungszeitpunkte um maximal 5,5%. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die betrachteten Operationalisierungen *Veränderung des L-PF-Dyspnoe-Scores, Veränderung des L-PF-Husten-Scores, Veränderung des L-PF-Fatigue-Scores, Veränderung des L-PF-Symptom-Gesamtscores, Veränderung des L-PF-Impact-Scores* und *Veränderung des L-PF-Gesamtscores* (jeweils über Woche 52) gilt:
Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: K-BILD, EQ-5D-5L VAS und PF-IQOLS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Der Anteil der Studienteilnehmer, die den K-BILD zu Woche 52 ausreichend ausfüllten, liegt jeweils bei über 85% der randomisierten Studienteilnehmer. Dabei unterschieden sich die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen über alle Erhebungszeitpunkte um maximal 4,4%. Den PF-IQOLS haben jeweils mindestens 84,9% der randomisierten Studienteilnehmer zu Woche 52 ausreichend ausgefüllt, wobei sich die Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen um maximal 4,2% unterscheiden. Der Anteil der Studienteilnehmer, die den EQ-5D-5L VAS zu Woche 52 ausreichend ausfüllten liegt ebenfalls jeweils bei über 85% der randomisierten Studienteilnehmer. Der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen beträgt maximal 4,5%. Somit kann ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial durch das Ausmaß der fehlenden Werte ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die betrachteten Operationalisierungen *Veränderung des K-BILD-Gesamtscores*, *Veränderung des EQ-5D-5L VAS Scores* und *Veränderung des PF-IQOLS-Summenscores* (jeweils über Woche 52) gilt: Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: UE (Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten, präspezifizierte UE-Auswertungen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenerhebung erfolgte verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die betrachteten Operationalisierungen *Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten* und die unter den präspezifizierten UE-Auswertungen betrachteten Endpunkte (jeweils zu Woche 52 bzw. zum Studienende) gilt:
Die Verblindung der Endpunkterheber war über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde konsequent eingehalten. Weder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist somit als niedrig einzustufen.

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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen 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

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

Anhang 4-G1: PT für die Definition präspezifizierter Safety Topics in der Studie INBUILD (1199.247) 495
Anhang 4-G2: Weitere Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen aus der Studie INBUILD (1199.247) 570
Anhang 4-G2.1: Gesamtraten 570
Anhang 4-G2.2: UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT 577
Anhang 4-G2.3: Präspezifizierte UE-Konzepte 585
Anhang 4-G2.4: UE nach SOC und PT 744
Anhang 4-G3: Weiter Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus der Studie INBUILD (1199.247) 902
Anhang 4-G3.1: Mortalität 902
Anhang 4-G3.2: Morbidität 1043
Anhang 4-G3.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität 1164
Anhang 4-G3.4: Unerwünschte Ereignisse 1205

Anhang 4-G1: PT für die Definition präspezifizierter Safety Topics in der Studie INBUILD (1199.247)

Listing 3.1 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)	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 cyst haemorrhage
			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 apoplexy
			Pituitary haemorrhage
			Putamen haemorrhage

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Ruptured cerebral aneurysm
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Gastric varices haemorrhage
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Astringent therapy
			Atrial rupture
			Auricular haematoma
			Blood loss anaemia
			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
			Fothergill sign positive
			Graft haemorrhage
			Haemarthrosis
			Haematocoele
			Haematoma
			Haematoma evacuation
			Haematoma infection
			Haematoma muscle
			Haematotympanum
			Haemobilia
			Haemophilic arthropathy
			Haemophilic pseudotumour
			Haemorrhage
			Haemorrhage coronary artery

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Haemorrhage foetal
			Haemorrhage in pregnancy
			Haemorrhage neonatal
			Haemorrhagic adrenal infarction
			Haemorrhagic arteriovenous malformation
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Parotid gland haemorrhage
			Pericardial haemorrhage
			Periorbital haematoma
			Periorbital haemorrhage
			Periosteal haematoma
			Peripheral artery aneurysm rupture
			Peripheral artery haematoma
			Placenta praevia haemorrhage
			Procedural haemorrhage
			Puncture site bruise
			Puncture site haematoma
			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
			Subendocardial haemorrhage
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Vitreous haematoma
			Vitreous haemorrhage
			Withdrawal bleed
		Respiratory bleeding (Group of MedDRA PTs)	Bronchial haemorrhage
			Bronchial varices haemorrhage
			Epistaxis
			Haemoptysis
			Haemothorax
			Laryngeal haematoma
			Laryngeal haemorrhage
			Nasal septum haematoma
			Paranasal sinus haematoma
			Paranasal sinus haemorrhage
			Pulmonary alveolar haemorrhage
			Pulmonary contusion
			Pulmonary haematoma
			Pulmonary haemorrhage
			Pulmonary haemorrhage neonatal
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	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
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	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
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Genital contusion
			Genital haemorrhage
			Haematosalpinx
			Haematospermia
			Haematuria
			Haematuria traumatic
			Haemorrhage urinary tract
			Haemorrhagic ovarian cyst
			Intrapartum haemorrhage
			Kidney contusion
			Menometrorrhagia
			Menorrhagia
			Metrorrhagia
			Nephritis haemorrhagic
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Ureteric haemorrhage
			Urethral haemorrhage
			Urinary bladder haemorrhage
			Urogenital haemorrhage
			Uterine haematoma
			Uterine haemorrhage
			Vaginal haematoma
			Vaginal haemorrhage
			Vulval haematoma
			Vulval haematoma evacuation
			Vulval haemorrhage
	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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Blood	Neutropenia (SMQ - narrow)		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
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)		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
			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 stent insertion

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)		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
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)		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 surgery
			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
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Arterial thromboembolism (SMQ - narrow)		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
			Cardiohepatic syndrome
			Cardiopulmonary failure
			Cardiorenal syndrome
			Chronic left ventricular failure
			Chronic right ventricular failure
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	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
			Cardiometabolic syndrome
			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
			Hypertensive crisis
			Hypertensive emergency
			Hypertensive encephalopathy
			Hypertensive end-organ damage
			Hypertensive heart disease
			Hypertensive nephropathy
			Hypertensive urgency
			Labile hypertension
			Malignant hypertension
			Malignant hypertensive heart disease
			Malignant renal hypertension
			Maternal hypertension affecting foetus
			Mean arterial pressure increased
			Neurogenic hypertension
			Orthostatic hypertension
			Page kidney
			Postoperative hypertension
			Pre-eclampsia
			Prehypertension
			Procedural hypertension

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Hypertension (SMQ - narrow)		Renal hypertension
			Renal sympathetic nerve ablation
			Renovascular hypertension
			Retinopathy hypertensive
			Secondary aldosteronism
			Secondary hypertension
			Supine hypertension
			Systolic hypertension
			Withdrawal hypertension
	MACE	Any fatal or non-fatal events in SMQ Myocardial infarction (broad) (SMQ - broad)	Acute cardiac event
			Acute coronary syndrome
			Acute myocardial infarction
			Angina unstable
			Blood creatine phosphokinase MB abnormal
			Blood creatine phosphokinase MB increased
			Blood creatine phosphokinase abnormal
			Blood creatine phosphokinase increased
			Cardiac ventricular scarring
			Coronary artery embolism
			Coronary artery occlusion
			Coronary artery reocclusion
			Coronary artery thrombosis
			Coronary bypass thrombosis
			Coronary vascular graft occlusion
			ECG electrically inactive area
			ECG signs of myocardial infarction
			Electrocardiogram Q wave abnormal
			Electrocardiogram ST segment abnormal
			Electrocardiogram ST segment elevation
			Electrocardiogram ST-T segment elevation
			Electrocardiogram U wave inversion
			Infarction
			Kounis syndrome
			Myocardial infarction
			Myocardial necrosis
			Myocardial necrosis marker increased
			Myocardial reperfusion injury
			Myocardial stunning

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	Any fatal or non-fatal events in SMQ Myocardial infarction (broad) (SMQ - broad)	Papillary muscle infarction
			Periprocedural myocardial infarction
			Post procedural myocardial infarction
			Postinfarction angina
			Scan myocardial perfusion abnormal
			Silent myocardial infarction
			Troponin I increased
			Troponin T increased
			Troponin increased
			Vascular graft occlusion
			Vascular stent occlusion
			Vascular stent thrombosis
		Any fatal or non-fatal stroke events (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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	Any fatal or non-fatal stroke events (Group of MedDRA PTs)	Cerebellar artery occlusion
			Cerebellar artery thrombosis
			Cerebellar embolism
			Cerebellar haematoma
			Cerebellar haemorrhage
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	Any fatal or non-fatal stroke events (Group of MedDRA PTs)	Lateral medullary syndrome
			Perfusion brain scan abnormal
			Perinatal stroke
			Periventricular haemorrhage neonatal
			Pituitary apoplexy
			Pituitary haemorrhage
			Pituitary infarction
			Post procedural stroke
			Precerebral artery occlusion
			Precerebral artery thrombosis
			Pseudostroke
			Putamen haemorrhage
			Reversible ischaemic neurological deficit
			Ruptured cerebral aneurysm
			Spinal stroke
			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
			Vertebrobasilar stroke
		Fatal events in SOC Cardiac disorders (Group of MedDRA PTs)	Abnormal precordial movement
			Accelerated idioventricular rhythm
			Accessory cardiac pathway
			Acquired cardiac septal defect
			Acute cardiac event
			Acute coronary syndrome
			Acute left ventricular failure
			Acute myocardial infarction
			Acute right ventricular failure
			Adams-Stokes syndrome

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Agonal rhythm
			Angina pectoris
			Angina unstable
			Anginal equivalent
			Anomalous atrioventricular excitation
			Aortic valve calcification
			Aortic valve disease
			Aortic valve disease mixed
			Aortic valve incompetence
			Aortic valve prolapse
			Aortic valve sclerosis
			Aortic valve stenosis
			Aortic valve thickening
			Arrhythmia
			Arrhythmia neonatal
			Arrhythmia supraventricular
			Arteriosclerosis coronary artery
			Arteriospasm coronary
			Arteritis coronary
			Athletic heart syndrome
			Atrial conduction time prolongation
			Atrial enlargement
			Atrial fibrillation
			Atrial flutter
			Atrial hypertrophy
			Atrial parasystole
			Atrial rupture
			Atrial septal defect acquired
			Atrial tachycardia
			Atrial thrombosis
			Atrioventricular block
			Atrioventricular block complete
			Atrioventricular block first degree
			Atrioventricular block second degree
			Atrioventricular conduction time shortened
			Atrioventricular dissociation
			Autoimmune myocarditis
			Autoimmune pericarditis
			Baseline foetal heart rate variability disorder
			Bezold-Jarisch reflex
			Bifascicular block
			Bradyarrhythmia

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Bradycardia
			Bradycardia foetal
			Bradycardia neonatal
			Brugada syndrome
			Bundle branch block
			Bundle branch block bilateral
			Bundle branch block left
			Bundle branch block right
			Carcinoid heart disease
			Cardiac amyloidosis
			Cardiac aneurysm
			Cardiac arrest
			Cardiac arrest neonatal
			Cardiac asthma
			Cardiac discomfort
			Cardiac disorder
			Cardiac dysfunction
			Cardiac failure
			Cardiac failure acute
			Cardiac failure chronic
			Cardiac failure congestive
			Cardiac failure high output
			Cardiac fibrillation
			Cardiac flutter
			Cardiac granuloma
			Cardiac hypertrophy
			Cardiac iron overload
			Cardiac perforation
			Cardiac pseudoaneurysm
			Cardiac sarcoidosis
			Cardiac septal hypertrophy
			Cardiac steatosis
			Cardiac tamponade
			Cardiac valve discolouration
			Cardiac valve disease
			Cardiac valve sclerosis
			Cardiac valve thickening
			Cardiac ventricular disorder
			Cardiac ventricular scarring
			Cardiac ventricular thrombosis
			Cardio-respiratory arrest
			Cardio-respiratory arrest neonatal

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Cardio-respiratory distress
			Cardiogenic shock
			Cardiohepatic syndrome
			Cardiomegaly
			Cardiomyopathy
			Cardiomyopathy acute
			Cardiomyopathy alcoholic
			Cardiomyopathy neonatal
			Cardiopulmonary failure
			Cardiorenal syndrome
			Cardiotoxicity
			Cardiovascular deconditioning
			Cardiovascular disorder
			Cardiovascular insufficiency
			Cardiovascular symptom
			Carditis
			Central bradycardia
			Chordae tendinae rupture
			Chronic left ventricular failure
			Chronic right ventricular failure
			Chronotropic incompetence
			Conduction disorder
			Congestive cardiomyopathy
			Cor pulmonale
			Cor pulmonale acute
			Cor pulmonale chronic
			Coronary artery aneurysm
			Coronary artery compression
			Coronary artery dilatation
			Coronary artery disease
			Coronary artery dissection
			Coronary artery embolism
			Coronary artery insufficiency
			Coronary artery occlusion
			Coronary artery perforation
			Coronary artery stenosis
			Coronary artery thrombosis
			Coronary no-reflow phenomenon
			Coronary ostial stenosis
			Coronary vein stenosis
			Cyanosis
			Cytotoxic cardiomyopathy

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Defect conduction intraventricular
			Degenerative aortic valve disease
			Degenerative mitral valve disease
			Degenerative multivalvular disease
			Degenerative tricuspid valve disease
			Diabetic cardiomyopathy
			Diabetic coronary microangiopathy
			Diastolic dysfunction
			Dilatation atrial
			Dilatation ventricular
			Dissecting coronary artery aneurysm
			Dressler’s syndrome
			Endocardial disease
			Endocardial fibrosis
			Endocardial varices
			Endocarditis fibroplastica
			Endocarditis noninfective
			Endocarditis rheumatic
			Eosinophilic myocarditis
			Eustachian valve hypertrophy
			Extrasystoles
			Fat embolism syndrome
			Foetal arrhythmia
			Foetal heart rate acceleration abnormality
			Foetal heart rate deceleration abnormality
			Foetal heart rate disorder
			Foetal tachyarrhythmia
			Frederick’s syndrome
			Gastrocardiac syndrome
			Grey syndrome neonatal
			Haemorrhage coronary artery
			Heart alternation
			Heart valve calcification
			Heart valve incompetence
			Heart valve stenosis
			Hepatojugular reflux
			Hyperdynamic left ventricle
			Hyperkinetic heart syndrome
			Hypersensitivity myocarditis
			Hypertensive cardiomegaly
			Hypertensive cardiomyopathy
			Hypertensive heart disease

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Interventricular septum rupture
			Intracardiac mass
			Intracardiac thrombus
			Intrapericardial thrombosis
			Ischaemic cardiomyopathy
			Ischaemic mitral regurgitation
			Junctional ectopic tachycardia
			Kounis syndrome
			Kyphoscoliotic heart disease
			Left atrial dilatation
			Left atrial enlargement
			Left atrial hypertrophy
			Left ventricular diastolic collapse
			Left ventricular dilatation
			Left ventricular dysfunction
			Left ventricular enlargement
			Left ventricular failure
			Left ventricular heave
			Left ventricular hypertrophy
			Lenegre’s disease
			Long QT syndrome
			Low cardiac output syndrome
			Lupus endocarditis
			Lupus myocarditis
			Mahler sign
			Malignant hypertensive heart disease
			Metabolic cardiomyopathy
			Microvascular coronary artery disease
			Mitral perforation
			Mitral valve calcification
			Mitral valve disease
			Mitral valve disease mixed
			Mitral valve incompetence
			Mitral valve prolapse
			Mitral valve sclerosis
			Mitral valve stenosis
			Mitral valve thickening
			Myocardial calcification
			Myocardial depression
			Myocardial fibrosis
			Myocardial haemorrhage
			Myocardial hypoxia

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Myocardial infarction
			Myocardial ischaemia
			Myocardial necrosis
			Myocardial oedema
			Myocardial reperfusion injury
			Myocardial rupture
			Myocardial stunning
			Myocarditis
			Myocarditis post infection
			Myxomatous mitral valve degeneration
			Negative cardiac inotropic effect
			Neonatal bradyarrhythmia
			Neonatal cardiac failure
			Neonatal sinus bradycardia
			Neonatal sinus tachycardia
			Neonatal tachyarrhythmia
			Neonatal tachycardia
			Nodal arrhythmia
			Nodal rhythm
			Non-obstructive cardiomyopathy
			Nonreassuring foetal heart rate pattern
			Obesity cardiomyopathy
			Oculocardiac reflex
			Palpitations
			Papillary muscle disorder
			Papillary muscle haemorrhage
			Papillary muscle infarction
			Papillary muscle rupture
			Parasystole
			Paravalvular aortic regurgitation
			Paroxysmal arrhythmia
			Paroxysmal atrioventricular block
			Pericardial calcification
			Pericardial cyst
			Pericardial disease
			Pericardial effusion
			Pericardial fibrosis
			Pericardial haemorrhage
			Pericardial mass
			Pericardial rub
			Pericarditis
			Pericarditis adhesive

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Pericarditis constrictive
			Pericarditis lupus
			Pericarditis rheumatic
			Pericarditis uraemic
			Pleuropericarditis
			Pneumopericardium
			Positive cardiac inotropic effect
			Postinfarction angina
			Postural orthostatic tachycardia syndrome
			Prinzmetal angina
			Prosthetic cardiac valve thrombosis
			Pulmonary valve calcification
			Pulmonary valve disease
			Pulmonary valve incompetence
			Pulmonary valve sclerosis
			Pulmonary valve stenosis
			Pulmonary valve thickening
			Pulseless electrical activity
			Rebound tachycardia
			Reperfusion arrhythmia
			Restrictive cardiomyopathy
			Rheumatic heart disease
			Rhythm idioventricular
			Right atrial dilatation
			Right atrial enlargement
			Right atrial hypertrophy
			Right ventricular diastolic collapse
			Right ventricular dilatation
			Right ventricular dysfunction
			Right ventricular enlargement
			Right ventricular failure
			Right ventricular heave
			Right ventricular hypertension
			Right ventricular hypertrophy
			Shoshin beriberi
			Sigmoid-shaped ventricular septum
			Silent myocardial infarction
			Sinoatrial block
			Sinus arrest
			Sinus arrhythmia
			Sinus bradycardia
			Sinus node dysfunction

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Sinus tachycardia
			Sinusoidal foetal heart rate pattern
			Stress cardiomyopathy
			Subclavian coronary steal syndrome
			Subendocardial haemorrhage
			Subendocardial ischaemia
			Subvalvular aortic stenosis
			Supravalvular aortic stenosis
			Supraventricular extrasystoles
			Supraventricular tachyarrhythmia
			Supraventricular tachycardia
			Systolic anterior motion of mitral valve
			Systolic dysfunction
			Tachyarrhythmia
			Tachycardia
			Tachycardia foetal
			Tachycardia induced cardiomyopathy
			Tachycardia paroxysmal
			Thyrotoxic cardiomyopathy
			Torsade de pointes
			Tricuspid valve calcification
			Tricuspid valve disease
			Tricuspid valve incompetence
			Tricuspid valve prolapse
			Tricuspid valve sclerosis
			Tricuspid valve stenosis
			Tricuspid valve thickening
			Trifascicular block
			Ventricle rupture
			Ventricular arrhythmia
			Ventricular asystole
			Ventricular compliance decreased
			Ventricular dysfunction
			Ventricular dyskinesia
			Ventricular dyssynchrony
			Ventricular enlargement
			Ventricular extrasystoles
			Ventricular failure
			Ventricular fibrillation
			Ventricular flutter
			Ventricular hyperkinesia
			Ventricular hypertrophy

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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)	Ventricular hypokinesia
			Ventricular parasystole
			Ventricular pre-excitation
			Ventricular remodelling
			Ventricular septal defect acquired
			Ventricular tachyarrhythmia
			Ventricular tachycardia
			Wandering pacemaker
			Wellens' syndrome
			Withdrawal arrhythmia
			Wolff-Parkinson-White syndrome
		Fatal events in SOC Vascular disorders (Group of MedDRA PTs)	Accelerated hypertension
			Achenbach syndrome
			Acute aortic syndrome
			Adventitial cystic disease
			Air embolism
			Aneurysm
			Aneurysm arteriovenous
			Aneurysm ruptured
			Angiodysplasia
			Angiopathy
			Angiosclerosis
			Aortic aneurysm
			Aortic aneurysm rupture
			Aortic arteriosclerosis
			Aortic dilatation
			Aortic disorder
			Aortic dissection
			Aortic dissection rupture
			Aortic elongation
			Aortic embolus
			Aortic intramural haematoma
			Aortic necrosis
			Aortic occlusion
			Aortic perforation
			Aortic rupture
			Aortic stenosis
			Aortic thrombosis
			Aortic wall hypertrophy

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	Fatal events in SOC Vascular disorders (Group of MedDRA PTs)	Aortitis
			Arterial disorder
			Arterial dolichoectasia
			Arterial fibrosis
			Arterial haemorrhage
			Arterial insufficiency
			Arterial intramural haematoma
			Arterial occlusive disease
			Arterial perforation
			Arterial rupture
			Arterial spasm
			Arterial stenosis
			Arterial stiffness
			Arterial thrombosis
			Arterial wall hypertrophy
			Arterioenteric fistula
			Arteriosclerosis
			Arteriosclerosis Moenckeberg-type
			Arteriovenous fistula
			Arteritis
			Artery dissection
			Atheroembolism
			Atherosclerotic plaque rupture
			Axillary vein thrombosis
			Behcet's syndrome
			Bleeding varicose vein
			Blood pressure fluctuation
			Blood pressure inadequately controlled
			Bloody discharge
			Blue toe syndrome
			Brachial artery entrapment syndrome
			Brachiocephalic arteriosclerosis
			Brachiocephalic artery occlusion
			Brachiocephalic artery stenosis
			Brachiocephalic vein occlusion
			Brachiocephalic vein stenosis
			Brachiocephalic vein thrombosis
			CT hypotension complex
			Calcium embolism
			Capillary disorder
			Capillary fragility
			Capillary leak syndrome

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	Fatal events in SOC Vascular disorders (Group of MedDRA PTs)	Carotidynia
			Catecholamine crisis
			Circulatory collapse
			Circulatory failure neonatal
			Claudication of jaw muscles
			Coeliac artery occlusion
			Collateral circulation
			Cryoglobulinaemia
			Deep vein thrombosis
			Dependent rubor
			Diabetic arteritis
			Diabetic macroangiopathy
			Diabetic microangiopathy
			Diabetic vascular disorder
			Diastolic hypertension
			Diastolic hypotension
			Diffuse vasculitis
			Distributive shock
			Dry gangrene
			Elephantiasis nostras verrucosa
			Embolism
			Embolism arterial
			Embolism venous
			Endocrine hypertension
			Endothelial dysfunction
			Erythrocyanosis
			Erythromelalgia
			Essential hypertension
			Exsanguination
			Extravasation blood
			Extremity necrosis
			Extrinsic iliac vein compression
			False lumen dilatation of aortic dissection
			Femoral artery aneurysm
			Femoral artery dissection
			Femoral artery embolism
			Femoral artery perforation
			Femoral vein perforation
			Fibromuscular dysplasia
			Flushing
			Foreign body embolism
			Granulomatosis with polyangiitis

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	Fatal events in SOC Vascular disorders (Group of MedDRA PTs)	Haematocoele
			Haematoma
			Haemodynamic instability
			Haemodynamic rebound
			Haemorrhage
			Haemorrhage neonatal
			Haemorrhagic infarction
			Haemorrhagic vasculitis
			Hot flush
			Hyperaemia
			Hypertension
			Hypertension neonatal
			Hypertensive angiopathy
			Hypertensive crisis
			Hypertensive emergency
			Hypertensive end-organ damage
			Hypertensive urgency
			Hypoperfusion
			Hypotension
			Hypothenar hammer syndrome
			Hypovolaemic shock
			Iliac artery disease
			Iliac artery embolism
			Iliac artery occlusion
			Iliac artery perforation
			Iliac artery rupture
			Iliac vein occlusion
			Iliac vein perforation
			Infarction
			Inferior vena cava dilatation
			Inferior vena cava perforation
			Inferior vena cava stenosis
			Inferior vena cava syndrome
			Inferior vena caval occlusion
			Intermittent claudication
			Internal haemorrhage
			Intravascular gas
			Ischaemia
			Ischaemic limb pain
			Jugular vein distension
			Jugular vein embolism
			Jugular vein thrombosis

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	Fatal events in SOC Vascular disorders (Group of MedDRA PTs)	Kawasaki's disease
			Labile blood pressure
			Labile hypertension
			Leriche syndrome
			Lower limb artery perforation
			Lupus vasculitis
			Lymphangiectasia
			Lymphangiopathy
			Lymphatic fistula
			Lymphocele
			Lymphoedema
			Lymphorrhoea
			Lymphostasis
			MAGIC syndrome
			Macroangiopathy
			Malignant hypertension
			Maternal hypertension affecting foetus
			May-Thurner syndrome
			Microangiopathy
			Microembolism
			Microscopic polyangiitis
			Necrosis ischaemic
			Necrosis of artery
			Neonatal hypotension
			Neovascularisation
			Neurogenic hypertension
			Neurogenic shock
			Nitritoid reaction
			Non-dipping
			Obstructive shock
			Orthostatic hypertension
			Orthostatic hypotension
			Paget-Schroetter syndrome
			Pallor
			Paradoxical embolism
			Paradoxical pressor response
			Paraneoplastic thrombosis
			Pelvic venous thrombosis
			Penetrating aortic ulcer
			Penetrating atherosclerotic ulcer
			Perforation of great vessels
			Peripheral arterial occlusive disease

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	Fatal events in SOC Vascular disorders (Group of MedDRA PTs)	Peripheral artery aneurysm
			Peripheral artery aneurysm rupture
			Peripheral artery dissection
			Peripheral artery haematoma
			Peripheral artery occlusion
			Peripheral artery stenosis
			Peripheral artery thrombosis
			Peripheral circulatory failure
			Peripheral coldness
			Peripheral embolism
			Peripheral ischaemia
			Peripheral vascular disorder
			Peripheral venous disease
			Periphlebitis
			Phlebitis
			Phlebitis deep
			Phlebitis superficial
			Phlebolith
			Phlebosclerosis
			Plethoric face
			Polyarteritis nodosa
			Poor peripheral circulation
			Poor venous access
			Popliteal artery entrapment syndrome
			Positive vessel remodelling
			Post thrombotic syndrome
			Postpartum thrombosis
			Postpartum venous thrombosis
			Prehypertension
			Pseudovasculitis
			Raynaud’s phenomenon
			Renovascular hypertension
			Reperfusion injury
			Rheumatoid vasculitis
			Secondary hypertension
			Shock
			Shock haemorrhagic
			Shock symptom
			Spider vein
			Spontaneous amputation
			Steal syndrome
			Subclavian artery aneurysm

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	Fatal events in SOC Vascular disorders (Group of MedDRA PTs)	Subclavian artery embolism
			Subclavian artery occlusion
			Subclavian artery perforation
			Subclavian artery stenosis
			Subclavian artery thrombosis
			Subclavian steal syndrome
			Subclavian vein occlusion
			Subclavian vein perforation
			Subclavian vein stenosis
			Subclavian vein thrombosis
			Subgaleal haematoma
			Subgaleal haemorrhage
			Superficial vein prominence
			Superior vena cava dilatation
			Superior vena cava occlusion
			Superior vena cava perforation
			Superior vena cava stenosis
			Superior vena cava syndrome
			Supine hypertension
			Supra-aortic trunk sclerosis
			Susac's syndrome
			Systolic hypertension
			Takayasu's arteritis
			Temporal arteritis
			Thromboangiitis obliterans
			Thrombophlebitis
			Thrombophlebitis migrans
			Thrombophlebitis neonatal
			Thrombophlebitis superficial
			Thrombosed varicose vein
			Thrombosis
			Trousseau's syndrome
			Tyramine reaction
			Varicophlebitis
			Varicose ulceration
			Varicose vein
			Varicose vein ruptured
			Vascular calcification
			Vascular compression
			Vascular dissection
			Vascular fragility
			Vascular hyalinosis

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	Fatal events in SOC Vascular disorders (Group of MedDRA PTs)	Vascular insufficiency
			Vascular occlusion
			Vascular pain
			Vascular rupture
			Vascular shunt
			Vascular stenosis
			Vascular wall discolouration
			Vascular wall hypertrophy
			Vasculitis
			Vasculitis necrotising
			Vasoconstriction
			Vasodilatation
			Vasospasm
			Vein collapse
			Vein discolouration
			Vein disorder
			Vein dissection
			Vein rupture
			Vein wall hypertrophy
			Vena cava embolism
			Vena cava thrombosis
			Venoocclusive disease
			Venous aneurysm
			Venous haemorrhage
			Venous hypertension
			Venous occlusion
			Venous perforation
			Venous recanalisation
			Venous stenosis
			Venous thrombosis
			Venous thrombosis in pregnancy
			Venous thrombosis limb
			Venous thrombosis neonatal
			Venous valve ruptured
			Vessel perforation
			Visceral congestion
			White coat hypertension
			Withdrawal hypertension

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	MACE	PTs Cardiac death, Sudden death, Sudden cardiac death (Group of MedDRA PTs)	Cardiac death
			Sudden cardiac death
			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
	Pulmonary embolism (Single MedDRA PT)		Pulmonary embolism
	QT prolongation (SMQ - narrow)		Electrocardiogram QT interval abnormal
			Electrocardiogram QT prolonged
			Long QT syndrome

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	QT prolongation (SMQ - narrow)		Long QT syndrome congenital
			Torsade de pointes
			Ventricular tachycardia
	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 cyst haemorrhage
			Cerebral haematoma
			Cerebral haemorrhage
			Cerebral haemorrhage foetal
			Cerebral haemorrhage neonatal
			Cerebral microhaemorrhage
			Cerebrovascular accident
			Cerebrovascular disorder
			Epidural haemorrhage
			Extra-axial haemorrhage
			Extradural haematoma
			Extraischaemic cerebral haematoma
			Haemorrhage intracranial
			Haemorrhagic cerebral infarction
			Haemorrhagic stroke
			Haemorrhagic transformation stroke
			Intracerebral haematoma evacuation
			Intracranial haematoma

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke haemorrhagic (SMQ - narrow)		Intracranial tumour haemorrhage
			Intraventricular haemorrhage
			Intraventricular haemorrhage neonatal
			Meningorrhagia
			Perinatal stroke
			Periventricular haemorrhage neonatal
			Pituitary apoplexy
			Pituitary haemorrhage
			Putamen haemorrhage
			Ruptured cerebral aneurysm
			Spinal cord haematoma
			Spinal cord haemorrhage
			Spinal epidural haematoma
			Spinal epidural haemorrhage
			Spinal stroke
			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
			Vertebrobasilar stroke
	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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke ischaemic (SMQ - narrow)		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
			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 stent insertion
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke ischaemic (SMQ - narrow)		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
			Inner ear infarction
			Ischaemic cerebral infarction
			Ischaemic stroke
			Jugular vein embolism
			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
			Spinal stroke
			Stroke in evolution
			Subclavian steal syndrome
			Thalamic infarction
			Thrombotic cerebral infarction
			Thrombotic stroke
			Transient ischaemic attack
			Vascular encephalopathy
			Vascular stent occlusion
			Vascular stent stenosis

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke ischaemic (SMQ - narrow)		Vertebral artery occlusion
			Vertebral artery stenosis
			Vertebral artery thrombosis
			Vertebrobasilar insufficiency
			Vertebrobasilar stroke
	Stroke ischaemic and haemorrhagic (SMQ - narrow)		Amaurosis fugax
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke ischaemic and haemorrhagic (SMQ - narrow)		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
			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 stent insertion
			Cerebral artery thrombosis
			Cerebral cyst haemorrhage
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke ischaemic and haemorrhagic (SMQ - narrow)		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
			Extraischaemic cerebral haematoma
			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
			Jugular vein embolism
			Lacunar infarction
			Lacunar stroke
			Lateral medullary syndrome
			Meningorrhagia
			Migrainous infarction
			Millard-Gubler syndrome
			Moyamoya disease
			Perinatal stroke
			Periventricular haemorrhage neonatal
			Pituitary apoplexy
			Pituitary haemorrhage
			Post cardiac arrest syndrome
			Post procedural stroke

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Stroke ischaemic and haemorrhagic (SMQ - narrow)		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 stroke
			Spinal subarachnoid haemorrhage
			Spinal subdural haematoma
			Spinal subdural haemorrhage
			Stroke in evolution
			Subarachnoid haematoma
			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
			Vertebrobasilar stroke

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	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
			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 embolism
			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 embolism
			Portal vein occlusion
			Portal vein thrombosis
			Portosplenomesenteric venous thrombosis
			Post procedural pulmonary embolism
			Post thrombotic syndrome
			Postoperative thrombosis

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Venous thromboembolism (SMQ - narrow)		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
			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
			Venoocclusive disease
			Venoocclusive liver disease
			Venous angioplasty
			Venous occlusion
			Venous operation
			Venous recanalisation
			Venous repair
			Venous stent insertion
			Venous thrombosis
			Venous thrombosis in pregnancy

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cardiovascular	Venous thromboembolism (SMQ - narrow)		Venous thrombosis limb
			Venous thrombosis neonatal
			Visceral venous thrombosis
Cutaneous	Pruritus (Single MedDRA PT)		Pruritus
	Rash (BIcMQ - narrow)		Exfoliative rash
			Heliotrope rash
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Cutaneous	Severe skin reactions (SMQ - narrow)		Oculomucocutaneous syndrome
			Skin necrosis
			Stevens-Johnson syndrome
			Target skin lesion
			Toxic epidermal necrolysis
			Toxic skin eruption
Gastrointestinal	Abdominal pain (MedDRA HLT)		Abdominal migraine
			Abdominal pain
			Abdominal pain lower
			Abdominal pain upper
			Abdominal rebound tenderness
			Abdominal rigidity
			Abdominal tenderness
			Gastrointestinal pain
			Infantile colic
			Oesophageal pain
	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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Gastrointestinal	Gastrointestinal perforation (SMQ - narrow)		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
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Gastrointestinal	Gastrointestinal perforation (SMQ - narrow)		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
			Paraoesophageal abscess
			Peptic ulcer perforation
			Peptic ulcer perforation, obstructive
			Perforated peptic ulcer oversewing
			Perforated ulcer
			Perineal abscess
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Gastrointestinal	Pancreatitis (SMQ - narrow)		Hereditary pancreatitis
			Ischaemic pancreatitis
			Oedematous pancreatitis
			Pancreatic abscess
			Pancreatic cyst drainage
			Pancreatic haemorrhage
			Pancreatic necrosis
			Pancreatic phlegmon
			Pancreatic pseudoaneurysm
			Pancreatic pseudocyst
			Pancreatic pseudocyst drainage
			Pancreatitis
			Pancreatitis acute
			Pancreatitis haemorrhagic
			Pancreatitis necrotising
			Pancreatitis relapsing
			Pancreatorenal syndrome
	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) (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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic disorders combined	Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ narrow) (SMQ - narrow)	Mixed liver injury
			Ocular icterus
			Parenteral nutrition associated liver disease
		Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ narrow) (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
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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) (SMQ - narrow)	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
			Bromosulphthalein test abnormal
			Cardiohepatic syndrome
			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
			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
			Foetor hepaticus

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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) (SMQ - narrow)	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
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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) (SMQ - narrow)	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
			Hepatoblastoma
			Hepatoblastoma recurrent
			Hepatocellular carcinoma
			Hepatocellular foamy cell syndrome
			Hepatocellular injury
			Hepatomegaly
			Hepatopulmonary syndrome
			Hepatorenal failure
			Hepatorenal syndrome
			Hepatosplenomegaly
			Hepatotoxicity
			Hyperammonaemia
			Hyperbilirubinaemia

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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) (SMQ - narrow)	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 carcinoma ruptured
			Liver dialysis
			Liver disorder
			Liver function test abnormal
			Liver function test decreased
			Liver function test increased
			Liver induration
			Liver injury
			Liver operation
			Liver palpable
			Liver scan abnormal
			Liver tenderness
			Liver transplant
			Lupoid hepatic cirrhosis
			Lupus hepatitis
			Magnetic resonance proton density fat fraction measurement
			Minimal hepatic encephalopathy
			Mitochondrial aspartate aminotransferase increased
			Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma
			Mixed liver injury
			Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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) (SMQ - narrow)	Nodular regenerative hyperplasia
			Non-alcoholic steatohepatitis
			Non-cirrhotic portal hypertension
			Nonalcoholic fatty liver disease
			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
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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) (SMQ - narrow)	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) (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
		Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ broad) (SMQ - broad)	5'nucleotidase increased
			Alanine aminotransferase abnormal
			Alanine aminotransferase increased

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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) (SMQ - broad)	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
			Hepatic enzyme abnormal
			Hepatic enzyme decreased

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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) (SMQ - broad)	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
			Hypertransaminasaemia
			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
			Magnetic resonance proton density fat fraction measurement
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 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) (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
			Cardiohepatic syndrome
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic failure (SMQ - narrow)		Hepatic atrophy
			Hepatic calcification
			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 dialysis
			Liver disorder
			Liver injury
			Liver operation
			Liver transplant
			Lupoid hepatic cirrhosis
			Minimal hepatic encephalopathy
			Mixed liver injury
			Nodular regenerative hyperplasia
			Non-alcoholic steatohepatitis
			Non-cirrhotic portal hypertension
			Nonalcoholic fatty liver disease
			Oedema due to hepatic disease
			Oesophageal varices haemorrhage
			Peripancreatic varices
			Portal fibrosis
			Portal hypertension
			Portal hypertensive colopathy
			Portal hypertensive enteropathy
			Portal hypertensive gastropathy

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Hepatobiliary	Hepatic failure (SMQ - narrow)		Portal vein cavernous transformation
			Portal vein dilatation
			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
Infections	Lower respiratory tract infection (Group of MedDRA PTs)		Actinomycotic pulmonary infection
			Acute interstitial pneumonitis
			Acute pulmonary histoplasmosis
			Amoebic lung abscess
			Aspergilloma
			Atypical mycobacterial lower respiratory tract infection
			Atypical mycobacterial pneumonia
			Atypical pneumonia
			Bronchiectasis
			Bronchitis
			Bronchitis bacterial
			Bronchitis fungal
			Bronchitis haemophilus
			Bronchitis moraxella
			Bronchitis mycoplasmal
			Bronchitis pneumococcal
			Bronchitis viral
			Bronchopulmonary aspergillosis
			Bronchopulmonary aspergillosis allergic
			Candidiasis of trachea
			Chronic pulmonary histoplasmosis
			Coccidioidomycosis

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Infections	Lower respiratory tract infection (Group of MedDRA PTs)		Congenital pneumonia
			Embolic pneumonia
			Enterobacter pneumonia
			H1N1 influenza
			H3N2 influenza
			Haemorrhagic pneumonia
			Hantavirus pulmonary infection
			Herpes simplex pneumonia
			Infectious pleural effusion
			Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease
			Lower respiratory tract herpes infection
			Lower respiratory tract infection
			Lower respiratory tract infection bacterial
			Lower respiratory tract infection fungal
			Lower respiratory tract infection viral
			Lung abscess
			Lung infection
			Lung infection pseudomonal
			Mediastinal abscess
			Metapneumovirus infection
			Middle East respiratory syndrome
			Miliary pneumonia
			Neonatal pneumonia
			Paracancerous pneumonia
			Paragonimiasis
			Parasitic lung infection
			Parasitic pneumonia
			Pleural infection
			Pleural infection bacterial
			Pneumocystis jirovecii pneumonia
			Pneumonia
			Pneumonia acinetobacter
			Pneumonia adenoviral
			Pneumonia anthrax
			Pneumonia bacterial
			Pneumonia blastomyces
			Pneumonia bordetella
			Pneumonia chlamydial
			Pneumonia cryptococcal
			Pneumonia cytomegaloviral
			Pneumonia escherichia
			Pneumonia fungal

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Infections	Lower respiratory tract infection (Group of MedDRA PTs)		Pneumonia haemophilus
			Pneumonia helminthic
			Pneumonia herpes viral
			Pneumonia influenzal
			Pneumonia klebsiella
			Pneumonia legionella
			Pneumonia measles
			Pneumonia moraxella
			Pneumonia mycoplasmal
			Pneumonia necrotising
			Pneumonia parainfluenzae viral
			Pneumonia pneumococcal
			Pneumonia proteus
			Pneumonia pseudomonal
			Pneumonia respiratory syncytial viral
			Pneumonia salmonella
			Pneumonia serratia
			Pneumonia staphylococcal
			Pneumonia streptococcal
			Pneumonia toxoplasmal
			Pneumonia tularaemia
			Pneumonia viral
			Post procedural pneumonia
			Pseudomonas bronchitis
			Pulmonary echinococciasis
			Pulmonary mycosis
			Pulmonary nocardiosis
			Pulmonary paracoccidioidomycosis
			Pulmonary sepsis
			Pulmonary sporotrichosis
			Pulmonary syphilis
			Pulmonary trichosporonosis
			Pulmonary tuberculoma
			Pulmonary tuberculosis
			Pyopneumothorax
			Respiratory moniliasis
			Respiratory syncytial virus bronchiolitis
			Severe acute respiratory syndrome
			Sputum purulent
			Tracheobronchitis bacterial
			Varicella zoster pneumonia
			Young’s syndrome

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Infections	Upper and NOS respiratory tract infection (Group of MedDRA PTs)		Acute sinusitis
			Adenoiditis
			Cellulitis laryngeal
			Cellulitis pharyngeal
			Chronic rhinosinusitis with nasal polyps
			Chronic sinusitis
			Chronic tonsillitis
			Epiglottitis
			Epiglottitis obstructive
			Fungal pharyngitis
			Fungal rhinitis
			Herpes pharyngitis
			Herpes simplex pharyngitis
			Herpes zoster pharyngitis
			Laryngitis
			Laryngitis fungal
			Laryngotracheitis obstructive
			Nasal abscess
			Nasal candidiasis
			Nasal herpes
			Nasal vestibulitis
			Nasopharyngitis
			Oropharyngeal candidiasis
			Oropharyngitis fungal
			Parainfluenzae virus infection
			Peritonsillar abscess
			Peritonsillitis
			Pharyngeal abscess
			Pharyngeal chlamydia infection
			Pharyngeal haematoma
			Pharyngitis
			Pharyngitis mycoplasmal
			Pharyngoconjunctival fever of children
			Pharyngotonsillitis
			Reflux laryngitis
			Respiratory tract infection
			Respiratory tract infection bacterial
			Respiratory tract infection fungal
			Respiratory tract infection viral
			Rhinitis
			Rhinolaryngitis

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Infections	Upper and NOS respiratory tract infection (Group of MedDRA PTs)		Rhinotracheitis
			Sinobronchitis
			Sinonasal obstruction
			Sinusitis
			Sinusitis aspergillus
			Sinusitis fungal
			Subglottic laryngitis
			Tonsillitis
			Tonsillitis fungal
			Tracheal abscess
			Tracheitis
			Tracheitis obstructive
			Tracheobronchitis
			Tracheobronchitis bacterial
			Tracheobronchitis mycoplasmal
			Upper aerodigestive tract infection
			Upper respiratory fungal infection
			Upper respiratory tract infection
			Upper respiratory tract infection bacterial
			Upper respiratory tract infection helminthic
			Viral epiglottitis
			Viral upper respiratory tract infection
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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Liver laboratories	Blood alkaline phosphatase increased (Group of MedDRA PTs)		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
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Metabolic	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
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Psychiatric	Suicide (SMQ - narrow)		Suicide threat
			Suspected suicide
			Suspected suicide attempt
Renal	Glomerulonephritis (narrow) (MedDRA HLT)		Anti-glomerular basement membrane disease
			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

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Listing 3.1 Adverse event groupings by organ system and safety topic

System	Safety topic	Subcategory	Preferred term
Renal	Proteinuria (SMQ - narrow)		Globulinuria
			Microalbuminuria
			Myoglobinuria
			Orthostatic proteinuria
			Protein urine
			Protein urine present
			Proteinuria
			Urine albumin/creatinine ratio increased
			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
			Subacute kidney injury

For groupings based on MedDRA SOC or HLT only the primary path of the MedDRA hierarchy is considered.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\spe-laegrp-def.sas 27JUN2019

Anhang 4-G2: Weitere Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen aus der Studie INBUILD (1199.247)

Anhang 4-G2.1: Gesamtraten

Table 36.1.2.1 Proportion of patients with any adverse event over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]							
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference	
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower Upper		OR	Lower Upper		RD	Lower Upper
Overall summary															
All patients	331	296	89.4	332	317	95.5	0.003	1.07	(1.02	1.12)	2.50	(1.34	4.67)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.2 Proportion of patients with any serious adverse event over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	110	33.2	332	107	32.2	0.783	0.97	(0.78	1.21)	0.96	(0.69	1.32)	-0.01	(-0.08	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]							
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference	
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	34	10.3	332	65	19.6	<.001	1.91	(1.30	2.80)	2.13	(1.36	3.32)	0.09	(0.04	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.1 Proportion of patients with any adverse event over the whole trial - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	308	93.1	332	326	98.2	0.001	1.06	(1.02	1.09)	4.06	(1.63	10.10)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.2 Proportion of patients with any serious adverse event over the whole trial - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	164	49.5	332	147	44.3	0.174	0.89	(0.76	1.05)	0.81	(0.60	1.10)	-0.05	(-0.13	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation over the whole trial - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]							
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference	
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	48	14.5	332	73	22.0	0.013	1.52	(1.09	2.11)	1.66	(1.11	2.48)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Anhang 4-G2.2: UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 15.3.1.1.2.1: 7 Frequency of patients with adverse events leading to treatment discontinuation by treatment, primary system organ class and preferred term over 52 weeks - Treated Set - Overall population

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nintedanib N	Nintedanib %
Number of patients	331	100.0	332	100.0
Number of patients with at least one adverse event leading to premature treatment discontinuation	34	10.3	65	19.6
Infections and infestations	2	0.6	0	0.0
Infectious pleural effusion	1	0.3	0	0.0
Pneumonia	1	0.3	0	0.0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	0.9	1	0.3
Small cell lung cancer	0	0.0	1	0.3
Gallbladder adenocarcinoma	1	0.3	0	0.0
Lung neoplasm malignant	1	0.3	0	0.0
Neoplasm malignant	1	0.3	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	2	0.6	1	0.3
Decreased appetite	1	0.3	1	0.3
Malnutrition	1	0.3	0	0.0
Psychiatric disorders	0	0.0	1	0.3
Psychotic disorder	0	0.0	1	0.3
Nervous system disorders	0	0.0	2	0.6
Cerebrovascular accident	0	0.0	1	0.3
Neuropathy peripheral	0	0.0	1	0.3
Eye disorders	0	0.0	1	0.3
Retinal vascular thrombosis	0	0.0	1	0.3
Cardiac disorders	2	0.6	5	1.5
Atrial fibrillation	0	0.0	3	0.9

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Treatment discontinuations are premature and permanent.
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\csd-tdisc-std.sas 27JUN2019

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 15.3.1.1.2.1: 7 Frequency of patients with adverse events leading to treatment discontinuation by treatment, primary system organ class and preferred term over 52 weeks - Treated Set - Overall population

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nintedanib N	Nintedanib %
Acute myocardial infarction	1	0.3	1	0.3
Coronary artery disease	0	0.0	1	0.3
Supraventricular tachycardia	0	0.0	1	0.3
Angina pectoris	1	0.3	0	0.0
Vascular disorders	0	0.0	1	0.3
Hypertension	0	0.0	1	0.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18	5.4	9	2.7
Acute respiratory failure	0	0.0	3	0.9
Interstitial lung disease	10	3.0	2	0.6
Eosinophilic pneumonia chronic	0	0.0	1	0.3
Epistaxis	0	0.0	1	0.3
Pneumonitis	0	0.0	1	0.3
Pulmonary embolism	2	0.6	1	0.3
Respiratory failure	1	0.3	1	0.3
Dyspnoea	2	0.6	0	0.0
Haemoptysis	1	0.3	0	0.0
Pneumothorax	1	0.3	0	0.0
Pulmonary fibrosis	1	0.3	0	0.0
Respiratory distress	2	0.6	0	0.0
Gastrointestinal disorders	2	0.6	23	6.9
Diarrhoea	1	0.3	19	5.7
Vomiting	0	0.0	3	0.9
Abdominal pain	1	0.3	1	0.3
Anal incontinence	0	0.0	1	0.3
Colitis ischaemic	0	0.0	1	0.3
Nausea	1	0.3	1	0.3
Hepatobiliary disorders	1	0.3	10	3.0
Drug-induced liver injury	0	0.0	4	1.2

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Treatment discontinuations are premature and permanent.
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\csd-tdisc-std.sas 27JUN2019

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 15.3.1.1.2.1: 7 Frequency of patients with adverse events leading to treatment discontinuation by treatment, primary system organ class and preferred term over 52 weeks - Treated Set - Overall population

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nintedanib N	Nintedanib %
Liver injury	1	0.3	3	0.9
Hepatic function abnormal	0	0.0	2	0.6
Liver disorder	0	0.0	1	0.3
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0.0	2	0.6
Alopecia	0	0.0	1	0.3
Rash	0	0.0	1	0.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	0.6	0	0.0
Pain in extremity	1	0.3	0	0.0
Rheumatoid arthritis	1	0.3	0	0.0
Renal and urinary disorders	1	0.3	0	0.0
Chronic kidney disease	1	0.3	0	0.0
General disorders and administration site conditions	1	0.3	5	1.5
Disease progression	0	0.0	2	0.6
Malaise	0	0.0	2	0.6
Chest pain	0	0.0	1	0.3
Asthenia	1	0.3	0	0.0
Investigations	3	0.9	9	2.7
Alanine aminotransferase increased	1	0.3	6	1.8
Aspartate aminotransferase increased	1	0.3	4	1.2
Blood lactate dehydrogenase increased	1	0.3	1	0.3
Gamma-glutamyltransferase increased	1	0.3	1	0.3
Hepatic enzyme increased	1	0.3	1	0.3
Transaminases increased	0	0.0	1	0.3
Weight decreased	0	0.0	1	0.3
Forced vital capacity decreased	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Treatment discontinuations are premature and permanent.
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\csd-tdisc-std.sas 27JUN2019

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 15.3.1.1.2.1: 7 Frequency of patients with adverse events leading to treatment discontinuation by treatment, primary system organ class and preferred term over 52 weeks - Treated Set - Overall population

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nintedanib N	Nintedanib %
Injury, poisoning and procedural complications	0	0.0	1	0.3
Fall	0	0.0	1	0.3

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Treatment discontinuations are premature and permanent.
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf\csd-tdisc-std.sas 27JUN2019

Table 14.1.2.1.7 Incidence rate of adverse events leading to treatment discontinuation by treatment, primary system organ class and preferred term over the whole trial - Treated Set - Overall population

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Placebo Time at risk [pt-yrs]	Placebo Rate/ 100 pt-yrs	Nintedanib N	Nintedanib %	Nintedanib Time at risk [pt-yrs]	Nintedanib Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	331	100.0			332	100.0		
Number of patients with at least one adverse event leading to treatment discontinuation	48	14.5	464.88	10.33	73	22.0	429.74	16.99
Infections and infestations	4	1.2	472.82	0.85	1	0.3	442.47	0.23
Pulmonary sepsis	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.47	0.23
Bronchitis	1	0.3	473.10	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Infectious pleural effusion	1	0.3	473.06	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Pneumonia	2	0.6	473.00	0.42	0	0.0	442.56	0.00
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	0.9	472.85	0.63	2	0.6	442.40	0.45
Bladder cancer	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.49	0.23
Small cell lung cancer	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.46	0.23
Gallbladder adenocarcinoma	1	0.3	473.06	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Lung squamous cell carcinoma metastatic	1	0.3	473.04	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Neoplasm malignant	1	0.3	473.10	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Metabolism and nutrition disorders	2	0.6	473.02	0.42	1	0.3	442.48	0.23
Decreased appetite	1	0.3	473.10	0.21	1	0.3	442.48	0.23
Malnutrition	1	0.3	473.10	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Psychiatric disorders	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.22	0.23
Psychotic disorder	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.22	0.23
Nervous system disorders	1	0.3	473.10	0.21	3	0.9	441.49	0.68
Cerebellar infarction	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.47	0.23
Cerebrovascular accident	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.48	0.23
Neuropathy peripheral	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	441.65	0.23
Cerebral haemorrhage	1	0.3	473.10	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Eye disorders	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.48	0.23
Retinal vascular thrombosis	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.48	0.23
Cardiac disorders	4	1.2	472.86	0.85	6	1.8	442.08	1.36

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.
Treatment discontinuations are premature and permanent.
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
Patients with AE: time at risk = start of first AE - start of treatment +1,
patients without AE: time at risk = end of time at risk - start of treatment +1. Incidence rates are calculated using number of patients with the respective events per treatment divided by time at risk expressed as [100 patient years].
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf2\csd-tdisc-inc.sas 27SEP2019

Table 14.1.2.1.7 Incidence rate of adverse events leading to treatment discontinuation by treatment, primary system organ class and preferred term over the whole trial - Treated Set - Overall population

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Placebo Time at risk [pt-yrs]	Placebo Rate/ 100 pt-yrs	Nintedanib N	Nintedanib %	Nintedanib Time at risk [pt-yrs]	Nintedanib Rate/ 100 pt-yrs
Atrial fibrillation	1	0.3	473.10	0.21	4	1.2	442.23	0.90
Acute myocardial infarction	1	0.3	473.09	0.21	1	0.3	442.47	0.23
Coronary artery disease	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.50	0.23
Supraventricular tachycardia	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.48	0.23
Angina pectoris	1	0.3	473.09	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Atrial flutter	1	0.3	473.10	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Vascular disorders	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.47	0.23
Hypertension	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.47	0.23
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24	7.3	467.97	5.13	10	3.0	441.16	2.27
Acute respiratory failure	1	0.3	473.02	0.21	3	0.9	442.33	0.68
Interstitial lung disease	12	3.6	469.74	2.55	3	0.9	441.72	0.68
Eosinophilic pneumonia chronic	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.48	0.23
Epistaxis	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.46	0.23
Pneumonitis	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.47	0.23
Pulmonary embolism	2	0.6	473.02	0.42	1	0.3	442.48	0.23
Respiratory failure	2	0.6	472.99	0.42	1	0.3	442.48	0.23
Dyspnoea	2	0.6	472.89	0.42	0	0.0	442.56	0.00
Haemoptysis	1	0.3	473.07	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Pneumothorax	1	0.3	472.92	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Pulmonary fibrosis	3	0.9	472.89	0.63	0	0.0	442.56	0.00
Respiratory distress	2	0.6	472.62	0.42	0	0.0	442.56	0.00
Gastrointestinal disorders	2	0.6	472.99	0.42	25	7.5	436.76	5.72
Diarrhoea	1	0.3	473.07	0.21	21	6.3	437.10	4.80
Vomiting	0	0.0	473.17	0.00	3	0.9	442.29	0.68
Abdominal pain	1	0.3	473.10	0.21	1	0.3	442.48	0.23
Anal incontinence	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.35	0.23
Colitis ischaemic	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.48	0.23
Nausea	1	0.3	473.06	0.21	1	0.3	442.48	0.23
Hepatobiliary disorders	2	0.6	472.86	0.42	11	3.3	441.49	2.49
Drug-induced liver injury	0	0.0	473.17	0.00	5	1.5	442.00	1.13
Liver injury	1	0.3	473.00	0.21	3	0.9	442.32	0.68
Hepatic function abnormal	0	0.0	473.17	0.00	2	0.6	442.37	0.45

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.
Treatment discontinuations are premature and permanent.
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
Patients with AE: time at risk = start of first AE - start of treatment +1,
patients without AE: time at risk = end of time at risk - start of treatment +1. Incidence rates are
calculated using number of patients with the respective events per treatment divided by time at risk expressed as [100 patient years].
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf2\csd-tdisc-inc.sas 27SEP2019

Table 14.1.2.1.7 Incidence rate of adverse events leading to treatment discontinuation by treatment, primary system organ class and preferred term over the whole trial - Treated Set - Overall population

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Placebo Time at risk [pt-yrs]	Placebo Rate/ 100 pt-yrs	Nintedanib N	Nintedanib %	Nintedanib Time at risk [pt-yrs]	Nintedanib Rate/ 100 pt-yrs
Liver disorder	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.48	0.23
Hepatic cirrhosis	1	0.3	473.03	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0.0	473.17	0.00	2	0.6	442.23	0.45
Alopecia	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.34	0.23
Rash	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.45	0.23
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	0.6	472.97	0.42	0	0.0	442.56	0.00
Pain in extremity	1	0.3	473.04	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Rheumatoid arthritis	1	0.3	473.10	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Renal and urinary disorders	1	0.3	472.58	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Chronic kidney disease	1	0.3	472.58	0.21	0	0.0	442.56	0.00
General disorders and administration site conditions	2	0.6	472.97	0.42	5	1.5	441.38	1.13
Disease progression	1	0.3	473.10	0.21	2	0.6	441.80	0.45
Malaise	0	0.0	473.17	0.00	2	0.6	442.31	0.45
Chest pain	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.39	0.23
Asthenia	1	0.3	473.04	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Investigations	4	1.2	472.39	0.85	9	2.7	441.24	2.04
Alanine aminotransferase increased	1	0.3	473.10	0.21	6	1.8	441.91	1.36
Aspartate aminotransferase increased	1	0.3	473.10	0.21	4	1.2	442.13	0.90
Blood lactate dehydrogenase increased	1	0.3	473.10	0.21	1	0.3	442.48	0.23
Gamma-glutamyltransferase increased	1	0.3	473.10	0.21	1	0.3	442.42	0.23
Hepatic enzyme increased	1	0.3	473.10	0.21	1	0.3	442.48	0.23
Transaminases increased	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.49	0.23
Weight decreased	1	0.3	472.74	0.21	1	0.3	442.03	0.23
Forced vital capacity decreased	1	0.3	472.97	0.21	0	0.0	442.56	0.00
Injury, poisoning and procedural complications	1	0.3	473.10	0.21	1	0.3	442.48	0.23
Fall	0	0.0	473.17	0.00	1	0.3	442.48	0.23
Traumatic ulcer	1	0.3	473.10	0.21	0	0.0	442.56	0.00

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.
Treatment discontinuations are premature and permanent.
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
Patients with AE: time at risk = start of first AE - start of treatment +1,
patients without AE: time at risk = end of time at risk - start of treatment +1. Incidence rates are calculated using number of patients with the respective events per treatment divided by time at risk expressed as [100 patient years].
MedDRA version used for reporting: 22.0

tlf2\csd-tdisc-inc.sas 27SEP2019

Anhang 4-G2.3: Präspezifizierte UE-Konzepte

Table 36.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Drug-induced liver injury

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	5	1.5	0.025							0.02	(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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Hepatic function abnormal

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	2	0.6	0.157							0.01	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Liver injury

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	4	1.2	0.414	1.99	(0.37	10.81)	2.01	(0.36	11.03)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	4	1.2	0.179	3.99	(0.45	35.49)	4.02	(0.45	36.20)	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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	3	0.9	0.317	2.99	(0.31	28.61)	3.01	(0.31	29.08)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	1	0.3	0.998	1.00	(0.06	15.87)	1.00	(0.06	16.01)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over 52 weeks by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Dictionary-Derived Term: Lung neoplasm malignant

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	0	0.0	0.316	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	16	4.8	332	60	18.1	<.001	3.74	(2.20	6.35)	4.34	(2.44	7.72)	0.13	(0.08	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	12	3.6	332	43	13.0	<.001	3.57	(1.92	6.65)	3.96	(2.05	7.65)	0.09	(0.05	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Arterial thromboembolism

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	3	0.9	0.997	1.00	(0.20	4.90)	1.00	(0.20	4.98)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	12	3.6	332	38	11.4	<.001	3.16	(1.68	5.93)	3.44	(1.76	6.70)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Bleeding

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	42	12.7	332	37	11.1	0.539	0.88	(0.58	1.33)	0.86	(0.54	1.38)	-0.02	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Blood alkaline phosphatase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	7	2.1	0.033	6.98	(0.86	56.41)	7.11	(0.87	58.09)	0.02	(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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Cardiac failure

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	4	1.2	332	3	0.9	0.701	0.75	(0.17	3.32)	0.75	(0.17	3.36)	-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: DVT

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	2	0.6	0.565	1.99	(0.18	21.88)	2.00	(0.18	22.16)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	17	5.1	332	48	14.5	<.001	2.82	(1.65	4.79)	3.12	(1.75	5.55)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Depression

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	6	1.8	0.765	1.20	(0.37	3.88)	1.20	(0.36	3.97)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	79	23.9	332	222	66.9	<.001	2.80	(2.28	3.45)	6.44	(4.58	9.05)	0.43	(0.36	0.50)

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than 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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Drug-induced liver injury (DILI)

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	6	1.8	0.014							0.02	(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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	19	5.7	0.017	2.71	(1.15	6.35)	2.81	(1.16	6.78)	0.04	(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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Gastrointestinal perforation

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	1	0.3	0.998	1.00	(0.06	15.87)	1.00	(0.06	16.01)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Glomerulonephritis (narrow)

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	1	0.3	0.318							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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Haematopoietic thrombocytopenia

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	1	0.3	0.561	0.50	(0.05	5.47)	0.50	(0.04	5.51)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	25	7.6	332	91	27.4	<.001	3.63	(2.40	5.50)	4.62	(2.88	7.42)	0.20	(0.14	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	19	5.7	332	75	22.6	<.001	3.94	(2.44	6.36)	4.79	(2.82	8.14)	0.17	(0.12	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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	4	1.2	332	17	5.1	0.004	4.24	(1.44	12.46)	4.41	(1.47	13.26)	0.04	(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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hyperbilirubinaemia

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	2	0.6	0.157							0.01	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hypertension

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	17	5.1	332	15	4.5	0.711	0.88	(0.45	1.73)	0.87	(0.43	1.78)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	81	24.5	332	67	20.2	0.185	0.82	(0.62	1.10)	0.78	(0.54	1.13)	-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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: MACE

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	12	3.6	0.838	1.09	(0.49	2.43)	1.09	(0.47	2.51)	0.00	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Myocardial infarction

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	3	0.9	0.997	1.00	(0.20	4.90)	1.00	(0.20	4.98)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Nausea

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	31	9.4	332	96	28.9	<.001	3.09	(2.12	4.49)	3.94	(2.54	6.11)	0.20	(0.14	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Neutropenia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	2	0.6	0.998	1.00	(0.14	7.04)	1.00	(0.14	7.12)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pancreatitis

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	2	0.6	0.157							0.01	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Proteinuria

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	6	1.8	332	5	1.5	0.757	0.83	(0.26	2.70)	0.83	(0.25	2.74)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pruritus

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	16	4.8	332	8	2.4	0.095	0.50	(0.22	1.15)	0.49	(0.21	1.15)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pulmonary embolism

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	1	0.3	0.314	0.33	(0.03	3.18)	0.33	(0.03	3.19)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: QT prolongation

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	1	0.3	0.318							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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Rash

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	14	4.2	0.546	1.27	(0.58	2.75)	1.28	(0.57	2.86)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Renal failure

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	2	0.6	0.998	1.00	(0.14	7.04)	1.00	(0.14	7.12)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke haemorrhagic

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	1	0.3	0.998	1.00	(0.06	15.87)	1.00	(0.06	16.01)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke ischaemic

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	1	0.3	0.561	0.50	(0.05	5.47)	0.50	(0.04	5.51)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke ischaemic and haemorrhagic

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	1	0.3	0.314	0.33	(0.03	3.18)	0.33	(0.03	3.19)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Thrombocytopenia

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	1	0.3	0.561	0.50	(0.05	5.47)	0.50	(0.04	5.51)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Upper and NOS respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	87	26.3	332	100	30.1	0.272	1.15	(0.90	1.46)	1.21	(0.86	1.70)	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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Venous thromboembolism

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	3	0.9	0.474	0.60	(0.14	2.48)	0.59	(0.14	2.51)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Vomiting

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	17	5.1	332	61	18.4	<.001	3.58	(2.14	5.99)	4.16	(2.37	7.29)	0.13	(0.08	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	43	13.0	<.001	3.90	(2.05	7.42)	4.33	(2.19	8.55)	0.10	(0.06	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	1	0.3	0.998	1.00	(0.06	15.87)	1.00	(0.06	16.01)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	2	0.6	0.565	1.99	(0.18	21.88)	2.00	(0.18	22.16)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Arterial thromboembolism

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	3	0.9	0.997	1.00	(0.20	4.90)	1.00	(0.20	4.98)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	2	0.6	0.565	1.99	(0.18	21.88)	2.00	(0.18	22.16)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Bleeding

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	3	0.9	0.474	0.60	(0.14	2.48)	0.59	(0.14	2.51)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Cardiac failure

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	4	1.2	332	2	0.6	0.410	0.50	(0.09	2.70)	0.50	(0.09	2.72)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: DVT

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	2	0.6	0.565	1.99	(0.18	21.88)	2.00	(0.18	22.16)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	1	0.3	0.318							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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Drug-induced liver injury (DILI)

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	6	1.8	0.014							0.02	(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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	0	0.0	0.316	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Glomerulonephritis (narrow)

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	1	0.3	0.318							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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	4	1.2	332	14	4.2	0.017	3.49	(1.16	10.49)	3.60	(1.17	11.05)	0.03	(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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	4	1.2	0.414	1.99	(0.37	10.81)	2.01	(0.36	11.03)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	10	3.0	0.020	4.98	(1.10	22.58)	5.11	(1.11	23.50)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hypertension

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	1	0.3	0.318							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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	21	6.3	332	19	5.7	0.737	0.90	(0.49	1.65)	0.90	(0.47	1.70)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: MACE

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	8	2.4	332	5	1.5	0.398	0.62	(0.21	1.88)	0.62	(0.20	1.91)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Myocardial infarction

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	3	0.9	0.997	1.00	(0.20	4.90)	1.00	(0.20	4.98)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Neutropenia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	0	0.0	0.316	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pancreatitis

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	2	0.6	0.157							0.01	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pulmonary embolism

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	1	0.3	0.314	0.33	(0.03	3.18)	0.33	(0.03	3.19)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Renal failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	2	0.6	0.157							0.01	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke haemorrhagic

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	1	0.3	0.998	1.00	(0.06	15.87)	1.00	(0.06	16.01)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke ischaemic

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	1	0.3	0.561	0.50	(0.05	5.47)	0.50	(0.04	5.51)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke ischaemic and haemorrhagic

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	1	0.3	0.314	0.33	(0.03	3.18)	0.33	(0.03	3.19)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Upper and NOS respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	2	0.6	0.651	0.66	(0.11	3.95)	0.66	(0.11	3.99)	-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Venous thromboembolism

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	4	1.2	332	3	0.9	0.701	0.75	(0.17	3.32)	0.75	(0.17	3.36)	-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade >= 3 over 52 weeks - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]							
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	26	7.8	<.001	5.18	(2.02	13.34)	5.54	(2.10	14.61)	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). (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.

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over 52 weeks - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]							
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference	
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary															
All patients	331	74	22.4	332	196	59.0	<.001	2.64	(2.12	3.29)	5.01	(3.57	7.02)	0.37	(0.30	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (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.

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Cardiac disorders
Dictionary-Derived Term: Acute myocardial infarction

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	1	0.3	0.318							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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Drug-induced liver injury

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	6	1.8	0.014							0.02	(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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Hepatic function abnormal

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	2	0.6	0.157							0.01	(-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Liver injury

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	4	1.2	0.414	1.99	(0.37	10.81)	2.01	(0.36	11.03)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	4	1.2	0.179	3.99	(0.45	35.49)	4.02	(0.45	36.20)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	3	0.9	0.317	2.99	(0.31	28.61)	3.01	(0.31	29.08)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.6 Proportion of patients with adverse events of special interest as documented by the investigator over the whole trial by treatment, primary SOC and preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	1	0.3	0.998	1.00	(0.06	15.87)	1.00	(0.06	16.01)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	19	5.7	332	62	18.7	<.001	3.25	(1.99	5.32)	3.77	(2.20	6.47)	0.13	(0.08	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	13	3.9	332	49	14.8	<.001	3.76	(2.08	6.79)	4.24	(2.25	7.97)	0.11	(0.06	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Arterial thromboembolism

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	8	2.4	332	6	1.8	0.585	0.75	(0.26	2.13)	0.74	(0.25	2.17)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	13	3.9	332	43	13.0	<.001	3.30	(1.81	6.02)	3.64	(1.92	6.91)	0.09	(0.05	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Bleeding

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	51	15.4	332	46	13.9	0.572	0.90	(0.62	1.30)	0.88	(0.57	1.36)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Blood alkaline phosphatase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	8	2.4	0.019	7.98	(1.00	63.41)	8.15	(1.01	65.52)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Cardiac failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	7	2.1	0.995	1.00	(0.35	2.81)	1.00	(0.35	2.87)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: DVT

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	2	0.6	0.998	1.00	(0.14	7.04)	1.00	(0.14	7.12)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	23	6.9	332	54	16.3	<.001	2.34	(1.47	3.72)	2.60	(1.56	4.35)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Depression

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	13	3.9	332	9	2.7	0.382	0.69	(0.30	1.59)	0.68	(0.29	1.62)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	85	25.7	332	240	72.3	<.001	2.82	(2.32	3.42)	7.55	(5.35	10.65)	0.47	(0.40	0.53)

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than 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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Drug-induced liver injury (DILI)

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	6	1.8	0.014							0.02	(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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	22	6.6	0.005	3.13	(1.36	7.23)	3.28	(1.38	7.80)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Gastrointestinal perforation

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	1	0.3	0.998	1.00	(0.06	15.87)	1.00	(0.06	16.01)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Glomerulonephritis (narrow)

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	1	0.3	0.318							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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Haematopoietic thrombocytopenia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	1	0.3	0.561	0.50	(0.05	5.47)	0.50	(0.04	5.51)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	28	8.5	332	100	30.1	<.001	3.56	(2.41	5.26)	4.66	(2.97	7.33)	0.22	(0.16	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	21	6.3	332	82	24.7	<.001	3.89	(2.47	6.13)	4.84	(2.91	8.04)	0.18	(0.13	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	18	5.4	0.006	3.59	(1.35	9.55)	3.74	(1.37	10.19)	0.04	(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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hyperbilirubinaemia

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	2	0.6	0.157							0.01	(-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hypertension

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	23	6.9	332	19	5.7	0.517	0.82	(0.46	1.48)	0.81	(0.43	1.52)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	112	33.8	332	88	26.5	0.040	0.78	(0.62	0.99)	0.71	(0.51	0.98)	-0.07	(-0.14	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: MACE

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	17	5.1	332	21	6.3	0.510	1.23	(0.66	2.29)	1.25	(0.65	2.41)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Myocardial infarction

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	6	1.8	0.765	1.20	(0.37	3.88)	1.20	(0.36	3.97)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Nausea

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	33	10.0	332	100	30.1	<.001	3.02	(2.10	4.34)	3.89	(2.53	5.98)	0.20	(0.14	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Neutropenia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	2	0.6	0.998	1.00	(0.14	7.04)	1.00	(0.14	7.12)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pancreatitis

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	2	0.6	0.157							0.01	(-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Proteinuria

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	6	1.8	332	6	1.8	0.996	1.00	(0.32	3.06)	1.00	(0.32	3.12)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pruritus

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	18	5.4	332	12	3.6	0.259	0.66	(0.33	1.36)	0.65	(0.31	1.38)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pulmonary embolism

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	1	0.3	0.100	0.20	(0.02	1.70)	0.20	(0.02	1.70)	-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: QT prolongation

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	2	0.6	0.565	1.99	(0.18	21.88)	2.00	(0.18	22.16)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Rash

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	16	4.8	0.330	1.45	(0.68	3.08)	1.47	(0.67	3.22)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Renal failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	6	1.8	0.156	2.99	(0.61	14.71)	3.03	(0.61	15.11)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke haemorrhagic

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	1	0.3	0.561	0.50	(0.05	5.47)	0.50	(0.04	5.51)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke ischaemic

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	3	0.9	0.474	0.60	(0.14	2.48)	0.59	(0.14	2.51)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke ischaemic and haemorrhagic

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	3	0.9	0.201	0.43	(0.11	1.64)	0.42	(0.11	1.65)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Suicide

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	0	0.0	0.316	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Thrombocytopenia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	1	0.3	0.561	0.50	(0.05	5.47)	0.50	(0.04	5.51)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Upper and NOS respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	108	32.6	332	114	34.3	0.641	1.05	(0.85	1.30)	1.08	(0.78	1.49)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Venous thromboembolism

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	8	2.4	332	3	0.9	0.127	0.37	(0.10	1.40)	0.37	(0.10	1.40)	-0.02	(-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Vomiting

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	16	4.8	332	64	19.3	<.001	3.99	(2.36	6.75)	4.70	(2.65	8.33)	0.14	(0.10	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	18	5.4	332	50	15.1	<.001	2.77	(1.65	4.64)	3.08	(1.76	5.41)	0.10	(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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	1	0.3	0.561	0.50	(0.05	5.47)	0.50	(0.04	5.51)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	2	0.6	0.565	1.99	(0.18	21.88)	2.00	(0.18	22.16)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Arterial thromboembolism

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	8	2.4	332	6	1.8	0.585	0.75	(0.26	2.13)	0.74	(0.25	2.17)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	2	0.6	0.565	1.99	(0.18	21.88)	2.00	(0.18	22.16)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Bleeding

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	5	1.5	0.557	0.71	(0.23	2.22)	0.71	(0.22	2.25)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Cardiac failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	6	1.8	0.775	0.85	(0.29	2.52)	0.85	(0.28	2.56)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: DVT

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	2	0.6	0.998	1.00	(0.14	7.04)	1.00	(0.14	7.12)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	0	0.0	0.316	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	3	0.9	0.083							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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Drug-induced liver injury (DILI)

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	6	1.8	0.014							0.02	(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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	0	0.0	0.316	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Glomerulonephritis (narrow)

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	1	0.3	0.318							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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	15	4.5	0.024	2.99	(1.10	8.14)	3.09	(1.11	8.59)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	4	1.2	0.414	1.99	(0.37	10.81)	2.01	(0.36	11.03)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	10	3.0	0.051	3.32	(0.92	11.97)	3.40	(0.93	12.45)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hypertension

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	2	0.6	0.565	1.99	(0.18	21.88)	2.00	(0.18	22.16)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	34	10.3	332	32	9.6	0.785	0.94	(0.59	1.48)	0.93	(0.56	1.55)	-0.01	(-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: MACE

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	14	4.2	332	13	3.9	0.838	0.93	(0.44	1.94)	0.92	(0.43	1.99)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Myocardial infarction

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	6	1.8	0.765	1.20	(0.37	3.88)	1.20	(0.36	3.97)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Neutropenia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	0	0.0	0.316	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pancreatitis

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	2	0.6	0.157							0.01	(-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pulmonary embolism

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	1	0.3	0.100	0.20	(0.02	1.70)	0.20	(0.02	1.70)	-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: QT prolongation

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	0	0.0	0.316	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Renal failure

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	0	0.0	332	4	1.2	0.045							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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke haemorrhagic

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	1	0.3	0.561	0.50	(0.05	5.47)	0.50	(0.04	5.51)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke ischaemic

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	4	1.2	332	3	0.9	0.701	0.75	(0.17	3.32)	0.75	(0.17	3.36)	-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Stroke ischaemic and haemorrhagic

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	6	1.8	332	3	0.9	0.312	0.50	(0.13	1.98)	0.49	(0.12	1.99)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Suicide

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	1	0.3	332	0	0.0	0.316	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Upper and NOS respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	4	1.2	332	4	1.2	0.997	1.00	(0.25	3.95)	1.00	(0.25	4.02)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Venous thromboembolism

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	3	0.9	0.201	0.43	(0.11	1.64)	0.42	(0.11	1.65)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade >= 3 over the whole trial - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]							
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	6	1.8	332	33	9.9	<.001	5.48	(2.33	12.91)	5.98	(2.47	14.47)	0.08	(0.05	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.
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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over the whole trial - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]							
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference	
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower Upper		OR	Lower Upper		RD	Lower Upper
Overall summary															
All patients	331	79	23.9	332	207	62.3	<.001	2.61	(2.12	3.22)	5.28	(3.77	7.39)	0.38	(0.32 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.
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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Anhang 4-G2.4: UE nach SOC und PT

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	13	3.9	332	9	2.7	0.382	0.69	(0.30	1.59)	0.68	(0.29	1.62)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Cardiac disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	36	10.9	332	29	8.7	0.354	0.80	(0.50	1.28)	0.78	(0.47	1.31)	-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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Eye disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	20	6.0	332	14	4.2	0.287	0.70	(0.36	1.36)	0.68	(0.34	1.38)	-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	149	45.0	332	268	80.7	<.001	1.79	(1.57	2.04)	5.11	(3.61	7.25)	0.36	(0.29	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	85	25.7	332	86	25.9	0.947	1.01	(0.78	1.31)	1.01	(0.71	1.43)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	38	11.4	<.001	3.79	(1.92	7.48)	4.15	(2.03	8.48)	0.08	(0.05	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	185	55.9	332	177	53.3	0.505	0.95	(0.83	1.10)	0.90	(0.66	1.22)	-0.03	(-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	40	12.1	332	43	13.0	0.736	1.07	(0.72	1.60)	1.08	(0.68	1.72)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	56	16.9	332	114	34.3	<.001	2.03	(1.53	2.69)	2.57	(1.78	3.70)	0.17	(0.11	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	38	11.5	332	69	20.8	0.001	1.81	(1.26	2.61)	2.02	(1.32	3.11)	0.09	(0.04	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	87	26.3	332	77	23.2	0.356	0.88	(0.68	1.15)	0.85	(0.59	1.21)	-0.03	(-0.10	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	12	3.6	0.838	1.09	(0.49	2.43)	1.09	(0.47	2.51)	0.00	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Nervous system disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	54	16.3	332	69	20.8	0.139	1.27	(0.92	1.76)	1.35	(0.91	2.00)	0.04	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Psychiatric disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	25	7.6	332	31	9.3	0.409	1.24	(0.75	2.05)	1.26	(0.73	2.19)	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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Renal and urinary disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	16	4.8	332	21	6.3	0.403	1.31	(0.70	2.46)	1.33	(0.68	2.60)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Reproductive system and breast disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	3	0.9	0.049	0.30	(0.08	1.08)	0.29	(0.08	1.07)	-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	144	43.5	332	128	38.6	0.195	0.89	(0.74	1.06)	0.81	(0.60	1.11)	-0.05	(-0.12	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	48	14.5	332	61	18.4	0.179	1.27	(0.90	1.79)	1.33	(0.88	2.01)	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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.8 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Vascular disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	30	9.1	332	30	9.0	0.990	1.00	(0.62	1.62)	1.00	(0.59	1.69)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.9 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Cardiac disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	15	4.5	332	12	3.6	0.550	0.80	(0.38	1.68)	0.79	(0.36	1.71)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.9 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	4	1.2	332	10	3.0	0.106	2.49	(0.79	7.87)	2.54	(0.79	8.18)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.9 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	11	3.3	0.031	3.66	(1.03	12.98)	3.75	(1.04	13.55)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.9 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	27	8.2	332	29	8.7	0.789	1.07	(0.65	1.77)	1.08	(0.62	1.86)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.9 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	64	19.3	332	44	13.3	0.034	0.69	(0.48	0.97)	0.64	(0.42	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal distension

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	6	1.8	332	10	3.0	0.314	1.66	(0.61	4.52)	1.68	(0.60	4.68)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	8	2.4	332	34	10.2	<.001	4.24	(1.99	9.01)	4.61	(2.10	10.11)	0.08	(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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain upper

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	6	1.8	332	30	9.0	<.001	4.98	(2.10	11.82)	5.38	(2.21	13.11)	0.07	(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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Constipation

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	25	7.6	332	23	6.9	0.756	0.92	(0.53	1.58)	0.91	(0.51	1.64)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	79	23.9	332	222	66.9	<.001	2.80	(2.28	3.45)	6.44	(4.58	9.05)	0.43	(0.36	0.50)

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than 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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Dyspepsia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	12	3.6	332	13	3.9	0.844	1.08	(0.50	2.33)	1.08	(0.49	2.41)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Gastrooesophageal reflux disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	6	1.8	332	13	3.9	0.105	2.16	(0.83	5.62)	2.21	(0.83	5.88)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	31	9.4	332	96	28.9	<.001	3.09	(2.12	4.49)	3.94	(2.54	6.11)	0.20	(0.14	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	17	5.1	332	61	18.4	<.001	3.58	(2.14	5.99)	4.16	(2.37	7.29)	0.13	(0.08	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Asthenia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	18	5.4	0.124	1.79	(0.84	3.83)	1.84	(0.84	4.05)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Chest pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	16	4.8	0.330	1.45	(0.68	3.08)	1.47	(0.67	3.22)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Fatigue

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	20	6.0	332	33	9.9	0.064	1.65	(0.96	2.81)	1.72	(0.96	3.06)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Oedema peripheral

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	20	6.0	332	12	3.6	0.145	0.60	(0.30	1.20)	0.58	(0.28	1.21)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Pyrexia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	12	3.6	332	16	4.8	0.445	1.33	(0.64	2.77)	1.35	(0.63	2.89)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Hepatic function abnormal

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	19	5.7	<.001	6.31	(1.89	21.13)	6.64	(1.94	22.65)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Bronchitis

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	47	14.2	332	41	12.3	0.483	0.87	(0.59	1.28)	0.85	(0.54	1.33)	-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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Nasopharyngitis

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	40	12.1	332	44	13.3	0.651	1.10	(0.73	1.64)	1.11	(0.70	1.76)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Pneumonia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	20	6.0	332	19	5.7	0.861	0.95	(0.52	1.74)	0.94	(0.49	1.80)	-0.00	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	12	3.6	332	16	4.8	0.445	1.33	(0.64	2.77)	1.35	(0.63	2.89)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Upper respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	19	5.7	332	24	7.2	0.436	1.26	(0.70	2.25)	1.28	(0.69	2.38)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Urinary tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	13	3.9	332	20	6.0	0.215	1.53	(0.78	3.03)	1.57	(0.77	3.21)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications
Dictionary-Derived Term: Fall

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	9	2.7	0.811	0.90	(0.37	2.18)	0.89	(0.36	2.23)	-0.00	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	12	3.6	332	43	13.0	<.001	3.57	(1.92	6.65)	3.96	(2.05	7.65)	0.09	(0.05	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	12	3.6	332	38	11.4	<.001	3.16	(1.68	5.93)	3.44	(1.76	6.70)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	19	5.7	0.017	2.71	(1.15	6.35)	2.81	(1.16	6.78)	0.04	(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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	41	12.3	<.001	3.72	(1.94	7.10)	4.10	(2.07	8.12)	0.09	(0.05	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	17	5.1	332	48	14.5	<.001	2.82	(1.65	4.79)	3.12	(1.75	5.55)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Arthralgia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	20	6.0	332	10	3.0	0.061	0.50	(0.24	1.05)	0.48	(0.22	1.05)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Back pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	16	4.8	332	19	5.7	0.609	1.18	(0.62	2.26)	1.20	(0.60	2.37)	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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Musculoskeletal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	10	3.0	0.051	3.32	(0.92	11.97)	3.40	(0.93	12.45)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
Dictionary-Derived Term: Dizziness

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	12	3.6	332	16	4.8	0.445	1.33	(0.64	2.77)	1.35	(0.63	2.89)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
Dictionary-Derived Term: Headache

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	23	6.9	332	35	10.5	0.102	1.52	(0.92	2.51)	1.58	(0.91	2.73)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Psychiatric disorders
Dictionary-Derived Term: Insomnia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	13	3.9	332	13	3.9	0.994	1.00	(0.47	2.12)	1.00	(0.46	2.18)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Acute respiratory failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	10	3.0	0.020	4.98	(1.10	22.58)	5.11	(1.11	23.50)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Cough

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	44	13.3	332	33	9.9	0.178	0.75	(0.49	1.14)	0.72	(0.45	1.16)	-0.03	(-0.08	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Dyspnoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	44	13.3	332	36	10.8	0.333	0.82	(0.54	1.23)	0.79	(0.50	1.27)	-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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Epistaxis

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	12	3.6	0.670	1.20	(0.52	2.73)	1.20	(0.51	2.83)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	39	11.8	332	16	4.8	0.001	0.41	(0.23	0.72)	0.38	(0.21	0.69)	-0.07	(-0.11	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Pruritus

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	16	4.8	332	8	2.4	0.095	0.50	(0.22	1.15)	0.49	(0.21	1.15)	-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Rash

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	11	3.3	0.830	1.10	(0.47	2.55)	1.10	(0.46	2.63)	0.00	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Vascular disorders
Dictionary-Derived Term: Hypertension

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	13	3.9	0.683	1.18	(0.54	2.59)	1.19	(0.52	2.69)	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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.11 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 preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Pneumonia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	12	3.6	0.838	1.09	(0.49	2.43)	1.09	(0.47	2.51)	0.00	(-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). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.11 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 preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Acute respiratory failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	2	0.6	332	10	3.0	0.020	4.98	(1.10	22.58)	5.11	(1.11	23.50)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 36.1.2.11 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 preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	31	9.4	332	11	3.3	0.001	0.35	(0.18	0.69)	0.33	(0.16	0.67)	-0.06	(-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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).

csap036\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	16	4.8	332	17	5.1	0.865	1.06	(0.54	2.06)	1.06	(0.53	2.14)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Cardiac disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	49	14.8	332	47	14.2	0.813	0.96	(0.66	1.38)	0.95	(0.62	1.46)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Ear and labyrinth disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	12	3.6	332	9	2.7	0.501	0.75	(0.32	1.75)	0.74	(0.31	1.78)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Eye disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	28	8.5	332	23	6.9	0.459	0.82	(0.48	1.39)	0.81	(0.45	1.43)	-0.02	(-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	164	49.5	332	279	84.0	<.001	1.70	(1.51	1.91)	5.36	(3.72	7.72)	0.34	(0.28	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	112	33.8	332	96	28.9	0.172	0.85	(0.68	1.07)	0.80	(0.57	1.11)	-0.05	(-0.12	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	41	12.3	<.001	3.72	(1.94	7.10)	4.10	(2.07	8.12)	0.09	(0.05	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	218	65.9	332	206	62.0	0.307	0.94	(0.84	1.06)	0.85	(0.62	1.16)	-0.04	(-0.11	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	56	16.9	332	52	15.7	0.662	0.93	(0.66	1.31)	0.91	(0.60	1.38)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	70	21.1	332	130	39.2	<.001	1.85	(1.45	2.37)	2.40	(1.70	3.38)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	58	17.5	332	81	24.4	0.030	1.39	(1.03	1.88)	1.52	(1.04	2.22)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	108	32.6	332	98	29.5	0.387	0.90	(0.72	1.14)	0.86	(0.62	1.20)	-0.03	(-0.10	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	17	5.1	332	17	5.1	0.993	1.00	(0.52	1.92)	1.00	(0.50	1.99)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Nervous system disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	71	21.5	332	79	23.8	0.471	1.11	(0.84	1.47)	1.14	(0.79	1.65)	0.02	(-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Psychiatric disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	42	12.7	332	40	12.0	0.802	0.95	(0.63	1.42)	0.94	(0.59	1.50)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Renal and urinary disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	18	5.4	332	30	9.0	0.074	1.66	(0.95	2.92)	1.73	(0.94	3.16)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Reproductive system and breast disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	13	3.9	332	3	0.9	0.011	0.23	(0.07	0.80)	0.22	(0.06	0.79)	-0.03	(-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	181	54.7	332	154	46.4	0.033	0.85	(0.73	0.99)	0.72	(0.53	0.97)	-0.08	(-0.16	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	56	16.9	332	76	22.9	0.054	1.35	(0.99	1.84)	1.46	(0.99	2.14)	0.06	(-0.00	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.8 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Vascular disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	43	13.0	332	37	11.1	0.466	0.86	(0.57	1.30)	0.84	(0.53	1.34)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.9 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Cardiac disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	24	7.3	332	23	6.9	0.871	0.96	(0.55	1.66)	0.95	(0.53	1.72)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.9 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	6	1.8	332	15	4.5	0.047	2.49	(0.98	6.35)	2.56	(0.98	6.69)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.9 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	4	1.2	0.104	0.40	(0.13	1.26)	0.39	(0.12	1.26)	-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.9 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	4	1.2	332	12	3.6	0.044	2.99	(0.97	9.18)	3.07	(0.98	9.61)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.9 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	46	13.9	332	49	14.8	0.752	1.06	(0.73	1.54)	1.07	(0.69	1.66)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.9 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	9	2.7	0.811	0.90	(0.37	2.18)	0.89	(0.36	2.23)	-0.00	(-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.9 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	14	4.2	332	9	2.7	0.285	0.64	(0.28	1.46)	0.63	(0.27	1.48)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.9 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	11	3.3	0.994	1.00	(0.44	2.27)	1.00	(0.43	2.33)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.9 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 primary SOC - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	93	28.1	332	65	19.6	0.010	0.70	(0.53	0.92)	0.62	(0.43	0.89)	-0.09	(-0.15	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Eye disorders
Dictionary-Derived Term: Cataract

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	5	1.5	0.190	0.50	(0.17	1.44)	0.49	(0.17	1.45)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal discomfort

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	5	1.5	332	10	3.0	0.194	1.99	(0.69	5.77)	2.02	(0.68	5.99)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal distension

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	12	3.6	0.247	1.71	(0.68	4.29)	1.74	(0.67	4.47)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	34	10.2	<.001	3.39	(1.70	6.75)	3.66	(1.78	7.54)	0.07	(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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain upper

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	33	9.9	<.001	4.70	(2.11	10.47)	5.11	(2.23	11.72)	0.08	(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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Constipation

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	32	9.7	332	26	7.8	0.403	0.81	(0.49	1.33)	0.79	(0.46	1.36)	-0.02	(-0.06	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	85	25.7	332	240	72.3	<.001	2.82	(2.32	3.42)	7.55	(5.35	10.65)	0.47	(0.40	0.53)

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than 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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Dyspepsia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	12	3.6	332	15	4.5	0.561	1.25	(0.59	2.62)	1.26	(0.58	2.73)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Gastrooesophageal reflux disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	9	2.7	332	17	5.1	0.111	1.88	(0.85	4.16)	1.93	(0.85	4.40)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	33	10.0	332	100	30.1	<.001	3.02	(2.10	4.34)	3.89	(2.53	5.98)	0.20	(0.14	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	16	4.8	332	64	19.3	<.001	3.99	(2.36	6.75)	4.70	(2.65	8.33)	0.14	(0.10	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Asthenia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	14	4.2	332	19	5.7	0.377	1.35	(0.69	2.65)	1.37	(0.68	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Chest pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	15	4.5	332	17	5.1	0.724	1.13	(0.57	2.22)	1.14	(0.56	2.32)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Disease progression

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	15	4.5	332	7	2.1	0.082	0.47	(0.19	1.13)	0.45	(0.18	1.13)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Fatigue

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	21	6.3	332	34	10.2	0.069	1.61	(0.96	2.72)	1.68	(0.96	2.97)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Malaise

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	4	1.2	332	10	3.0	0.106	2.49	(0.79	7.87)	2.54	(0.79	8.18)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Oedema peripheral

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	22	6.6	332	18	5.4	0.508	0.82	(0.45	1.49)	0.81	(0.42	1.53)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: General disorders and administration site conditions
Dictionary-Derived Term: Pyrexia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	19	5.7	332	17	5.1	0.725	0.89	(0.47	1.69)	0.89	(0.45	1.74)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Hepatic function abnormal

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	3	0.9	332	19	5.7	<.001	6.31	(1.89	21.13)	6.64	(1.94	22.65)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Bronchitis

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	64	19.3	332	48	14.5	0.094	0.75	(0.53	1.05)	0.71	(0.47	1.06)	-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Influenza

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	12	3.6	332	9	2.7	0.501	0.75	(0.32	1.75)	0.74	(0.31	1.78)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Nasopharyngitis

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	48	14.5	332	54	16.3	0.529	1.12	(0.78	1.60)	1.15	(0.75	1.75)	0.02	(-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Pneumonia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	30	9.1	332	36	10.8	0.444	1.20	(0.76	1.90)	1.22	(0.73	2.03)	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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	15	4.5	332	20	6.0	0.390	1.33	(0.69	2.55)	1.35	(0.68	2.69)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Sinusitis

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	10	3.0	0.995	1.00	(0.42	2.36)	1.00	(0.41	2.43)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Upper respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	25	7.6	332	26	7.8	0.893	1.04	(0.61	1.76)	1.04	(0.59	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Urinary tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	21	6.3	332	22	6.6	0.883	1.04	(0.59	1.86)	1.05	(0.56	1.94)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications
Dictionary-Derived Term: Contusion

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	5	1.5	0.190	0.50	(0.17	1.44)	0.49	(0.17	1.45)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications
Dictionary-Derived Term: Fall

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	13	3.9	332	12	3.6	0.832	0.92	(0.43	1.99)	0.92	(0.41	2.04)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	13	3.9	332	49	14.8	<.001	3.76	(2.08	6.79)	4.24	(2.25	7.97)	0.11	(0.06	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	13	3.9	332	43	13.0	<.001	3.30	(1.81	6.02)	3.64	(1.92	6.91)	0.09	(0.05	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	22	6.6	0.005	3.13	(1.36	7.23)	3.28	(1.38	7.80)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	18	5.4	332	49	14.8	<.001	2.71	(1.62	4.56)	3.01	(1.71	5.29)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	23	6.9	332	54	16.3	<.001	2.34	(1.47	3.72)	2.60	(1.56	4.35)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
Dictionary-Derived Term: Hyperglycaemia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	2	0.6	0.012	0.18	(0.04	0.81)	0.18	(0.04	0.80)	-0.03	(-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Arthralgia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	24	7.3	332	13	3.9	0.061	0.54	(0.28	1.04)	0.52	(0.26	1.04)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Back pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	27	8.2	332	28	8.4	0.897	1.03	(0.62	1.72)	1.04	(0.60	1.80)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Musculoskeletal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	4	1.2	332	12	3.6	0.044	2.99	(0.97	9.18)	3.07	(0.98	9.61)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Myalgia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	4	1.2	0.104	0.40	(0.13	1.26)	0.39	(0.12	1.26)	-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.
Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Musculoskeletal and connective tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Pain in extremity

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	7	2.1	0.457	0.70	(0.27	1.81)	0.69	(0.26	1.84)	-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
Dictionary-Derived Term: Dizziness

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	15	4.5	332	19	5.7	0.487	1.26	(0.65	2.44)	1.28	(0.64	2.56)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Nervous system disorders
Dictionary-Derived Term: Headache

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	27	8.2	332	37	11.1	0.193	1.37	(0.85	2.19)	1.41	(0.84	2.38)	0.03	(-0.02	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Psychiatric disorders
Dictionary-Derived Term: Depression

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	9	2.7	0.811	0.90	(0.37	2.18)	0.89	(0.36	2.23)	-0.00	(-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Psychiatric disorders
Dictionary-Derived Term: Insomnia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	18	5.4	332	18	5.4	0.993	1.00	(0.53	1.88)	1.00	(0.51	1.95)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Acute respiratory failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	16	4.8	0.057	2.28	(0.95	5.47)	2.34	(0.95	5.77)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Cough

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	51	15.4	332	40	12.0	0.209	0.78	(0.53	1.15)	0.75	(0.48	1.17)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Dyspnoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	57	17.2	332	52	15.7	0.588	0.91	(0.65	1.28)	0.89	(0.59	1.35)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Epistaxis

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	11	3.3	332	14	4.2	0.546	1.27	(0.58	2.75)	1.28	(0.57	2.86)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	56	16.9	332	28	8.4	0.001	0.50	(0.33	0.76)	0.45	(0.28	0.73)	-0.08	(-0.14	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Oropharyngeal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	8	2.4	332	10	3.0	0.637	1.25	(0.50	3.12)	1.25	(0.49	3.22)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Productive cough

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	10	3.0	0.465	1.42	(0.55	3.70)	1.44	(0.54	3.82)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Respiratory failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	11	3.3	0.830	1.10	(0.47	2.55)	1.10	(0.46	2.63)	0.00	(-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Pruritus

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	18	5.4	332	12	3.6	0.259	0.66	(0.33	1.36)	0.65	(0.31	1.38)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders
Dictionary-Derived Term: Rash

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	12	3.6	0.670	1.20	(0.52	2.73)	1.20	(0.51	2.83)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.10 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 - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Vascular disorders
Dictionary-Derived Term: Hypertension

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	15	4.5	332	16	4.8	0.861	1.06	(0.53	2.12)	1.07	(0.52	2.19)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.11 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 preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Infections and infestations
Dictionary-Derived Term: Pneumonia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	16	4.8	332	24	7.2	0.195	1.50	(0.81	2.76)	1.53	(0.80	2.94)	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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.11 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 preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Acute respiratory failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	7	2.1	332	16	4.8	0.057	2.28	(0.95	5.47)	2.34	(0.95	5.77)	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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.11 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 preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Dyspnoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	13	3.9	332	6	1.8	0.102	0.46	(0.18	1.20)	0.45	(0.17	1.20)	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.11 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 preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	45	13.6	332	19	5.7	<.001	0.42	(0.25	0.70)	0.39	(0.22	0.68)	-0.08	(-0.12	-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.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Table 37.1.2.11 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 preferred term - Treated Set Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Respiratory failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]								
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference		
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper
Overall summary																
All patients	331	10	3.0	332	11	3.3	0.830	1.10	(0.47	2.55)	1.10	(0.46	2.63)	0.00	(-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 last drug intake +28 days.

csap037\tlf\prop-saf.sas 22MAY2020

Anhang 4-G3: Weiter Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus der Studie INBUILD (1199.247)

Anhang 4-G3.1: Mortalität

Table 38.1.1.1.4 Time to death over 52 weeks by HRCT pattern - Treated Set
Overall population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.0865
UIP-like pattern only										
Placebo	206	16	7.8	190	92.2	0.9214				
Nintedanib	206	11	5.3	195	94.7	0.9465	0.68	0.32	1.47	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	1	0.8	124	99.2	0.9919				
Nintedanib	126	5	4.0	121	96.0	0.9603	5.03	0.59	43.02	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.4 Time to death over 52 weeks by gender - Treated Set
Overall population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4497
Male										
Placebo	177	11	6.2	166	93.8	0.9369				
Nintedanib	179	12	6.7	167	93.3	0.9328	1.12	0.50	2.55	
Female										
Placebo	154	6	3.9	148	96.1	0.9608				
Nintedanib	153	4	2.6	149	97.4	0.9739	0.63	0.18	2.23	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.4 Time to death over 52 weeks by age group - Treated Set
Overall population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8396
<65 years										
Placebo	121	6	5.0	115	95.0	0.9499				
Nintedanib	139	6	4.3	133	95.7	0.9568	0.87	0.28	2.69	
>=65 years										
Placebo	210	11	5.2	199	94.8	0.9470				
Nintedanib	193	10	5.2	183	94.8	0.9481	0.98	0.42	2.31	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.4 Time to death over 52 weeks by baseline FVC % predicted - Treated Set
Overall population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5953
<=70%										
Placebo	193	10	5.2	183	94.8	0.9476				
Nintedanib	196	11	5.6	185	94.4	0.9439	1.08	0.46	2.55	
>70%										
Placebo	138	7	5.1	131	94.9	0.9488				
Nintedanib	136	5	3.7	131	96.3	0.9632	0.74	0.24	2.34	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.4 Time to death over 52 weeks by underlying ILD diagnosis - Treated Set
Overall population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8457
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	2	2.2	87	97.8	0.9775				
Nintedanib	84	4	4.8	80	95.2	0.9524	2.14	0.39	11.69	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	6	9.8	55	90.2	0.8999				
Nintedanib	64	4	6.3	60	93.8	0.9375	0.65	0.18	2.32	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	1	2.0	49	98.0	0.9800				
Nintedanib	64	1	1.6	63	98.4	0.9844	0.80	0.05	12.79	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	5	5.7	83	94.3	0.9425				
Nintedanib	82	5	6.1	77	93.9	0.9389	1.08	0.31	3.74	
Other ILDs										
Placebo	43	3	7.0	40	93.0	0.9290				
Nintedanib	38	2	5.3	36	94.7	0.9474	0.68	0.11	4.10	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.5 Time to death over 52 weeks by region - Treated set
Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9735
Asia										
Placebo	76	3	3.9	73	96.1	0.9603				
Nintedanib	79	2	2.5	77	97.5	0.9747	0.68	0.11	4.06	
Europe										
Placebo	147	10	6.8	137	93.2	0.9312				
Nintedanib	154	10	6.5	144	93.5	0.9350	0.89	0.37	2.13	
Canada and United States										
Placebo	69	3	4.3	66	95.7	0.9565				
Nintedanib	67	3	4.5	64	95.5	0.9552	1.08	0.22	5.38	
Rest of World										
Placebo	39	1	2.6	38	97.4	0.9737				
Nintedanib	32	1	3.1	31	96.9	0.9688	1.16	0.07	18.60	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.5 Time to death over 52 weeks by bodyweight - Treated set
Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4356
<=65 kg										
Placebo	89	5	5.6	84	94.4	0.9429				
Nintedanib	91	3	3.3	88	96.7	0.9670	0.57	0.14	2.39	
>65 kg										
Placebo	242	12	5.0	230	95.0	0.9500				
Nintedanib	241	13	5.4	228	94.6	0.9460	1.10	0.50	2.41	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.5 Time to death over 52 weeks by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set
Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9886
Yes										
Placebo	21	0	0.0	21	100.0	1.0000				
Nintedanib	18	1	5.6	17	94.4	0.9444	NC	-	-	
No										
Placebo	310	17	5.5	293	94.5	0.9445				
Nintedanib	314	15	4.8	299	95.2	0.9522	0.87	0.43	1.73	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.5 Time to death over 52 weeks by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set
Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.7726
Yes										
Placebo	28	1	3.6	27	96.4	0.9643				
Nintedanib	21	1	4.8	20	95.2	0.9524	1.39	0.09	22.30	
No										
Placebo	303	16	5.3	287	94.7	0.9466				
Nintedanib	311	15	4.8	296	95.2	0.9517	0.91	0.45	1.83	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.5 Time to death over 52 weeks by Methotrexate use - Treated set
Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9860
Yes										
Placebo	13	0	0.0	13	100.0	1.0000				
Nintedanib	6	1	16.7	5	83.3	0.8333	NC	-	-	
No										
Placebo	318	17	5.3	301	94.7	0.9459				
Nintedanib	326	15	4.6	311	95.4	0.9539	0.86	0.43	1.72	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.1.6 Time to death due to respiratory cause over 52 weeks by HRCT pattern - Treated Set
Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.3786
UIP-like pattern only										
Placebo	206	11	5.3	195	94.7	0.9450				
Nintedanib	206	7	3.4	199	96.6	0.9656	0.63	0.24	1.63	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	1	0.8	124	99.2	0.9919				
Nintedanib	126	2	1.6	124	98.4	0.9840	2.02	0.18	22.23	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.6 Time to death due to respiratory cause over 52 weeks by gender - Treated Set
Overall Population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5065
Male										
Placebo	177	8	4.5	169	95.5	0.9537				
Nintedanib	179	7	3.9	172	96.1	0.9604	0.91	0.33	2.51	
Female										
Placebo	154	4	2.6	150	97.4	0.9735				
Nintedanib	153	2	1.3	151	98.7	0.9868	0.46	0.08	2.53	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.6 Time to death due to respiratory cause over 52 weeks by age group - Treated Set
Overall Population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.1293
<65 years										
Placebo	121	6	5.0	115	95.0	0.9499				
Nintedanib	139	2	1.4	137	98.6	0.9855	0.28	0.06	1.41	
>=65 years										
Placebo	210	6	2.9	204	97.1	0.9706				
Nintedanib	193	7	3.6	186	96.4	0.9634	1.26	0.42	3.74	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.6 Time to death due to respiratory cause over 52 weeks by FVC % predicted - Treated Set
Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.6127
<=70%										
Placebo	193	8	4.1	185	95.9	0.9576				
Nintedanib	196	7	3.6	189	96.4	0.9641	0.85	0.31	2.36	
>70%										
Placebo	138	4	2.9	134	97.1	0.9705				
Nintedanib	136	2	1.5	134	98.5	0.9851	0.52	0.10	2.83	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.6 Time to death due to respiratory cause over 52 weeks by underlying clinical ILD diagnosis - Treated Set
Overall Population

Underlying ILD Diagnosis/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8691
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	1	1.1	88	98.9	0.9886				
Nintedanib	84	2	2.4	82	97.6	0.9760	2.17	0.20	23.91	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	4	6.6	57	93.4	0.9327				
Nintedanib	64	2	3.1	62	96.9	0.9685	0.50	0.09	2.74	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	1	2.0	49	98.0	0.9800				
Nintedanib	64	0	0.0	64	100.0	1.0000	NC	-	-	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	4	4.5	84	95.5	0.9536				
Nintedanib	82	4	4.9	78	95.1	0.9505	1.08	0.27	4.33	
Other ILDs										
Placebo	43	2	4.7	41	95.3	0.9512				
Nintedanib	38	1	2.6	37	97.4	0.9737	0.49	0.04	5.35	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.7 Time to death due to respiratory cause over 52 weeks by region - Treated Set
Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9843
Asia										
Placebo	76	3	3.9	73	96.1	0.9603				
Nintedanib	79	2	2.5	77	97.5	0.9747	0.68	0.11	4.06	
Europe										
Placebo	147	6	4.1	141	95.9	0.9578				
Nintedanib	154	6	3.9	148	96.1	0.9605	0.89	0.29	2.76	
Canada and United States										
Placebo	69	2	2.9	67	97.1	0.9706				
Nintedanib	67	1	1.5	66	98.5	0.9848	0.53	0.05	5.90	
Rest of World										
Placebo	39	1	2.6	38	97.4	0.9737				
Nintedanib	32	0	0.0	32	100.0	1.0000	NC	-	-	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.7 Time to death due to respiratory cause over 52 weeks by bodyweight - Treated Set
Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.6518
<=65 kg										
Placebo	89	5	5.6	84	94.4	0.9429				
Nintedanib	91	3	3.3	88	96.7	0.9670	0.57	0.14	2.39	
>65 kg										
Placebo	242	7	2.9	235	97.1	0.9704				
Nintedanib	241	6	2.5	235	97.5	0.9748	0.87	0.29	2.59	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.7 Time to death due to respiratory cause over 52 weeks by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set
Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9904
Yes										
Placebo	21	0	0.0	21	100.0	1.0000				
Nintedanib	18	1	5.6	17	94.4	0.9444	NC	-	-	
No										
Placebo	310	12	3.9	298	96.1	0.9604				
Nintedanib	314	8	2.5	306	97.5	0.9743	0.65	0.27	1.60	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.7 Time to death due to respiratory cause over 52 weeks by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set
Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.6462
Yes										
Placebo	28	1	3.6	27	96.4	0.9643				
Nintedanib	21	1	4.8	20	95.2	0.9524	1.39	0.09	22.30	
No										
Placebo	303	11	3.6	292	96.4	0.9629				
Nintedanib	311	8	2.6	303	97.4	0.9740	0.70	0.28	1.74	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.7 Time to death due to respiratory cause over 52 weeks by Methotrexate use - Treated Set
Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9896
Yes										
Placebo	13	0	0.0	13	100.0	1.0000				
Nintedanib	6	1	16.7	5	83.3	0.8333	NC	-	-	
No										
Placebo	318	12	3.8	306	96.2	0.9614				
Nintedanib	326	8	2.5	318	97.5	0.9752	0.65	0.26	1.58	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.3 Annual rate of decline in FVC (mL/yr) over 52 weeks by region - Treated Set
Overall population

Region/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.7110
Asia										
Placebo	76	-218.36	31.53	-280.30	-156.42					
Nintedanib	79	-115.72	30.41	-175.45	-55.99	102.64	43.74	16.71	188.57	
Europe										
Placebo	147	-189.98	22.11	-233.41	-146.55					
Nintedanib	154	-70.64	22.25	-114.35	-26.93	119.34	31.28	57.90	180.79	
Canada and United States										
Placebo	69	-162.63	32.83	-227.12	-98.14					
Nintedanib	67	-95.35	34.65	-163.41	-27.28	67.28	47.76	-26.53	161.09	
Rest of World										
Placebo	39	-165.92	43.34	-251.05	-80.78					
Nintedanib	32	-11.89	48.28	-106.74	82.96	154.03	64.89	26.55	281.50	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping
(See TSAP Section 7.4.3.)
The Number Analysed includes one patient (Nintedanib) with only a baseline and no post-baseline FVC value.

csap038\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by bodyweight - Treated set
Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.4983
<=65 kg										
Placebo	89	-184.79	29.88	-243.49	-126.09					
Nintedanib	91	-101.81	29.87	-160.48	-43.14	82.98	41.38	1.71	164.26	
>65 kg										
Placebo	242	-188.84	17.43	-223.08	-154.60					
Nintedanib	241	-73.22	17.77	-108.13	-38.32	115.62	24.65	67.19	164.04	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping
(See TSAP Section 7.4.3.)
The Number Analysed includes one patient (Nintedanib) with only a baseline and no post-baseline FVC value.

csap038\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set
Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.9439
Yes										
Placebo	21	-202.61	58.13	-316.80	-88.43					
Nintedanib	18	-101.89	65.92	-231.36	27.58	100.73	87.71	-71.57	273.02	
No										
Placebo	310	-186.76	15.38	-216.97	-156.55					
Nintedanib	314	-79.67	15.50	-110.12	-49.21	107.09	21.84	64.19	149.99	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping
(See TSAP Section 7.4.3.)
The Number Analysed includes one patient (Nintedanib) with only a baseline and no post-baseline FVC value.

csap038\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set
Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.9637
Yes										
Placebo	28	-211.40	50.36	-310.31	-112.48					
Nintedanib	21	-108.59	60.80	-228.03	10.85	102.81	78.89	-52.16	257.77	
No										
Placebo	303	-185.54	15.56	-216.10	-154.99					
Nintedanib	311	-79.01	15.58	-109.61	-48.42	106.53	22.01	63.29	149.78	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping
(See TSAP Section 7.4.3.)
The Number Analysed includes one patient (Nintedanib) with only a baseline and no post-baseline FVC value.

csap038\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by Methotrexate use - Treated set
Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.6791
Yes										
Placebo	13	-187.51	74.79	-334.43	-40.60					
Nintedanib	6	-135.22	109.98	-351.26	80.82	52.29	132.87	-208.70	313.28	
No										
Placebo	318	-187.81	15.17	-217.61	-158.01					
Nintedanib	326	-79.80	15.24	-109.73	-49.87	108.01	21.51	65.76	150.26	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping
(See TSAP Section 7.4.3.)
The Number Analysed includes one patient (Nintedanib) with only a baseline and no post-baseline FVC value.

csap038\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 17JUN2020

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 15.2.5.1.1: 1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by gender - Treated Set
Overall population

Gender/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.0553
Male										
Placebo	177	-234.08	21.60	-276.52	-191.65					
Nintedanib	179	-88.88	21.64	-131.40	-46.37	145.20	28.88	88.47	201.93	
Female										
Placebo	154	-136.81	22.75	-181.51	-92.12					
Nintedanib	153	-72.60	23.23	-118.24	-26.97	64.21	30.72	3.87	124.55	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping
(See TSAP Section 7.4.3.)
The analysis includes one patient (with other HRCT fibrotic patterns, female, Nintedanib) with only a baseline and no post-baseline FVC value.

tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 26JUN2019

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 15.2.5.2.1: 1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by age group - Treated Set
Overall population

Age group/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.5123
<65 years										
Placebo	121	-145.79	24.31	-193.55	-98.03					
Nintedanib	139	-58.92	22.76	-103.64	-14.20	86.87	33.26	21.53	152.21	
>=65 years										
Placebo	210	-212.58	18.68	-249.28	-175.88					
Nintedanib	193	-97.45	19.97	-136.67	-58.23	115.13	27.35	61.41	168.84	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping
(See TSAP Section 7.4.3.)
The analysis includes one patient (with other HRCT fibrotic patterns, <65 years, Nintedanib) with only a baseline and no post-baseline FVC value.

tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 26JUN2019

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 15.2.1.2.4.1: 1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by HRCT pattern - Treated Set
Overall population

HRCT pattern/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.2268
UIP-like pattern only										
Placebo	206	-209.20	19.14	-246.80	-171.61					
Nintedanib	206	-81.45	19.38	-119.51	-43.39	127.76	27.21	74.30	181.21	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	-155.37	23.55	-201.63	-109.11					
Nintedanib	126	-79.93	23.95	-126.98	-32.88	75.44	33.58	9.47	141.41	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction.
Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping
(See TSAP Section 7.4.3.)
The analysis includes one patient (with other HRCT fibrotic patterns, Nintedanib) with only a baseline and no post-baseline FVC value.

tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 26JUN2019

Table 10.3.4.1.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by baseline FVC % predicted - Treated Set
Overall population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.3695
<=70%										
Placebo	193	-207.05	20.23	-246.79	-167.31					
Nintedanib	196	-115.37	20.46	-155.56	-75.18	91.68	27.65	37.36	145.99	
>70%										
Placebo	138	-161.27	23.96	-208.34	-114.19					
Nintedanib	136	-31.29	24.81	-80.02	17.44	129.98	32.45	66.22	193.73	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction.
Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping
(See TSAP Section 7.4.3.)
The analysis includes one patient (with other HRCT fibrotic patterns, baseline FVC % predicted <=70%, Nintedanib) with only a baseline and no post-baseline FVC value.

tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 26JUN2019

Table 10.3.5.1.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over 52 weeks by underlying ILD diagnosis in groups
Treated Set - Overall population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number analysed	Rate of decline over 52 weeks: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.4139
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	-177.54	28.42	-233.36	-121.73					
Nintedanib	84	-104.42	30.31	-163.96	-44.88	73.12	41.59	-8.57	154.81	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	-192.97	35.03	-261.78	-124.16					
Nintedanib	64	-51.36	33.77	-117.70	14.98	141.61	48.65	46.04	237.17	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	-194.20	37.74	-268.34	-120.06					
Nintedanib	64	-125.86	33.97	-192.60	-59.12	68.33	50.78	-31.43	168.10	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	-178.47	28.89	-235.21	-121.72					
Nintedanib	82	-74.45	30.76	-134.88	-14.01	104.02	42.20	21.11	186.92	
Other ILDs										
Placebo	43	-214.79	41.86	-297.01	-132.58					
Nintedanib	38	-17.66	44.41	-104.90	69.58	197.13	60.87	77.57	316.70	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction.
Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping
(See TSAP Section 7.4.3.)
The analysis includes one patient (with other HRCT fibrotic patterns, autoimmune ILDs, Nintedanib) with only a baseline and no post-baseline FVC value.

tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 26JUN2019

Table 38.1.1.1.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (worst case analysis) by HRCT pattern - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
HRCT Pattern																	0.5088
UIP-like pattern only	206	118	57.3	206	90	43.7	0.0058	0.76	(0.63	0.93)	0.58	(0.39	0.85)	-0.14	(-0.23	-0.04)	
Other fibrotic patterns	125	64	51.2	126	54	42.9	0.1855	0.84	(0.64	1.09)	0.72	(0.43	1.18)	-0.08	(-0.21	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, 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (worst case analysis) by gender - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Gender																	0.2633
Male	177	101	57.1	179	74	41.3	0.0030	0.72	(0.58	0.90)	0.53	(0.35	0.81)	-0.16	(-0.26	-0.05)	
Female	154	81	52.6	153	70	45.8	0.2303	0.87	(0.69	1.09)	0.76	(0.48	1.19)	-0.07	(-0.18	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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (worst case analysis) by age group - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Age group																	0.3757
<65 years	121	59	48.8	139	47	33.8	0.0144	0.69	(0.52	0.93)	0.54	(0.32	0.88)	-0.15	(-0.27	-0.03)	
>=65 years	210	123	58.6	193	97	50.3	0.0941	0.86	(0.72	1.03)	0.71	(0.48	1.06)	-0.08	(-0.18	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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (worst case analysis) by FVC % predicted - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Baseline FVC % predictedp																	0.9125
<=70%	193	109	56.5	196	87	44.4	0.0171	0.79	(0.64	0.96)	0.62	(0.41	0.92)	-0.12	(-0.22	-0.02)	
>70%	138	73	52.9	136	57	41.9	0.0686	0.79	(0.62	1.02)	0.64	(0.40	1.03)	-0.11	(-0.23	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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (worst case analysis) by underlying clinical ILD diagnosis - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Underlying clinical ILD diagnosis																	0.2019
Hypersensitivity pneumonitis	89	44	49.4	84	36	42.9	0.3856	0.87	(0.63	1.20)	0.77	(0.42	1.39)	-0.07	(-0.21	0.08)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	32	52.5	64	27	42.2	0.2502	0.80	(0.55	1.17)	0.67	(0.33	1.35)	-0.10	(-0.28	0.07)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	25	50.0	64	32	50.0	1.0000	1.00	(0.69	1.45)	1.00	(0.48	2.10)	0.00	(-0.18	0.18)	
Autoimmune ILDs	88	51	58.0	82	35	42.7	0.0466	0.74	(0.54	1.00)	0.54	(0.29	0.99)	-0.15	(-0.30	-0.00)	
Other ILDs	43	30	69.8	38	14	36.8	0.0030	0.53	(0.33	0.84)	0.25	(0.10	0.62)	-0.33	(-0.54	-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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (worst case analysis) by region - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Region																	0.3993
Asia	76	41	53.9	79	33	41.8	0.1292	0.77	(0.55	1.08)	0.62	(0.33	1.16)	-0.12	(-0.28	0.03)	
Europe	147	85	57.8	154	63	40.9	0.0033	0.71	(0.56	0.89)	0.50	(0.31	0.79)	-0.17	(-0.28	-0.06)	
Canada and United States	69	35	50.7	67	34	50.7	0.9980	1.00	(0.72	1.39)	1.02	(0.52	2.00)	0.00	(-0.17	0.17)	
Rest of World	39	21	53.8	32	14	43.8	0.3972	0.81	(0.50	1.32)	0.67	(0.26	1.72)	-0.10	(-0.33	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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.3 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (worst case analysis) by bodyweight - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Baseline bodyweight																	0.5505
<=65 kg	89	51	57.3	91	45	49.5	0.2910	0.86	(0.66	1.14)	0.73	(0.40	1.31)	-0.08	(-0.22	0.07)	
>65 kg	242	131	54.1	241	99	41.1	0.0041	0.76	(0.63	0.92)	0.59	(0.41	0.85)	-0.13	(-0.22	-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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.3 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (worst case analysis) by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARDs with known hepatotoxic effects at baseline																	0.6673
Yes	21	12	57.1	18	7	38.9	0.2556	0.68	(0.34	1.35)	0.48	(0.13	1.70)	-0.18	(-0.49	0.13)	
No	310	170	54.8	314	137	43.6	0.0051	0.80	(0.68	0.93)	0.64	(0.46	0.87)	-0.11	(-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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.3 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (worst case analysis) by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARDs with known gastrointestinal effects at baseline																	0.5937
Yes	28	16	57.1	21	8	38.1	0.1869	0.67	(0.35	1.25)	0.46	(0.14	1.45)	-0.19	(-0.47	0.09)	
No	303	166	54.8	311	136	43.7	0.0062	0.80	(0.68	0.94)	0.64	(0.47	0.88)	-0.11	(-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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.3 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (worst case analysis) by Methotrexate use - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Methotrexate use at baseline																	0.7002
Yes	13	7	53.8	6	2	33.3	0.4052	0.62	(0.18	2.14)	0.42	(0.05	3.01)	-0.21	(-0.67	0.26)	
No	318	175	55.0	326	142	43.6	0.0036	0.79	(0.68	0.93)	0.63	(0.46	0.86)	-0.11	(-0.19	-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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.1.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (worst case analysis) by HRCT pattern - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
HRCT Pattern																	0.4636
UIP-like pattern only	206	85	41.3	206	63	30.6	0.0239	0.74	(0.57	0.96)	0.63	(0.42	0.94)	-0.11	(-0.20	-0.01)	
Other fibrotic patterns	125	36	28.8	126	31	24.6	0.4523	0.85	(0.57	1.29)	0.81	(0.46	1.42)	-0.04	(-0.15	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, 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (worst case analysis) by gender - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Gender																	0.4820
Male	177	70	39.5	179	51	28.5	0.0277	0.72	(0.54	0.97)	0.61	(0.39	0.96)	-0.11	(-0.21	-0.01)	
Female	154	51	33.1	153	43	28.1	0.3407	0.85	(0.60	1.19)	0.78	(0.48	1.27)	-0.05	(-0.15	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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (worst case analysis) by age group - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Age group																	0.5881
<65 years	121	31	25.6	139	30	21.6	0.4435	0.84	(0.54	1.31)	0.80	(0.45	1.42)	-0.04	(-0.14	0.06)	
>=65 years	210	90	42.9	193	64	33.2	0.0454	0.77	(0.60	1.00)	0.66	(0.44	0.99)	-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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (worst case analysis) by FVC % predicted - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Baseline FVC % predictedp																	0.3074
<=70%	193	73	37.8	196	52	26.5	0.0171	0.70	(0.52	0.94)	0.59	(0.38	0.91)	-0.11	(-0.21	-0.02)	
>70%	138	48	34.8	136	42	30.9	0.4919	0.89	(0.63	1.25)	0.84	(0.50	1.39)	-0.04	(-0.15	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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (worst case analysis) by underlying clinical ILD diagnosis - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Underlying clinical ILD diagnosis																	0.9675
Hypersensitivity pneumonitis	89	28	31.5	84	23	27.4	0.5564	0.87	(0.55	1.38)	0.81	(0.42	1.57)	-0.04	(-0.18	0.09)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	21	34.4	64	16	25.0	0.2485	0.73	(0.42	1.26)	0.65	(0.30	1.41)	-0.09	(-0.25	0.07)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	19	38.0	64	20	31.3	0.4510	0.82	(0.50	1.37)	0.74	(0.34	1.63)	-0.07	(-0.24	0.11)	
Autoimmune ILDs	88	37	42.0	82	25	30.5	0.1177	0.73	(0.48	1.09)	0.60	(0.32	1.13)	-0.12	(-0.26	0.03)	
Other ILDs	43	16	37.2	38	10	26.3	0.2946	0.71	(0.37	1.37)	0.59	(0.22	1.53)	-0.11	(-0.31	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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (worst case analysis) by region - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Region																	0.4888
Asia	76	30	39.5	79	18	22.8	0.0247	0.58	(0.35	0.94)	0.46	(0.23	0.92)	-0.17	(-0.31	-0.02)	
Europe	147	50	34.0	154	44	28.6	0.3085	0.84	(0.60	1.18)	0.75	(0.46	1.22)	-0.05	(-0.16	0.05)	
Canada and United States	69	26	37.7	67	24	35.8	0.8220	0.95	(0.61	1.48)	0.96	(0.47	1.94)	-0.02	(-0.18	0.14)	
Rest of World	39	15	38.5	32	8	25.0	0.2278	0.65	(0.32	1.33)	0.55	(0.19	1.51)	-0.13	(-0.35	0.08)	

[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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (worst case analysis) by bodyweight - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Baseline bodyweight																	0.7864
<=65 kg	89	39	43.8	91	33	36.3	0.3008	0.83	(0.58	1.19)	0.73	(0.40	1.33)	-0.08	(-0.22	0.07)	
>65 kg	242	82	33.9	241	61	25.3	0.0391	0.75	(0.56	0.99)	0.66	(0.44	0.98)	-0.09	(-0.17	-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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (worst case analysis) by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARDs with known hepatotoxic effects at baseline																	0.5178
Yes	21	11	52.4	18	6	33.3	0.2317	0.64	(0.29	1.37)	0.45	(0.12	1.64)	-0.19	(-0.50	0.11)	
No	310	110	35.5	314	88	28.0	0.0453	0.79	(0.63	1.00)	0.71	(0.50	0.99)	-0.07	(-0.15	-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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (worst case analysis) by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARDs with known gastrointestinal effects at baseline																	0.5773
Yes	28	14	50.0	21	7	33.3	0.2433	0.67	(0.33	1.35)	0.50	(0.15	1.59)	-0.17	(-0.44	0.11)	
No	303	107	35.3	311	87	28.0	0.0505	0.79	(0.63	1.00)	0.71	(0.50	1.00)	-0.07	(-0.15	-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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (worst case analysis) by Methotrexate use - Treated set Overall Population

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Methotrexate use at baseline																	0.2346
Yes	13	7	53.8	6	1	16.7	0.1271	0.31	(0.05	1.99)	0.16	(0.01	1.41)	-0.37	(-0.77	0.03)	
No	318	114	35.8	326	93	28.5	0.0467	0.80	(0.63	1.00)	0.71	(0.51	1.00)	-0.07	(-0.15	-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, HRCT pattern 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).

csap038\tlf\prop-eff.sas 17JUN2020

Table 18.1.1.1.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (based on multiple imputation approach) by HRCT pattern - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
HRCT Pattern									0.5714
UIP-like pattern only	206	206	0.64	(0.49	0.84)	0.48	(0.31	0.74)	
Other fibrotic patterns	125	126	0.72	(0.52	1.00)	0.58	(0.34	1.00)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.2.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (based on multiple imputation approach) by gender - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Gender									0.2857
Male	177	179	0.60	(0.45	0.81)	0.43	(0.27	0.69)	
Female	154	153	0.75	(0.56	1.01)	0.63	(0.38	1.03)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.3.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (based on multiple imputation approach) by age group - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Age group									0.6308
<65 years	121	139	0.60	(0.41	0.88)	0.47	(0.27	0.82)	
>=65 years	210	193	0.72	(0.56	0.92)	0.56	(0.36	0.86)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.4.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (based on multiple imputation approach) by FVC % predicted - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Baseline FVC % predicted									0.8211
<=70%	193	196	0.68	(0.52	0.89)	0.53	(0.34	0.83)	
>70%	138	136	0.65	(0.47	0.90)	0.49	(0.29	0.83)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.5.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (based on multiple imputation approach) by underlying clinical ILD diagnosis - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Underlying clinical ILD diagnosis									0.4293
Hypersensitivity pneumonitis	89	84	0.76	(0.49	1.17)	0.64	(0.32	1.27)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	64	0.70	(0.44	1.11)	0.55	(0.26	1.18)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	64	0.84	(0.54	1.33)	0.75	(0.34	1.65)	
Autoimmune ILDs	88	82	0.59	(0.39	0.90)	0.42	(0.21	0.83)	
Other ILDs	43	38	0.41	(0.20	0.82)	0.23	(0.08	0.67)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
The p-value is derived from heterogeneity test of meta-analysis for odds ratios estimated for the subgroups.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.6.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (based on multiple imputation approach) by region - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Region									0.7014
Asia	76	79	0.75	(0.51	1.11)	0.61	(0.31	1.20)	
Europe	147	154	0.59	(0.43	0.81)	0.42	(0.25	0.69)	
Canada and United States	69	67	0.78	(0.47	1.31)	0.69	(0.31	1.52)	
Rest of World	39	32	0.63	(0.33	1.23)	0.48	(0.17	1.38)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
The p-value is derived from heterogeneity test of meta-analysis for odds ratios estimated for the subgroups.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.7.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (based on multiple imputation approach) by bodyweight - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Baseline bodyweight									0.4106
<=65 kg	89	91	0.78	(0.53	1.13)	0.65	(0.34	1.25)	
>65 kg	242	241	0.63	(0.49	0.81)	0.47	(0.31	0.70)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.8.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (based on multiple imputation approach) by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
DMARDs with known hepatotoxic effects at baseline									0.6752
Yes	21	18	0.54	(0.21	1.41)	0.38	(0.09	1.66)	
No	310	314	0.68	(0.55	0.84)	0.52	(0.37	0.75)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.9.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (based on multiple imputation approach) by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
DMARDs with known gastrointestinal effects at baseline									0.7002
Yes	28	21	0.57	(0.25	1.32)	0.40	(0.11	1.48)	
No	303	311	0.68	(0.55	0.84)	0.52	(0.37	0.75)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.10.2 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 5% at week 52 (based on multiple imputation approach) by Methotrexate use - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Methotrexate use at baseline									0.9837
Yes	13	6	0.64	(0.14	2.83)	0.50	(0.05	5.07)	
No	318	326	0.67	(0.54	0.83)	0.51	(0.36	0.73)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.1.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (based on multiple imputation approach) by HRCT pattern - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
HRCT Pattern									0.6595
UIP-like pattern only	206	206	0.47	(0.30	0.75)	0.39	(0.22	0.68)	
Other fibrotic patterns	125	126	0.53	(0.28	1.01)	0.48	(0.22	1.03)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.2.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (based on multiple imputation approach) by gender - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Gender									0.5108
Male	177	179	0.43	(0.25	0.75)	0.35	(0.18	0.68)	
Female	154	153	0.54	(0.32	0.93)	0.48	(0.25	0.93)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.3.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (based on multiple imputation approach) by age group - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Age group									0.3514
<65 years	121	139	0.61	(0.29	1.29)	0.58	(0.25	1.37)	
>=65 years	210	193	0.46	(0.29	0.72)	0.36	(0.21	0.63)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.4.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (based on multiple imputation approach) by FVC % predicted - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Baseline FVC % predicted									0.2775
<=70%	193	196	0.38	(0.22	0.68)	0.32	(0.16	0.63)	
>70%	138	136	0.62	(0.37	1.03)	0.54	(0.28	1.02)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.5.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (based on multiple imputation approach) by underlying clinical ILD diagnosis - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Underlying clinical ILD diagnosis									0.9827
Hypersensitivity pneumonitis	89	84	0.54	(0.22	1.30)	0.47	(0.17	1.30)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	64	0.45	(0.18	1.08)	0.38	(0.13	1.10)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	64	0.55	(0.27	1.13)	0.46	(0.18	1.19)	
Autoimmune ILDs	88	82	0.41	(0.20	0.85)	0.33	(0.14	0.81)	
Other ILDs	43	38	0.38	(0.09	1.62)	0.33	(0.06	1.78)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
The p-value is derived from heterogeneity test of meta-analysis for odds ratios estimated for the subgroups.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.6.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (based on multiple imputation approach) by region - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Region									0.8113
Asia	76	79	0.46	(0.23	0.93)	0.38	(0.16	0.92)	
Europe	147	154	0.57	(0.33	1.00)	0.49	(0.25	0.96)	
Canada and United States	69	67	0.46	(0.18	1.17)	0.40	(0.13	1.21)	
Rest of World	39	32	0.26	(0.06	1.04)	0.21	(0.04	1.07)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
The p-value is derived from heterogeneity test of meta-analysis for odds ratios estimated for the subgroups.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.7.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (based on multiple imputation approach) by bodyweight - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Baseline bodyweight									0.5153
<=65 kg	89	91	0.58	(0.32	1.08)	0.50	(0.23	1.10)	
>65 kg	242	241	0.43	(0.27	0.70)	0.36	(0.21	0.64)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.8.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (based on multiple imputation approach) by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
DMARDs with known hepatotoxic effects at baseline									0.6724
Yes	21	18	0.40	(0.11	1.47)	0.29	(0.05	1.62)	
No	310	314	0.49	(0.33	0.74)	0.42	(0.26	0.68)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.9.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (based on multiple imputation approach) by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
DMARDs with known gastrointestinal effects at baseline									0.9145
Yes	28	21	0.51	(0.17	1.49)	0.38	(0.09	1.67)	
No	303	311	0.49	(0.32	0.73)	0.42	(0.26	0.68)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 18.1.1.10.1 Proportion of patients with an absolute decline since baseline in FVC [% predicted] greater than 10% at week 52 (based on multiple imputation approach) by Methotrexate use - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Methotrexate use at baseline									NC
Yes	13	6	NC	NC	NC	NC	NC	NC	
No	318	326	0.50	(0.34	0.73)	NC	NC	NC	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).
NC: Risk ratios were not calculable due to zero count of events in several imputations.
Odds ratios were not calculable since the validity of the model fit was questionable in several imputations.

csap128\tlf\prop-eff.sas 05JUN2020

Table 79.1.1.1.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over 52 weeks
by HRCT pattern - Treated Set Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.7225
UIP-like pattern only										
Placebo	206	140	68.0	66	32.0	0.3063				
Nintedanib	206	106	51.5	100	48.5	0.4799	0.66	0.51	0.85	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	82	65.6	43	34.4	0.3407				
Nintedanib	126	64	50.8	62	49.2	0.4903	0.72	0.52	1.00	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.2.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over 52 weeks
by gender - Treated Set Overall Population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8239
Male										
Placebo	177	116	65.5	61	34.5	0.3361				
Nintedanib	179	89	49.7	90	50.3	0.4962	0.69	0.52	0.90	
Female										
Placebo	154	106	68.8	48	31.2	0.3010				
Nintedanib	153	81	52.9	72	47.1	0.4696	0.68	0.51	0.91	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.3.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over 52 weeks
by age group - Treated Set Overall Population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.0599
<65 years										
Placebo	121	70	57.9	51	42.1	0.4167				
Nintedanib	139	71	51.1	68	48.9	0.4864	0.88	0.63	1.23	
>=65 years										
Placebo	210	152	72.4	58	27.6	0.2625				
Nintedanib	193	99	51.3	94	48.7	0.4822	0.59	0.46	0.76	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.4.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over 52 weeks
by FVC % predicted - Treated Set Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.1431
<=70%										
Placebo	193	125	64.8	68	35.2	0.3455				
Nintedanib	196	105	53.6	91	46.4	0.4632	0.77	0.59	1.00	
>70%										
Placebo	138	97	70.3	41	29.7	0.2832				
Nintedanib	136	65	47.8	71	52.2	0.5151	0.58	0.42	0.80	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.5.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over 52 weeks by underlying ILD diagnosis - Treated Set Overall Population

Underlying ILD Diagnosis/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8561
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	59	66.3	30	33.7	0.3294				
Nintedanib	84	40	47.6	44	52.4	0.5235	0.66	0.44	0.98	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	45	73.8	16	26.2	0.2588				
Nintedanib	64	34	53.1	30	46.9	0.4661	0.59	0.38	0.92	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	35	70.0	15	30.0	0.3000				
Nintedanib	64	34	53.1	30	46.9	0.4624	0.61	0.38	0.99	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	56	63.6	32	36.4	0.3534				
Nintedanib	82	43	52.4	39	47.6	0.4693	0.82	0.55	1.22	
Other ILDs										
Placebo	43	27	62.8	16	37.2	0.3345				
Nintedanib	38	19	50.0	19	50.0	0.4926	0.69	0.38	1.25	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.6.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over 52 weeks
by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.6851
Asia										
Placebo	76	50	65.8	26	34.2	0.3368				
Nintedanib	79	46	58.2	33	41.8	0.4177	0.76	0.51	1.14	
Europe										
Placebo	147	95	64.6	52	35.4	0.3412				
Nintedanib	154	77	50.0	77	50.0	0.4933	0.71	0.53	0.96	
Canada and United States										
Placebo	69	49	71.0	20	29.0	0.2811				
Nintedanib	67	31	46.3	36	53.7	0.5354	0.54	0.34	0.85	
Rest of World										
Placebo	39	28	71.8	11	28.2	0.2707				
Nintedanib	32	16	50.0	16	50.0	0.5000	0.61	0.33	1.14	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.7.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over 52 weeks
by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure: Number Failed	Failure: %	Censored: Number Censored	Censored: %	Probability of survival	Comparison vs Placebo: Hazard ratio [2]	95% confidence interval: Lower	95% confidence interval: Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.2230
<=65 kg										
Placebo	89	55	61.8	34	38.2	0.3719				
Nintedanib	91	51	56.0	40	44.0	0.4396	0.83	0.57	1.22	
>65 kg										
Placebo	242	167	69.0	75	31.0	0.3012				
Nintedanib	241	119	49.4	122	50.6	0.5009	0.63	0.49	0.79	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.8.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over 52 weeks
by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8730
Yes										
Placebo	21	14	66.7	7	33.3	0.3333				
Nintedanib	18	9	50.0	9	50.0	0.5000	0.62	0.27	1.43	
No										
Placebo	310	208	67.1	102	32.9	0.3183				
Nintedanib	314	161	51.3	153	48.7	0.4835	0.68	0.56	0.84	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.9.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over 52 weeks
by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8066
Yes										
Placebo	28	17	60.7	11	39.3	0.3929				
Nintedanib	21	9	42.9	12	57.1	0.5714	0.66	0.30	1.49	
No										
Placebo	303	205	67.7	98	32.3	0.3130				
Nintedanib	311	161	51.8	150	48.2	0.4779	0.68	0.55	0.84	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.10.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over 52 weeks
by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9551
Yes										
Placebo	13	8	61.5	5	38.5	0.3846				
Nintedanib	6	3	50.0	3	50.0	0.5000	0.49	0.13	1.86	
No										
Placebo	318	214	67.3	104	32.7	0.3166				
Nintedanib	326	167	51.2	159	48.8	0.4837	0.68	0.56	0.84	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.1.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over 52 weeks by HRCT pattern - Treated Set Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8104
UIP-like pattern only										
Placebo	206	74	35.9	132	64.1	0.6296				
Nintedanib	206	49	23.8	157	76.2	0.7565	0.62	0.43	0.89	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	41	32.8	84	67.2	0.6684				
Nintedanib	126	24	19.0	102	81.0	0.8064	0.57	0.34	0.94	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.2.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over 52 weeks by gender - Treated Set Overall Population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.6386
Male										
Placebo	177	60	33.9	117	66.1	0.6513				
Nintedanib	179	35	19.6	144	80.4	0.7969	0.56	0.37	0.85	
Female										
Placebo	154	55	35.7	99	64.3	0.6359				
Nintedanib	153	38	24.8	115	75.2	0.7506	0.66	0.43	0.99	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.3.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over 52 weeks by age group - Treated Set Overall Population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5005
<65 years										
Placebo	121	30	24.8	91	75.2	0.7457				
Nintedanib	139	25	18.0	114	82.0	0.8171	0.72	0.42	1.22	
>=65 years										
Placebo	210	85	40.5	125	59.5	0.5858				
Nintedanib	193	48	24.9	145	75.1	0.7453	0.57	0.40	0.81	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.4.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC % pred) over 52 weeks by FVC % predicted - Treated Set Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.1314
<=70%										
Placebo	193	66	34.2	127	65.8	0.6505				
Nintedanib	196	35	17.9	161	82.1	0.8183	0.49	0.32	0.74	
>70%										
Placebo	138	49	35.5	89	64.5	0.6358				
Nintedanib	136	38	27.9	98	72.1	0.7147	0.76	0.50	1.16	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.5.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over 52 weeks by underlying ILD diagnosis - Treated Set Overall Population

Underlying ILD Diagnosis/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.7161
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	28	31.5	61	68.5	0.6803				
Nintedanib	84	15	17.9	69	82.1	0.8171	0.52	0.28	0.97	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	22	36.1	39	63.9	0.6324				
Nintedanib	64	14	21.9	50	78.1	0.7778	0.57	0.29	1.11	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	17	34.0	33	66.0	0.6568				
Nintedanib	64	19	29.7	45	70.3	0.6970	0.89	0.46	1.71	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	35	39.8	53	60.2	0.5922				
Nintedanib	82	20	24.4	62	75.6	0.7503	0.61	0.35	1.05	
Other ILDs										
Placebo	43	13	30.2	30	69.8	0.6748				
Nintedanib	38	5	13.2	33	86.8	0.8652	0.40	0.14	1.14	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.6.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over 52 weeks by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5077
Asia										
Placebo	76	28	36.8	48	63.2	0.6277				
Nintedanib	79	19	24.1	60	75.9	0.7565	0.62	0.35	1.11	
Europe										
Placebo	147	49	33.3	98	66.7	0.6574				
Nintedanib	154	38	24.7	116	75.3	0.7447	0.72	0.47	1.11	
Canada and United States										
Placebo	69	23	33.3	46	66.7	0.6594				
Nintedanib	67	10	14.9	57	85.1	0.8487	0.38	0.18	0.80	
Rest of World										
Placebo	39	15	38.5	24	61.5	0.6020				
Nintedanib	32	6	18.8	26	81.3	0.8125	0.44	0.17	1.15	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.7.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over 52 weeks by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.2980
<=65 kg										
Placebo	89	32	36.0	57	64.0	0.6280				
Nintedanib	91	26	28.6	65	71.4	0.7112	0.76	0.45	1.27	
>65 kg										
Placebo	242	83	34.3	159	65.7	0.6505				
Nintedanib	241	47	19.5	194	80.5	0.8000	0.54	0.37	0.77	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.8.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over 52 weeks by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure: Number Failed	Failure: %	Censored: Number Censored	Censored: %	Probability of survival	Comparison vs Placebo: Hazard ratio [2]	95% confidence interval: Lower	95% confidence interval: Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5844
Yes										
Placebo	21	11	52.4	10	47.6	0.4762				
Nintedanib	18	5	27.8	13	72.2	0.7179	0.43	0.15	1.25	
No										
Placebo	310	104	33.5	206	66.5	0.6558				
Nintedanib	314	68	21.7	246	78.3	0.7789	0.62	0.45	0.84	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.9.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over 52 weeks by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.6847
Yes										
Placebo	28	14	50.0	14	50.0	0.4933				
Nintedanib	21	6	28.6	15	71.4	0.7143	0.52	0.20	1.34	
No										
Placebo	303	101	33.3	202	66.7	0.6583				
Nintedanib	311	67	21.5	244	78.5	0.7796	0.62	0.45	0.84	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 79.1.1.10.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over 52 weeks by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8838
Yes										
Placebo	13	6	46.2	7	53.8	0.5385				
Nintedanib	6	2	33.3	4	66.7	0.6667	0.45	0.09	2.22	
No										
Placebo	318	109	34.3	209	65.7	0.6485				
Nintedanib	326	71	21.8	255	78.2	0.7776	0.61	0.45	0.82	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap079\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 76.1.1.1.2 Time to death over the whole trial by HRCT pattern - Treated set
Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.1994
UIP-like pattern only										
Placebo	206	36	17.5	170	82.5	0.7255				
Nintedanib	206	25	12.1	181	87.9	0.7897	0.66	0.40	1.10	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	9	7.2	116	92.8	0.8942				
Nintedanib	126	11	8.7	115	91.3	0.7886	1.27	0.53	3.07	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.2.2 Time to death over the whole trial by gender - Treated set
Overall Population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.2242
Male										
Placebo	177	30	16.9	147	83.1	0.7538				
Nintedanib	179	28	15.6	151	84.4	0.7194	0.93	0.55	1.56	
Female										
Placebo	154	15	9.7	139	90.3	0.8278				
Nintedanib	153	8	5.2	145	94.8	0.8456	0.50	0.21	1.19	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.3.2 Time to death over the whole trial by age group - Treated set
Overall Population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure: Number Failed	Failure: %	Censored: Number Censored	Censored: %	Probability of survival	Comparison vs Placebo: Hazard ratio [2]	95% confidence interval: Lower	95% confidence interval: Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8211
<65 years										
Placebo	121	9	7.4	112	92.6	0.9102				
Nintedanib	139	8	5.8	131	94.2	0.9363	0.75	0.29	1.96	
>=65 years										
Placebo	210	36	17.1	174	82.9	0.7321				
Nintedanib	193	28	14.5	165	85.5	0.6860	0.83	0.50	1.36	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.4.2 Time to death over the whole trial by FVC % predicted - Treated set
Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4597
<=70%										
Placebo	193	29	15.0	164	85.0	0.7604				
Nintedanib	196	26	13.3	170	86.7	0.8332	0.87	0.51	1.47	
>70%										
Placebo	138	16	11.6	122	88.4	0.8331				
Nintedanib	136	10	7.4	126	92.6	0.6646	0.58	0.26	1.29	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.5.2 Time to death over the whole trial by underlying ILD diagnosis - Treated set
Overall Population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9769
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	11	12.4	78	87.6	0.7815				
Nintedanib	84	10	11.9	74	88.1	0.8578	0.93	0.39	2.18	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	8	13.1	53	86.9	0.8682				
Nintedanib	64	5	7.8	59	92.2	0.4688	0.63	0.21	1.95	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	8	16.0	42	84.0	0.7069				
Nintedanib	64	8	12.5	56	87.5	0.7851	0.78	0.29	2.09	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	11	12.5	77	87.5	0.8181				
Nintedanib	82	8	9.8	74	90.2	0.6029	0.80	0.32	1.98	
Other ILDs										
Placebo	43	7	16.3	36	83.7	0.7358				
Nintedanib	38	5	13.2	33	86.8	0.8362	0.78	0.25	2.46	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.6.2 Time to death over the whole trial by region - Treated set
Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.1987
Asia										
Placebo	76	12	15.8	64	84.2	0.7528				
Nintedanib	79	3	3.8	76	96.2	0.9539	0.24	0.07	0.87	
Europe										
Placebo	147	20	13.6	127	86.4	0.8197				
Nintedanib	154	24	15.6	130	84.4	0.7010	1.06	0.58	1.92	
Canada and United States										
Placebo	69	10	14.5	59	85.5	0.7608				
Nintedanib	67	7	10.4	60	89.6	0.6814	0.64	0.23	1.75	
Rest of World										
Placebo	39	3	7.7	36	92.3	0.4744				
Nintedanib	32	2	6.3	30	93.8	0.9284	0.85	0.14	5.13	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.7.2 Time to death over the whole trial by bodyweight - Treated set
Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.0169
<=65 kg										
Placebo	89	17	19.1	72	80.9	0.6817				
Nintedanib	91	5	5.5	86	94.5	0.9244	0.28	0.10	0.76	
>65 kg										
Placebo	242	28	11.6	214	88.4	0.8344				
Nintedanib	241	31	12.9	210	87.1	0.7109	1.10	0.66	1.83	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.8.2 Time to death over the whole trial by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set
Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.1499
Yes										
Placebo	21	1	4.8	20	95.2	0.9524				
Nintedanib	18	3	16.7	15	83.3	0.4427	3.05	0.31	30.04	
No										
Placebo	310	44	14.2	266	85.8	0.7743				
Nintedanib	314	33	10.5	281	89.5	0.8261	0.71	0.45	1.12	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.9.2 Time to death over the whole trial by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set
Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.7186
Yes										
Placebo	28	4	14.3	24	85.7	0.8503				
Nintedanib	21	3	14.3	18	85.7	0.4524	0.90	0.20	4.14	
No										
Placebo	303	41	13.5	262	86.5	0.7814				
Nintedanib	311	33	10.6	278	89.4	0.8246	0.76	0.48	1.20	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.10.2 Time to death over the whole trial by Methotrexate use - Treated set
Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.3612
Yes										
Placebo	13	1	7.7	12	92.3	0.9231				
Nintedanib	6	1	16.7	5	83.3	0.8333	2.01	0.13	32.31	
No										
Placebo	318	44	13.8	274	86.2	0.7800				
Nintedanib	326	35	10.7	291	89.3	0.7824	0.75	0.48	1.17	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.1.4 Time to death due to respiratory cause over the whole trial by HRCT pattern - Treated Set
Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8460
UIP-like pattern only										
Placebo	206	23	11.2	183	88.8	0.7935				
Nintedanib	206	17	8.3	189	91.7	0.8333	0.70	0.37	1.31	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	7	5.6	118	94.4	0.9143				
Nintedanib	126	4	3.2	122	96.8	0.8453	0.60	0.18	2.07	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.2.4 Time to death due to respiratory cause over the whole trial by gender - Treated Set
Overall Population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.1214
Male										
Placebo	177	17	9.6	160	90.4	0.8405				
Nintedanib	179	16	8.9	163	91.1	0.7912	0.94	0.48	1.87	
Female										
Placebo	154	13	8.4	141	91.6	0.8388				
Nintedanib	153	5	3.3	148	96.7	0.8628	0.36	0.13	1.00	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.3.4 Time to death due to respiratory cause over the whole trial by age group - Treated Set
Overall Population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.2464
<65 years										
Placebo	121	7	5.8	114	94.2	0.9262				
Nintedanib	139	3	2.2	136	97.8	0.9779	0.37	0.10	1.43	
>=65 years										
Placebo	210	23	11.0	187	89.0	0.8001				
Nintedanib	193	18	9.3	175	90.7	0.7376	0.83	0.45	1.54	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.4.4 Time to death due to respiratory cause over the whole trial by FVC % predicted - Treated Set
Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8943
<=70%										
Placebo	193	22	11.4	171	88.6	0.7991				
Nintedanib	196	15	7.7	181	92.3	0.9037	0.66	0.34	1.27	
>70%										
Placebo	138	8	5.8	130	94.2	0.9044				
Nintedanib	136	6	4.4	130	95.6	0.6852	0.66	0.22	1.94	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.5.4 Time to death due to respiratory cause over the whole trial by underlying ILD diagnosis - Treated Set
Overall Population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9429
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	9	10.1	80	89.9	0.7997				
Nintedanib	84	5	6.0	79	94.0	0.9186	0.55	0.18	1.66	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	5	8.2	56	91.8	0.9155				
Nintedanib	64	3	4.7	61	95.3	0.4842	0.62	0.15	2.60	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	5	10.0	45	90.0	0.8185				
Nintedanib	64	4	6.3	60	93.8	0.8724	0.59	0.16	2.23	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	7	8.0	81	92.0	0.8640				
Nintedanib	82	6	7.3	76	92.7	0.6252	0.96	0.32	2.87	
Other ILDs										
Placebo	43	4	9.3	39	90.7	0.8096				
Nintedanib	38	3	7.9	35	92.1	0.8968	0.77	0.17	3.47	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.6.4 Time to death due to respiratory cause over the whole trial by region - Treated Set
Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.3260
Asia										
Placebo	76	9	11.8	67	88.2	0.8057				
Nintedanib	79	2	2.5	77	97.5	0.9747	0.22	0.05	1.00	
Europe										
Placebo	147	13	8.8	134	91.2	0.8683				
Nintedanib	154	15	9.7	139	90.3	0.7595	1.02	0.48	2.15	
Canada and United States										
Placebo	69	6	8.7	63	91.3	0.8458				
Nintedanib	67	4	6.0	63	94.0	0.7139	0.55	0.14	2.19	
Rest of World										
Placebo	39	2	5.1	37	94.9	0.4868				
Nintedanib	32	0	0.0	32	100.0	1.0000	NC	-	-	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.7.4 Time to death due to respiratory cause over the whole trial by bodyweight - Treated Set
Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.0240
<=65 kg										
Placebo	89	15	16.9	74	83.1	0.6984				
Nintedanib	91	4	4.4	87	95.6	0.9445	0.25	0.08	0.77	
>65 kg										
Placebo	242	15	6.2	227	93.8	0.9034				
Nintedanib	241	17	7.1	224	92.9	0.7665	1.13	0.56	2.26	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.8.4 Time to death due to respiratory cause over the whole trial by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9847
Yes										
Placebo	21	0	0.0	21	100.0	1.0000				
Nintedanib	18	3	16.7	15	83.3	0.4427	NC	-	-	
No										
Placebo	310	30	9.7	280	90.3	0.8268				
Nintedanib	314	18	5.7	296	94.3	0.8801	0.57	0.32	1.02	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.9.4 Time to death due to respiratory cause over the whole trial by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.3865
Yes										
Placebo	28	3	10.7	25	89.3	0.8844				
Nintedanib	21	3	14.3	18	85.7	0.4524	1.20	0.24	6.12	
No										
Placebo	303	27	8.9	276	91.1	0.8356				
Nintedanib	311	18	5.8	293	94.2	0.8794	0.63	0.35	1.14	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.10.4 Time to death due to respiratory cause over the whole trial by Methotrexate use - Treated Set
Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9814
Yes										
Placebo	13	0	0.0	13	100.0	1.0000				
Nintedanib	6	1	16.7	5	83.3	0.8333	NC	-	-	
No										
Placebo	318	30	9.4	288	90.6	0.8313				
Nintedanib	326	20	6.1	306	93.9	0.8317	0.62	0.35	1.10	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.1.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial by HRCT pattern - Treated set
Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number analysed	Rate of decline: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.2323
UIP-like pattern only										
Placebo	206	-202.13	14.46	-230.53	-173.72					
Nintedanib	206	-128.89	14.62	-157.61	-100.17	73.24	20.54	32.88	113.59	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	-136.01	17.66	-170.71	-101.32					
Nintedanib	126	-101.73	18.08	-137.24	-66.21	34.29	25.27	-15.35	83.93	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping

csap076\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.2.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial by gender - Treated set
Overall Population

Gender/ Treatment	Number analysed	Rate of decline: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.0793
Male										
Placebo	177	-227.18	16.33	-259.27	-195.09					
Nintedanib	179	-142.83	16.31	-174.86	-110.79	84.36	21.72	41.68	127.04	
Female										
Placebo	154	-120.17	16.97	-153.51	-86.83					
Nintedanib	153	-91.43	17.39	-125.61	-57.26	28.74	22.99	-16.44	73.92	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping

csap076\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.3.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial by age group - Treated set
Overall Population

Age group/ Treatment	Number analysed	Rate of decline: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.5708
<65 years										
Placebo	121	-147.24	18.39	-183.37	-111.11					
Nintedanib	139	-103.10	17.17	-136.84	-69.36	44.14	25.12	-5.22	93.50	
>=65 years										
Placebo	210	-192.38	14.14	-220.15	-164.60					
Nintedanib	193	-129.74	15.19	-159.59	-99.88	62.64	20.76	21.86	103.42	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping

csap076\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.4.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial by FVC % predicted - Treated set
Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number analysed	Rate of decline: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.7209
<=70%										
Placebo	193	-204.61	15.29	-234.65	-174.57					
Nintedanib	196	-150.90	15.41	-181.18	-120.62	53.71	20.90	12.65	94.77	
>70%										
Placebo	138	-136.23	17.85	-171.30	-101.15					
Nintedanib	136	-71.08	18.57	-107.57	-34.59	65.14	24.21	17.58	112.71	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping

csap076\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.5.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial by underlying ILD diagnosis - Treated set
Overall Population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number analysed	Rate of decline: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.5053
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	-166.91	21.49	-209.13	-124.68					
Nintedanib	84	-133.97	23.01	-179.17	-88.76	32.94	31.52	-29.00	94.87	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	-191.25	26.88	-244.05	-138.44					
Nintedanib	64	-103.01	25.78	-153.67	-52.35	88.24	37.23	15.08	161.40	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	-166.98	28.79	-223.56	-110.41					
Nintedanib	64	-130.05	25.85	-180.85	-79.26	36.93	38.71	-39.12	112.98	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	-161.75	21.71	-204.41	-119.09					
Nintedanib	82	-114.63	23.34	-160.48	-68.78	47.12	31.88	-15.51	109.75	
Other ILDs										
Placebo	43	-215.03	31.95	-277.80	-152.25					
Nintedanib	38	-98.01	33.79	-164.40	-31.62	117.01	46.37	25.90	208.13	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping

csap076\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.6.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial by region - Treated set
Overall Population

Region/ Treatment	Number analysed	Rate of decline: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.9208
Asia										
Placebo	76	-184.21	23.85	-231.08	-137.34					
Nintedanib	79	-122.19	22.94	-167.27	-77.12	62.02	33.05	-2.93	126.96	
Europe										
Placebo	147	-192.02	16.68	-224.80	-159.24					
Nintedanib	154	-126.31	16.81	-159.34	-93.28	65.71	23.60	19.34	112.08	
Canada and United States										
Placebo	69	-153.42	25.04	-202.61	-104.23					
Nintedanib	67	-117.35	26.65	-169.70	-65.00	36.08	36.58	-35.79	107.94	
Rest of World										
Placebo	39	-135.77	32.73	-200.09	-71.45					
Nintedanib	32	-72.11	36.69	-144.19	-0.03	63.66	49.17	-32.95	160.27	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping

csap076\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.7.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial by bodyweight - Treated set
Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number analysed	Rate of decline: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.4771
<=65 kg										
Placebo	89	-160.93	22.58	-205.29	-116.57					
Nintedanib	91	-122.57	22.74	-167.25	-77.89	38.36	31.40	-23.33	100.05	
>65 kg										
Placebo	242	-180.96	13.20	-206.89	-155.02					
Nintedanib	241	-116.62	13.44	-143.02	-90.22	64.34	18.63	27.73	100.95	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping

csap076\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.8.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Rate of decline: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.7777
Yes										
Placebo	21	-208.59	43.09	-293.28	-123.91					
Nintedanib	18	-133.30	50.65	-232.80	-33.81	75.29	66.35	-55.07	205.65	
No										
Placebo	310	-173.32	11.63	-196.17	-150.47					
Nintedanib	314	-117.34	11.73	-140.38	-94.31	55.98	16.52	23.53	88.43	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping

csap076\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.9.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Rate of decline: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.4282
Yes										
Placebo	28	-222.41	37.84	-296.75	-148.07					
Nintedanib	21	-120.08	46.33	-211.11	-29.06	102.33	59.75	-15.07	219.73	
No										
Placebo	303	-171.17	11.74	-194.24	-148.10					
Nintedanib	311	-118.02	11.77	-141.15	-94.89	53.15	16.63	20.48	85.82	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping

csap076\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.10.1 Annual rate of decline in FVC [mL/yr] over the whole trial by Methotrexate use - Treated set
Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Rate of decline: Adjusted rate [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted diff. [1]	SE	95% confidence interval: Lower	Upper	Treatment by subgroup by time interaction p-value [2]
										0.7259
Yes										
Placebo	13	-228.11	55.82	-337.80	-118.43					
Nintedanib	6	-207.21	84.87	-373.94	-40.47	20.91	101.46	-178.43	220.24	
No										
Placebo	318	-173.49	11.45	-195.99	-150.99					
Nintedanib	326	-116.53	11.52	-139.17	-93.90	56.95	16.24	25.04	88.87	

[1] [2] Based on a random coefficient regression with fixed effects for HRCT pattern, baseline FVC [mL], random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction. Within-patient errors are modelled by an Unstructured variance-covariance matrix.
[2] F-test of heterogeneity across all expression levels of the subgrouping

csap076\tlf\csd-tancova1-rate-subgroup.sas 28MAY2020

Table 80.1.1.1.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over the whole trial by HRCT pattern - Treated Set Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5241
UIP-like pattern only										
Placebo	206	168	81.6	38	18.4	0.0995				
Nintedanib	206	137	66.5	69	33.5	0.1622	0.64	0.51	0.80	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	95	76.0	30	24.0	<.0001				
Nintedanib	126	80	63.5	46	36.5	0.1990	0.74	0.55	0.99	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.2.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over the whole trial by gender - Treated Set Overall Population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.6000
Male										
Placebo	177	143	80.8	34	19.2	0.0706				
Nintedanib	179	115	64.2	64	35.8	0.1568	0.61	0.48	0.79	
Female										
Placebo	154	120	77.9	34	22.1	0.0807				
Nintedanib	153	102	66.7	51	33.3	0.2103	0.73	0.56	0.95	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.3.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over the whole trial by age group - Treated Set Overall Population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.0911
<65 years										
Placebo	121	87	71.9	34	28.1	<.0001				
Nintedanib	139	89	64.0	50	36.0	0.2145	0.83	0.62	1.12	
>=65 years										
Placebo	210	176	83.8	34	16.2	0.0874				
Nintedanib	193	128	66.3	65	33.7	0.1720	0.60	0.48	0.76	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.4.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over the whole trial by FVC % predicted - Treated Set Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.0534
<=70%										
Placebo	193	149	77.2	44	22.8	<.0001				
Nintedanib	196	136	69.4	60	30.6	0.1575	0.77	0.61	0.98	
>70%										
Placebo	138	114	82.6	24	17.4	0.0972				
Nintedanib	136	81	59.6	55	40.4	0.2283	0.56	0.42	0.75	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.5.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over the whole trial by underlying ILD diagnosis - Treated Set Overall Population

Underlying ILD Diagnosis/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9180
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	71	79.8	18	20.2	<.0001				
Nintedanib	84	54	64.3	30	35.7	0.1996	0.58	0.40	0.84	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	50	82.0	11	18.0	<.0001				
Nintedanib	64	43	67.2	21	32.8	0.1757	0.63	0.41	0.95	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	41	82.0	9	18.0	0.1714				
Nintedanib	64	43	67.2	21	32.8	0.2489	0.64	0.41	0.98	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	69	78.4	19	21.6	0.1145				
Nintedanib	82	52	63.4	30	36.6	0.2308	0.78	0.54	1.12	
Other ILDs										
Placebo	43	32	74.4	11	25.6	0.1672				
Nintedanib	38	25	65.8	13	34.2	<.0001	0.66	0.38	1.13	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.6.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over the whole trial by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4780
Asia										
Placebo	76	61	80.3	15	19.7	0.0959				
Nintedanib	79	56	70.9	23	29.1	0.2254	0.72	0.50	1.04	
Europe										
Placebo	147	115	78.2	32	21.8	<.0001				
Nintedanib	154	103	66.9	51	33.1	0.1565	0.74	0.56	0.97	
Canada and United States										
Placebo	69	56	81.2	13	18.8	0.1133				
Nintedanib	67	37	55.2	30	44.8	0.3745	0.52	0.34	0.79	
Rest of World										
Placebo	39	31	79.5	8	20.5	0.1827				
Nintedanib	32	21	65.6	11	34.4	<.0001	0.62	0.35	1.10	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.7.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over the whole trial by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.1230
<=65 kg										
Placebo	89	65	73.0	24	27.0	0.1607				
Nintedanib	91	63	69.2	28	30.8	0.2302	0.86	0.60	1.21	
>65 kg										
Placebo	242	198	81.8	44	18.2	<.0001				
Nintedanib	241	154	63.9	87	36.1	0.1712	0.60	0.49	0.75	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.8.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over the whole trial by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9558
Yes										
Placebo	21	18	85.7	3	14.3	0.0857				
Nintedanib	18	12	66.7	6	33.3	0.1429	0.51	0.23	1.13	
No										
Placebo	310	245	79.0	65	21.0	0.0596				
Nintedanib	314	205	65.3	109	34.7	0.1851	0.67	0.56	0.81	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.9.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over the whole trial by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.7349
Yes										
Placebo	28	23	82.1	5	17.9	0.0884				
Nintedanib	21	12	57.1	9	42.9	0.2597	0.65	0.32	1.32	
No										
Placebo	303	240	79.2	63	20.8	0.0610				
Nintedanib	311	205	65.9	106	34.1	0.1809	0.68	0.56	0.82	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.10.3 Time to absolute decline in FVC (% predicted) >= 5% over the whole trial
by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.7568
Yes										
Placebo	13	10	76.9	3	23.1	0.1442				
Nintedanib	6	3	50.0	3	50.0	0.5000	0.47	0.12	1.75	
No										
Placebo	318	253	79.6	65	20.4	0.0574				
Nintedanib	326	214	65.6	112	34.4	0.1786	0.67	0.56	0.81	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 5% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.1.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over the whole trial by HRCT pattern - Treated Set Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4267
UIP-like pattern only										
Placebo	206	99	48.1	107	51.9	0.3017				
Nintedanib	206	77	37.4	129	62.6	0.3292	0.69	0.51	0.93	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	61	48.8	64	51.2	0.3876				
Nintedanib	126	37	29.4	89	70.6	0.6085	0.56	0.37	0.84	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.2.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over the whole trial by gender - Treated Set Overall Population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4039
Male										
Placebo	177	89	50.3	88	49.7	0.1675				
Nintedanib	179	59	33.0	120	67.0	0.3198	0.57	0.41	0.79	
Female										
Placebo	154	71	46.1	83	53.9	0.4653				
Nintedanib	153	55	35.9	98	64.1	0.5269	0.73	0.51	1.03	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.3.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC %-pred) over the whole trial by age group - Treated Set Overall Population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4494
<65 years										
Placebo	121	47	38.8	74	61.2	0.2626				
Nintedanib	139	43	30.9	96	69.1	0.4567	0.75	0.49	1.13	
>=65 years										
Placebo	210	113	53.8	97	46.2	0.3353				
Nintedanib	193	71	36.8	122	63.2	0.3490	0.61	0.45	0.82	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.4.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC % pred) over the whole trial by FVC % predicted - Treated Set Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5076
<=70%										
Placebo	193	94	48.7	99	51.3	0.2491				
Nintedanib	196	65	33.2	131	66.8	0.3703	0.60	0.44	0.82	
>70%										
Placebo	138	66	47.8	72	52.2	0.4276				
Nintedanib	136	49	36.0	87	64.0	0.5092	0.71	0.49	1.02	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.5.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC % pred) over the whole trial by underlying ILD diagnosis - Treated Set Overall Population

Underlying ILD Diagnosis/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8164
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	39	43.8	50	56.2	0.3855				
Nintedanib	84	25	29.8	59	70.2	0.5817	0.59	0.36	0.98	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	32	52.5	29	47.5	0.3966				
Nintedanib	64	23	35.9	41	64.1	0.3983	0.55	0.32	0.95	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	23	46.0	27	54.0	<.0001				
Nintedanib	64	24	37.5	40	62.5	0.6037	0.82	0.46	1.46	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	42	47.7	46	52.3	0.4490				
Nintedanib	82	29	35.4	53	64.6	0.2294	0.72	0.45	1.16	
Other ILDs										
Placebo	43	24	55.8	19	44.2	0.2196				
Nintedanib	38	13	34.2	25	65.8	0.4691	0.49	0.25	0.97	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.6.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC % pred) over the whole trial by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5364
Asia										
Placebo	76	37	48.7	39	51.3	0.3032				
Nintedanib	79	27	34.2	52	65.8	0.5156	0.66	0.40	1.08	
Europe										
Placebo	147	73	49.7	74	50.3	0.3583				
Nintedanib	154	61	39.6	93	60.4	0.2232	0.73	0.52	1.03	
Canada and United States										
Placebo	69	31	44.9	38	55.1	0.4372				
Nintedanib	67	15	22.4	52	77.6	0.7509	0.43	0.23	0.81	
Rest of World										
Placebo	39	19	48.7	20	51.3	0.4562				
Nintedanib	32	11	34.4	21	65.6	0.5985	0.62	0.29	1.31	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.7.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC % pred) over the whole trial by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.2266
<=65 kg										
Placebo	89	41	46.1	48	53.9	0.3922				
Nintedanib	91	36	39.6	55	60.4	0.4726	0.81	0.52	1.27	
>65 kg										
Placebo	242	119	49.2	123	50.8	0.2613				
Nintedanib	241	78	32.4	163	67.6	0.3372	0.57	0.43	0.77	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.8.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC % pred) over the whole trial by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5495
Yes										
Placebo	21	13	61.9	8	38.1	0.2778				
Nintedanib	18	7	38.9	11	61.1	0.2692	0.37	0.13	1.05	
No										
Placebo	310	147	47.4	163	52.6	0.3086				
Nintedanib	314	107	34.1	207	65.9	0.3848	0.65	0.51	0.84	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.9.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC % pred) over the whole trial by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure: Number Failed	Failure: %	Censored: Number Censored	Censored: %	Probability of survival	Comparison vs Placebo: Hazard ratio [2]	95% confidence interval: Lower	95% confidence interval: Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.6488
Yes										
Placebo	28	16	57.1	12	42.9	0.2990				
Nintedanib	21	8	38.1	13	61.9	0.2857	0.50	0.20	1.24	
No										
Placebo	303	144	47.5	159	52.5	0.3061				
Nintedanib	311	106	34.1	205	65.9	0.3840	0.65	0.51	0.84	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Table 80.1.1.10.1 Time to progression (defined as a >= 10% absolute decline in FVC % pred) over the whole trial by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9722
Yes										
Placebo	13	8	61.5	5	38.5	0.2991				
Nintedanib	6	3	50.0	3	50.0	0.3333	0.31	0.06	1.51	
No										
Placebo	318	152	47.8	166	52.2	0.3059				
Nintedanib	326	111	34.0	215	66.0	0.4045	0.64	0.50	0.82	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern
In case a patient died before an absolute decline in FVC (% predicted) of >= 10% the patient is censored at time of death.

csap080\tlf\csd-tte2-death.sas 23JUN2020

Anhang 4-G3.2: Morbidität

Table 38.1.1.1.8 Time to first acute ILD exacerbation or death over 52 weeks by HRCT pattern - Treated Set
Overall population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.2848
UIP-like pattern only										
Placebo	206	25	12.1	181	87.9	0.8774				
Nintedanib	206	17	8.3	189	91.7	0.9174	0.67	0.36	1.24	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	7	5.6	118	94.4	0.9439				
Nintedanib	126	9	7.1	117	92.9	0.9286	1.26	0.47	3.39	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.8 Time to first acute ILD exacerbation or death over 52 weeks by gender - Treated Set
Overall population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.7311
Male										
Placebo	177	21	11.9	156	88.1	0.8802				
Nintedanib	179	18	10.1	161	89.9	0.8993	0.86	0.46	1.61	
Female										
Placebo	154	11	7.1	143	92.9	0.9282				
Nintedanib	153	8	5.2	145	94.8	0.9477	0.70	0.28	1.75	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.8 Time to first acute ILD exacerbation or death over 52 weeks by age group - Treated Set
Overall population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8902
<65 years										
Placebo	121	9	7.4	112	92.6	0.9251				
Nintedanib	139	9	6.5	130	93.5	0.9353	0.86	0.34	2.17	
>=65 years										
Placebo	210	23	11.0	187	89.0	0.8895				
Nintedanib	193	17	8.8	176	91.2	0.9118	0.79	0.42	1.48	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.8 Time to first acute ILD exacerbation or death over 52 weeks by baseline FVC % predicted - Treated Set
Overall population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8455
<=70%										
Placebo	193	21	10.9	172	89.1	0.8903				
Nintedanib	196	18	9.2	178	90.8	0.9082	0.82	0.44	1.55	
>70%										
Placebo	138	11	8.0	127	92.0	0.9196				
Nintedanib	136	8	5.9	128	94.1	0.9411	0.74	0.30	1.85	

Observational time is the time to event or censor, expressed in patient-years.
If fewer than 4.95% of the total of patients experienced an event, only frequencies of events are presented.
(For details on the analysis, see TSAP Section 7.5.2.1.3, for details on the censoring rules see TSAP Table 5.2.2.1.3: 1.)

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.8 Time to first acute ILD exacerbation or death over 52 weeks by underlying ILD diagnosis - Treated Set
Overall population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9534
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	8	9.0	81	91.0	0.9100				
Nintedanib	84	8	9.5	76	90.5	0.9048	1.06	0.40	2.83	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	6	9.8	55	90.2	0.8999				
Nintedanib	64	4	6.3	60	93.8	0.9375	0.65	0.18	2.31	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	4	8.0	46	92.0	0.9200				
Nintedanib	64	5	7.8	59	92.2	0.9219	0.98	0.26	3.65	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	9	10.2	79	89.8	0.8968				
Nintedanib	82	6	7.3	76	92.7	0.9267	0.70	0.25	1.98	
Other ILDs										
Placebo	43	5	11.6	38	88.4	0.8825				
Nintedanib	38	3	7.9	35	92.1	0.9211	0.61	0.14	2.54	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.9 Time to first acute ILD exacerbation or death over 52 weeks by region - Treated Set
Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5808
Asia										
Placebo	76	8	10.5	68	89.5	0.8947				
Nintedanib	79	3	3.8	76	96.2	0.9620	0.36	0.10	1.36	
Europe										
Placebo	147	16	10.9	131	89.1	0.8902				
Nintedanib	154	16	10.4	138	89.6	0.8959	0.91	0.46	1.83	
Canada and United States										
Placebo	69	6	8.7	63	91.3	0.9130				
Nintedanib	67	6	9.0	61	91.0	0.9104	1.01	0.32	3.15	
Rest of World										
Placebo	39	2	5.1	37	94.9	0.9474				
Nintedanib	32	1	3.1	31	96.9	0.9688	0.58	0.05	6.44	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.9 Time to first acute ILD exacerbation or death over 52 weeks by bodyweight - Treated Set
Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.3848
<=65 kg										
Placebo	89	9	10.1	80	89.9	0.8978				
Nintedanib	91	5	5.5	86	94.5	0.9451	0.53	0.18	1.57	
>65 kg										
Placebo	242	23	9.5	219	90.5	0.9043				
Nintedanib	241	21	8.7	220	91.3	0.9128	0.91	0.50	1.65	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.9 Time to first acute ILD exacerbation or death over 52 weeks by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure: Number Failed	Failure: %	Censored: Number Censored	Censored: %	Probability of survival	Comparison vs Placebo: Hazard ratio [2]	95% confidence interval: Lower	95% confidence interval: Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.7579
Yes										
Placebo	21	2	9.5	19	90.5	0.9048				
Nintedanib	18	1	5.6	17	94.4	0.9444	0.53	0.05	5.88	
No										
Placebo	310	30	9.7	280	90.3	0.9024				
Nintedanib	314	25	8.0	289	92.0	0.9204	0.81	0.48	1.38	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.9 Time to first acute ILD exacerbation or death over 52 weeks by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5750
Yes										
Placebo	28	3	10.7	25	89.3	0.8929				
Nintedanib	21	1	4.8	20	95.2	0.9524	0.43	0.04	4.16	
No										
Placebo	303	29	9.6	274	90.4	0.9035				
Nintedanib	311	25	8.0	286	92.0	0.9195	0.83	0.49	1.42	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.9 Time to first acute ILD exacerbation or death over 52 weeks by Methotrexate use - Treated Set
Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9009
Yes										
Placebo	13	2	15.4	11	84.6	0.8462				
Nintedanib	6	1	16.7	5	83.3	0.8333	0.79	0.07	8.79	
No										
Placebo	318	30	9.4	288	90.6	0.9049				
Nintedanib	326	25	7.7	301	92.3	0.9233	0.80	0.47	1.37	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.1.10 Time to first non-elective hospitalisation or death over 52 weeks by HRCT pattern
Treated Set - Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.2792
UIP-like pattern only										
Placebo	206	62	30.1	144	69.9	0.6965				
Nintedanib	206	52	25.2	154	74.8	0.7473	0.83	0.57	1.19	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	29	23.2	96	76.8	0.7680				
Nintedanib	126	33	26.2	93	73.8	0.7381	1.16	0.71	1.91	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox´s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.10 Time to first non-elective hospitalisation or death over 52 weeks by gender
Treated Set - Overall Population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9920
Male										
Placebo	177	54	30.5	123	69.5	0.6932				
Nintedanib	179	50	27.9	129	72.1	0.7203	0.94	0.64	1.38	
Female										
Placebo	154	37	24.0	117	76.0	0.7586				
Nintedanib	153	35	22.9	118	77.1	0.7712	0.95	0.60	1.51	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.10 Time to first non-elective hospitalisation or death over 52 weeks by age group
Treated Set - Overall Population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.7125
<65 years										
Placebo	121	20	16.5	101	83.5	0.8335				
Nintedanib	139	24	17.3	115	82.7	0.8273	1.06	0.59	1.92	
>=65 years										
Placebo	210	71	33.8	139	66.2	0.6601				
Nintedanib	193	61	31.6	132	68.4	0.6836	0.94	0.67	1.32	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.10 Time to first non-elective hospitalisation or death over 52 weeks by baseline FVC % predicted
Treated Set - Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.3769
<=70%										
Placebo	193	65	33.7	128	66.3	0.6618				
Nintedanib	196	57	29.1	139	70.9	0.7092	0.84	0.59	1.20	
>70%										
Placebo	138	26	18.8	112	81.2	0.8102				
Nintedanib	136	28	20.6	108	79.4	0.7938	1.13	0.66	1.93	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.10 Time to first non-elective hospitalisation or death over 52 weeks by underlying clinical ILD diagnosis
Treated Set - Overall Population

Underlying ILD Diagnosis/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.2331
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	29	32.6	60	67.4	0.6740				
Nintedanib	84	23	27.4	61	72.6	0.7262	0.82	0.47	1.41	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	14	23.0	47	77.0	0.7677				
Nintedanib	64	10	15.6	54	84.4	0.8438	0.65	0.29	1.45	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	14	28.0	36	72.0	0.7200				
Nintedanib	64	23	35.9	41	64.1	0.6406	1.36	0.70	2.64	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	22	25.0	66	75.0	0.7480				
Nintedanib	82	24	29.3	58	70.7	0.7069	1.25	0.70	2.23	
Other ILDs										
Placebo	43	12	27.9	31	72.1	0.7202				
Nintedanib	38	5	13.2	33	86.8	0.8684	0.40	0.14	1.14	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.11 Time to first non-elective hospitalisation or death over 52 weeks by region
Treated Set - Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5728
Asia										
Placebo	76	25	32.9	51	67.1	0.6711				
Nintedanib	79	21	26.6	58	73.4	0.7342	0.79	0.44	1.42	
Europe										
Placebo	147	44	29.9	103	70.1	0.6985				
Nintedanib	154	44	28.6	110	71.4	0.7138	0.96	0.63	1.46	
Canada and United States										
Placebo	69	16	23.2	53	76.8	0.7681				
Nintedanib	67	18	26.9	49	73.1	0.7313	1.20	0.61	2.36	
Rest of World										
Placebo	39	6	15.4	33	84.6	0.8427				
Nintedanib	32	2	6.3	30	93.8	0.9375	0.39	0.08	1.94	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.11 Time to first non-elective hospitalisation or death over 52 weeks by bodyweight
Treated Set - Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5233
<=65 kg										
Placebo	89	28	31.5	61	68.5	0.6828				
Nintedanib	91	30	33.0	61	67.0	0.6703	1.08	0.64	1.81	
>65 kg										
Placebo	242	63	26.0	179	74.0	0.7385				
Nintedanib	241	55	22.8	186	77.2	0.7715	0.87	0.61	1.25	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.11 Time to first non-elective hospitalisation or death over 52 weeks by DMARDs with known hepatotoxic effects
Treated Set - Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure: Number Failed	Failure: %	Censored: Number Censored	Censored: %	Probability of survival	Comparison vs Placebo: Hazard ratio [2]	95% confidence interval: Lower	95% confidence interval: Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.1721
Yes										
Placebo	21	5	23.8	16	76.2	0.7619				
Nintedanib	18	7	38.9	11	61.1	0.6111	1.74	0.55	5.48	
No										
Placebo	310	86	27.7	224	72.3	0.7209				
Nintedanib	314	78	24.8	236	75.2	0.7516	0.88	0.65	1.20	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.11 Time to first non-elective hospitalisation or death over 52 weeks by DMARDs with known gastrointestinal effects
Treated Set - Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.1442
Yes										
Placebo	28	8	28.6	20	71.4	0.7143				
Nintedanib	21	9	42.9	12	57.1	0.5714	1.76	0.67	4.56	
No										
Placebo	303	83	27.4	220	72.6	0.7244				
Nintedanib	311	76	24.4	235	75.6	0.7554	0.88	0.64	1.20	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.11 Time to first non-elective hospitalisation or death over 52 weeks by Methotrexate use
Treated Set - Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.0459
Yes										
Placebo	13	3	23.1	10	76.9	0.7692				
Nintedanib	6	4	66.7	2	33.3	0.3333	2.71	0.60	12.19	
No										
Placebo	318	88	27.7	230	72.3	0.7216				
Nintedanib	326	81	24.8	245	75.2	0.7513	0.89	0.66	1.21	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox´s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox´s regression model for with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap038\tlf\csd-tte2-death.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.1.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF symptoms dyspnoea domain score at 52 weeks by HRCT pattern - Treated Set - Overall population

HRCT pattern/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.6111
UIP-like pattern only														
Placebo	201	18.64	16.23	24.71	21.87	8.01	1.21	5.62	10.39					
Nintedanib	204	20.32	16.53	22.49	18.57	3.94	1.21	1.56	6.31	-4.07	1.71	-7.43	-0.71	
Other fibrotic patterns														
Placebo	122	25.44	20.09	32.96	23.31	7.47	1.50	4.54	10.41					
Nintedanib	125	25.07	19.64	27.82	21.97	4.79	1.51	1.81	7.76	-2.68	2.12	-6.85	1.48	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.1.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF symptoms cough domain score at 52 weeks by HRCT pattern - Treated Set - Overall population

HRCT pattern/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.4022
UIP-like pattern only														
Placebo	199	38.61	26.44	42.34	26.96	3.69	1.65	0.46	6.93					
Nintedanib	203	38.14	26.05	35.61	25.88	-3.60	1.65	-6.84	-0.37	-7.30	2.33	-11.87	-2.72	
Other fibrotic patterns														
Placebo	121	42.22	26.56	47.59	27.21	5.16	2.03	1.17	9.14					
Nintedanib	124	40.26	27.13	41.19	25.26	0.97	2.06	-3.08	5.02	-4.19	2.89	-9.87	1.49	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.1.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF total score at 52 weeks by HRCT pattern
Treated Set - Overall population

HRCT pattern/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.7125
UIP-like pattern only														
Placebo	201	39.75	13.82	42.76	15.24	3.50	0.88	1.77	5.24					
Nintedanib	204	41.13	13.71	40.05	14.85	-0.83	0.88	-2.56	0.90	-4.33	1.25	-6.78	-1.88	
Other fibrotic patterns														
Placebo	120	43.92	15.64	48.30	16.43	4.44	1.10	2.28	6.60					
Nintedanib	125	42.90	14.81	42.64	15.25	0.85	1.10	-1.32	3.01	-3.59	1.56	-6.65	-0.54	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.1.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Impact score at week 52 by HRCT pattern - Treated Set Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.9734
UIP-like pattern only														
Placebo	205	43.36	16.79	46.18	17.67	3.34	1.09	1.20	5.48					
Nintedanib	206	44.93	17.31	43.27	18.26	-1.16	1.09	-3.30	0.99	-4.50	1.54	-7.53	-1.47	
Other fibrotic patterns														
Placebo	123	48.80	19.11	52.17	18.65	4.49	1.35	1.84	7.15					
Nintedanib	126	47.30	18.27	45.62	18.62	0.08	1.37	-2.61	2.77	-4.42	1.92	-8.19	-0.64	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.1.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms total score at week 52 by HRCT pattern - Treated Set Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.8667
UIP-like pattern only														
Placebo	201	36.19	13.81	39.09	14.84	3.00	0.89	1.25	4.74					
Nintedanib	204	37.36	13.06	37.07	13.69	-0.44	0.89	-2.18	1.30	-3.43	1.25	-5.90	-0.97	
Other fibrotic patterns														
Placebo	122	39.54	14.59	44.47	15.53	4.74	1.09	2.59	6.88					
Nintedanib	125	38.55	14.03	39.65	14.54	1.64	1.11	-0.54	3.82	-3.10	1.56	-6.15	-0.04	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.1.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms Fatigue domain score at week 52 by HRCT pattern - Treated Set Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0971
UIP-like pattern only														
Placebo	201	51.36	15.81	50.21	14.41	-2.14	1.02	-4.14	-0.13					
Nintedanib	203	53.89	14.31	53.04	13.65	-0.67	1.03	-2.69	1.35	1.46	1.45	-1.39	4.31	
Other fibrotic patterns														
Placebo	122	51.13	15.34	53.14	13.15	0.85	1.25	-1.62	3.31					
Nintedanib	125	50.40	15.76	50.33	15.46	-1.52	1.28	-4.03	0.99	-2.37	1.79	-5.89	1.15	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure. Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF symptoms dyspnoea domain score at 52 weeks by gender - Treated Set - Overall population

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.4428
Male														
Placebo	170	19.53	16.96	26.10	21.85	8.51	1.32	5.93	11.10					
Nintedanib	176	20.94	17.61	22.94	20.01	3.99	1.29	1.45	6.54	-4.52	1.84	-8.14	-0.90	
Female														
Placebo	153	23.08	19.10	30.03	23.62	7.09	1.35	4.43	9.74					
Nintedanib	153	23.48	18.18	26.42	20.10	4.62	1.39	1.89	7.34	-2.47	1.93	-6.26	1.33	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF symptoms cough domain score at 52 weeks by gender
Treated Set - Overall population

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.8002
Male														
Placebo	167	39.30	26.56	42.89	26.86	4.19	1.80	0.65	7.73					
Nintedanib	175	36.88	25.65	35.45	26.80	-2.33	1.77	-5.80	1.14	-6.52	2.52	-11.47	-1.57	
Female														
Placebo	153	40.71	26.51	46.02	27.42	4.32	1.83	0.73	7.92					
Nintedanib	152	41.31	27.23	40.43	24.30	-1.27	1.89	-4.99	2.44	-5.60	2.62	-10.75	-0.44	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF total score at 52 weeks by gender - Treated Set
Overall population

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks: Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.2739
Male														
Placebo	168	40.10	14.34	43.91	15.39	4.58	0.97	2.68	6.48					
Nintedanib	176	40.50	14.12	39.57	14.71	-0.51	0.94	-2.36	1.35	-5.09	1.35	-7.74	-2.44	
Female														
Placebo	153	42.64	14.90	46.04	16.43	3.14	0.98	1.20	5.07					
Nintedanib	153	43.30	14.06	42.74	15.28	0.19	1.01	-1.80	2.17	-2.95	1.41	-5.71	-0.19	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Impact score at week 52 by gender - Treated Set Overall Population

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.1378
Male														
Placebo	174	43.29	17.72	47.19	17.44	4.73	1.18	2.41	7.05					
Nintedanib	179	44.05	17.46	42.02	17.95	-1.44	1.17	-3.73	0.85	-6.17	1.65	-9.42	-2.92	
Female														
Placebo	154	47.79	17.78	50.03	19.07	2.78	1.22	0.38	5.18					
Nintedanib	153	47.92	17.80	46.66	18.67	0.18	1.25	-2.28	2.64	-2.60	1.75	-6.02	0.83	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms total score at week 52 by gender - Treated Set Overall Population

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.9740
Male														
Placebo	170	37.32	13.36	40.50	14.95	3.77	0.97	1.87	5.67					
Nintedanib	176	37.06	13.40	37.42	14.08	0.42	0.95	-1.44	2.29	-3.35	1.35	-6.01	-0.69	
Female														
Placebo	153	37.61	15.09	42.04	15.71	3.58	0.99	1.64	5.53					
Nintedanib	153	38.68	13.46	38.82	14.05	0.30	1.02	-1.70	2.30	-3.28	1.42	-6.06	-0.50	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms Fatigue domain score at week 52 by gender - Treated Set Overall Population

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.6586
Male														
Placebo	170	53.29	14.18	52.68	14.21	-0.20	1.11	-2.39	1.98					
Nintedanib	175	53.63	14.75	53.80	14.93	0.19	1.10	-1.96	2.35	0.40	1.56	-2.67	3.47	
Female														
Placebo	153	49.03	16.82	50.07	13.64	-1.76	1.14	-4.00	0.48					
Nintedanib	153	51.33	15.13	49.92	13.58	-2.35	1.17	-4.65	-0.06	-0.60	1.63	-3.80	2.60	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF symptoms dyspnoea domain score at 52 weeks by age group - Treated Set - Overall population

Age group/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0767
<65 years														
Placebo	119	21.93	19.14	24.62	20.84	4.31	1.53	1.30	7.31					
Nintedanib	137	22.72	17.65	25.36	19.96	3.82	1.43	1.01	6.63	-0.48	2.09	-4.58	3.61	
>=65 years														
Placebo	204	20.79	17.44	30.07	23.69	9.88	1.18	7.56	12.19					
Nintedanib	192	21.70	18.10	23.96	20.24	4.61	1.25	2.16	7.06	-5.27	1.71	-8.63	-1.91	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF symptoms cough domain score at 52 weeks by age group - Treated Set - Overall population

Age group/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.2385
<65 years														
Placebo	118	44.53	25.67	47.19	26.92	4.38	2.11	0.24	8.52					
Nintedanib	135	43.15	28.16	43.89	25.50	0.77	1.98	-3.11	4.65	-3.61	2.87	-9.24	2.02	
>=65 years														
Placebo	202	37.31	26.68	42.82	27.21	4.19	1.61	1.02	7.36					
Nintedanib	192	35.98	24.82	33.08	24.99	-3.79	1.71	-7.15	-0.43	-7.98	2.34	-12.58	-3.37	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF total score at 52 weeks by age group - Treated Set
Overall population

Age group/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.2017
<65 years														
Placebo	119	43.67	15.12	45.12	15.44	2.47	1.13	0.26	4.68					
Nintedanib	137	44.04	14.38	43.45	14.73	-0.00	1.05	-2.08	2.07	-2.48	1.53	-5.49	0.53	
>=65 years														
Placebo	202	39.92	14.20	44.88	16.26	4.70	0.87	2.99	6.41					
Nintedanib	192	40.21	13.79	39.19	15.05	-0.31	0.92	-2.11	1.49	-5.01	1.26	-7.49	-2.54	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Impact score at week 52 by age group - Treated Set Overall Population

Age group/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.5813
<65 years														
Placebo	121	48.23	18.65	48.91	17.94	2.42	1.39	-0.31	5.16					
Nintedanib	139	48.11	17.83	45.89	18.44	-1.14	1.30	-3.69	1.42	-3.56	1.89	-7.28	0.16	
>=65 years														
Placebo	207	43.75	17.21	48.38	18.52	4.59	1.07	2.49	6.69					
Nintedanib	193	44.19	17.46	42.84	18.32	-0.33	1.14	-2.56	1.91	-4.92	1.56	-7.97	-1.86	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms total score at week 52 by age group - Treated Set Overall Population

Age group/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0740
<65 years														
Placebo	119	39.40	14.19	41.59	15.06	2.85	1.13	0.63	5.07					
Nintedanib	137	40.04	14.00	41.33	13.53	1.64	1.06	-0.44	3.72	-1.21	1.54	-4.23	1.81	
>=65 years														
Placebo	204	36.33	14.09	41.07	15.51	4.17	0.87	2.46	5.87					
Nintedanib	192	36.22	12.81	35.53	13.98	-0.61	0.92	-2.41	1.20	-4.77	1.26	-7.25	-2.30	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms Fatigue domain score at week 52 by age group - Treated Set Overall Population

Age group/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.2703
<65 years														
Placebo	119	51.92	14.85	53.25	12.56	0.60	1.30	-1.95	3.14					
Nintedanib	137	54.44	14.85	55.12	14.86	1.84	1.22	-0.55	4.23	1.24	1.77	-2.23	4.72	
>=65 years														
Placebo	204	50.89	16.06	50.29	14.67	-1.85	1.00	-3.81	0.11					
Nintedanib	191	51.20	14.92	49.54	13.62	-3.13	1.06	-5.21	-1.05	-1.28	1.45	-4.13	1.57	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF symptoms dyspnoea domain score at 52 weeks by baseline FVC % predicted - Treated Set - Overall population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks: Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3054
<=70%														
Placebo	186	24.54	18.25	33.53	23.22	10.59	1.23	8.17	13.01					
Nintedanib	194	23.84	17.15	27.17	20.31	5.85	1.22	3.45	8.25	-4.74	1.73	-8.14	-1.34	
>70%														
Placebo	137	16.69	16.85	20.71	20.04	4.05	1.43	1.24	6.86					
Nintedanib	135	19.66	18.70	20.88	19.28	2.04	1.45	-0.81	4.90	-2.00	2.03	-5.99	1.99	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF symptoms cough domain score at 52 weeks by baseline FVC % predicted - Treated Set - Overall population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.4001
<=70%														
Placebo	184	44.72	26.93	49.97	26.40	7.05	1.69	3.72	10.37					
Nintedanib	193	40.37	25.89	39.62	23.92	-0.43	1.67	-3.72	2.85	-7.48	2.38	-12.15	-2.81	
>70%														
Placebo	136	33.55	24.58	37.07	26.45	0.52	1.96	-3.32	4.36					
Nintedanib	134	36.88	27.20	35.15	28.02	-3.87	2.00	-7.79	0.05	-4.39	2.79	-9.87	1.09	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF total score at 52 weeks by baseline FVC % predicted - Treated Set - Overall population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.9810
<=70%														
Placebo	185	44.50	14.59	48.73	15.65	5.28	0.91	3.50	7.06					
Nintedanib	194	43.12	13.90	42.96	14.31	1.18	0.89	-0.58	2.93	-4.10	1.27	-6.60	-1.61	
>70%														
Placebo	136	36.97	13.60	39.94	14.93	1.95	1.06	-0.13	4.02					
Nintedanib	135	39.92	14.32	38.35	15.68	-2.11	1.07	-4.20	-0.02	-4.06	1.49	-6.99	-1.12	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Impact score at week 52 by FVC % predicted - Treated Set Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.5067
<=70%														
Placebo	191	49.12	17.37	52.46	17.88	5.32	1.11	3.14	7.50					
Nintedanib	196	47.31	17.67	46.89	18.12	1.48	1.10	-0.69	3.64	-3.84	1.56	-6.91	-0.78	
>70%														
Placebo	137	40.21	17.28	43.34	17.55	1.64	1.30	-0.91	4.19					
Nintedanib	136	43.70	17.58	40.31	18.19	-3.81	1.32	-6.40	-1.21	-5.45	1.84	-9.07	-1.83	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms total score at week 52 by FVC % predicted - Treated Set Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.2548
<=70%														
Placebo	186	40.21	14.44	44.80	15.23	5.33	0.91	3.54	7.12					
Nintedanib	194	38.99	12.94	39.25	13.17	1.04	0.90	-0.73	2.81	-4.29	1.28	-6.80	-1.78	
>70%														
Placebo	137	33.73	12.96	36.54	14.19	1.45	1.06	-0.62	3.53					
Nintedanib	135	36.13	13.98	36.40	15.14	-0.59	1.07	-2.70	1.52	-2.04	1.50	-4.99	0.91	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms Fatigue domain score at week 52 by FVC % predicted - Treated Set Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.6718
<=70%														
Placebo	186	51.56	15.20	51.10	12.92	-1.43	1.05	-3.49	0.64					
Nintedanib	193	53.03	15.24	51.23	14.25	-1.86	1.05	-3.91	0.20	-0.43	1.48	-3.34	2.48	
>70%														
Placebo	137	50.88	16.20	51.78	15.30	-0.31	1.21	-2.70	2.07					
Nintedanib	135	51.88	14.56	53.06	14.66	0.22	1.25	-2.23	2.67	0.54	1.74	-2.88	3.96	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.12 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF symptoms dyspnoea domain score at 52 weeks by underlying ILD diagnosis - Treated Set - Overall population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.2016
Hypersensitivity pneumonitis														
Placebo	88	23.92	18.33	31.08	23.50	7.98	1.78	4.49	11.47					
Nintedanib	84	23.23	17.27	27.41	21.88	5.56	1.89	1.84	9.28	-2.42	2.59	-7.50	2.67	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia														
Placebo	59	23.84	21.18	32.62	23.67	11.95	2.22	7.60	16.30					
Nintedanib	64	21.65	18.74	21.61	18.07	2.50	2.12	-1.65	6.66	-9.45	3.06	-15.46	-3.43	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia														
Placebo	50	15.26	16.08	26.43	24.01	10.64	2.34	6.04	15.24					
Nintedanib	64	19.90	17.42	24.60	20.32	5.36	2.10	1.24	9.49	-5.27	3.14	-11.44	0.89	
Autoimmune ILDs														
Placebo	85	20.61	17.01	23.93	21.22	4.30	1.83	0.71	7.89					
Nintedanib	81	22.85	18.09	24.08	20.20	4.18	1.93	0.39	7.97	-0.12	2.65	-5.33	5.09	
Other ILDs														
Placebo	41	20.12	15.77	25.12	20.22	5.20	2.69	-0.08	10.48					
Nintedanib	36	22.68	18.82	24.58	19.22	3.01	2.79	-2.47	8.48	-2.19	3.87	-9.80	5.41	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF symptoms cough domain score at 52 weeks by underlying ILD diagnosis - Treated Set - Overall population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.6340
Hypersensitivity pneumonitis														
Placebo	88	44.70	26.24	51.24	24.95	8.02	2.41	3.28	12.77					
Nintedanib	84	41.67	26.22	42.05	24.47	0.45	2.58	-4.62	5.52	-7.57	3.52	-14.50	-0.65	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia														
Placebo	59	45.34	27.57	48.04	27.38	4.90	3.03	-1.05	10.84					
Nintedanib	63	38.76	26.49	37.90	28.42	-0.68	2.91	-6.40	5.03	-5.58	4.20	-13.83	2.67	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia														
Placebo	50	32.25	24.71	41.76	29.71	5.50	3.18	-0.74	11.74					
Nintedanib	63	36.04	27.95	34.57	26.78	-3.95	2.88	-9.61	1.71	-9.45	4.28	-17.86	-1.04	
Autoimmune ILDs														
Placebo	83	36.90	25.50	37.62	26.43	-0.50	2.53	-5.46	4.47					
Nintedanib	81	38.43	26.62	37.50	25.02	-1.93	2.63	-7.09	3.24	-1.43	3.64	-8.58	5.72	
Other ILDs														
Placebo	40	37.71	27.35	40.99	26.49	3.06	3.73	-4.27	10.38					
Nintedanib	36	39.12	24.59	34.68	23.48	-4.80	3.79	-12.26	2.65	-7.86	5.32	-18.30	2.59	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF total score at 52 weeks by underlying ILD diagnosis - Treated Set - Overall population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.5013
Hypersensitivity pneumonitis														
Placebo	88	43.96	14.84	48.75	15.99	5.27	1.29	2.73	7.81					
Nintedanib	84	42.96	13.90	42.85	15.09	0.67	1.38	-2.04	3.38	-4.60	1.88	-8.30	-0.89	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia														
Placebo	58	45.82	15.29	48.99	15.44	5.15	1.64	1.93	8.36					
Nintedanib	64	41.52	14.99	41.44	15.87	1.15	1.54	-1.88	4.18	-4.00	2.25	-8.42	0.42	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia														
Placebo	50	36.31	13.72	43.08	18.12	5.28	1.71	1.93	8.64					
Nintedanib	64	38.90	14.35	39.64	15.11	-0.24	1.53	-3.25	2.77	-5.52	2.29	-10.02	-1.03	
Autoimmune ILDs														
Placebo	84	39.09	14.13	39.62	13.55	0.19	1.35	-2.46	2.84					
Nintedanib	81	42.71	13.15	40.62	14.86	-1.19	1.41	-3.95	1.57	-1.38	1.95	-5.21	2.44	
Other ILDs														
Placebo	41	39.89	13.01	44.04	14.88	4.74	1.96	0.88	8.59					
Nintedanib	36	42.74	14.94	39.99	14.22	-2.09	2.03	-6.09	1.90	-6.83	2.83	-12.38	-1.28	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Impact score at week 52 by underlying clinical ILD diagnosis - Treated Set Overall Population

Underlying ILD Diagnosis / Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks: Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo: Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3227
Hypersensitivity pneumonitis														
Placebo	89	48.47	18.00	53.07	18.47	5.59	1.60	2.45	8.72					
Nintedanib	84	45.93	17.38	44.93	18.23	0.03	1.71	-3.32	3.38	-5.56	2.33	-10.14	-0.98	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia														
Placebo	60	50.26	17.86	53.30	16.30	5.79	2.00	1.87	9.71					
Nintedanib	64	45.02	18.93	45.12	20.31	1.65	1.91	-2.10	5.40	-4.14	2.77	-9.57	1.29	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia														
Placebo	50	39.02	17.53	46.07	21.54	4.96	2.11	0.81	9.11					
Nintedanib	64	42.20	16.59	43.00	17.99	-0.51	1.89	-4.23	3.21	-5.47	2.83	-11.03	0.08	
Autoimmune ILDs														
Placebo	86	43.46	17.52	42.04	16.19	-1.34	1.64	-4.56	1.89					
Nintedanib	82	48.49	17.45	44.11	18.46	-2.29	1.73	-5.68	1.11	-0.95	2.38	-5.63	3.73	
Other ILDs														
Placebo	43	43.58	16.23	48.76	16.04	6.25	2.37	1.60	10.90					
Nintedanib	38	47.35	18.33	43.27	16.91	-3.25	2.50	-8.15	1.66	-9.50	3.44	-16.26	-2.74	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms total score at week 52 by underlying clinical ILD diagnosis - Treated Set Overall Population

Underlying ILD Diagnosis / Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.5188
Hypersensitivity pneumonitis														
Placebo	88	39.60	13.97	44.43	15.00	5.24	1.30	2.68	7.81					
Nintedanib	84	39.98	13.31	40.77	14.02	1.29	1.40	-1.45	4.03	-3.95	1.90	-7.69	-0.21	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia														
Placebo	59	41.69	15.31	44.60	15.93	4.63	1.63	1.42	7.84					
Nintedanib	64	38.02	14.28	37.76	14.43	0.41	1.56	-2.64	3.47	-4.22	2.26	-8.65	0.22	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia														
Placebo	50	33.59	12.39	40.10	16.43	4.86	1.72	1.48	8.23					
Nintedanib	64	35.59	14.36	36.28	14.84	-0.30	1.54	-3.33	2.73	-5.16	2.30	-9.69	-0.63	
Autoimmune ILDs														
Placebo	85	34.63	14.37	36.55	13.41	0.94	1.36	-1.72	3.61					
Nintedanib	81	37.00	12.24	37.76	13.30	0.59	1.42	-2.20	3.38	-0.35	1.96	-4.20	3.50	
Other ILDs														
Placebo	41	37.35	12.69	40.45	15.37	2.94	1.98	-0.95	6.84					
Nintedanib	36	38.17	12.96	36.72	13.68	-0.92	2.05	-4.95	3.10	-3.87	2.85	-9.47	1.73	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms Fatigue domain score at week 52 by underlying clinical ILD diagnosis - Treated Set Overall Population

Underlying ILD Diagnosis / Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.8632
Hypersensitivity pneumonitis														
Placebo	88	50.18	14.21	50.97	13.52	-0.99	1.51	-3.95	1.98					
Nintedanib	83	55.59	11.43	52.86	13.72	-0.82	1.63	-4.03	2.38	0.16	2.23	-4.21	4.54	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia														
Placebo	59	55.89	14.84	53.14	14.19	-1.31	1.89	-5.02	2.41					
Nintedanib	64	53.77	16.67	53.61	13.69	0.11	1.82	-3.48	3.69	1.41	2.62	-3.74	6.56	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia														
Placebo	50	53.25	14.89	52.11	12.92	-0.55	1.98	-4.44	3.33					
Nintedanib	64	50.92	15.02	50.32	15.55	-2.08	1.79	-5.59	1.43	-1.52	2.67	-6.76	3.71	
Autoimmune ILDs														
Placebo	85	46.65	17.59	48.48	15.31	-1.98	1.59	-5.10	1.14					
Nintedanib	81	49.72	16.33	51.70	14.37	-1.10	1.65	-4.34	2.14	0.88	2.28	-3.61	5.36	
Other ILDs														
Placebo	41	54.12	13.77	55.08	12.39	1.21	2.32	-3.34	5.75					
Nintedanib	36	52.71	14.80	50.89	15.54	-1.19	2.38	-5.86	3.48	-2.40	3.32	-8.92	4.12	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms dyspnea domain score at week 52 by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.7188
Asia														
Placebo	76	11.57	12.51	17.51	18.57	6.40	1.98	2.52	10.28					
Nintedanib	79	15.66	15.02	19.33	19.73	4.45	1.90	0.73	8.18	-1.95	2.70	-7.25	3.35	
Europe														
Placebo	139	24.53	19.45	30.96	23.74	7.94	1.43	5.13	10.74					
Nintedanib	152	25.09	18.52	27.69	20.32	4.63	1.40	1.89	7.37	-3.31	1.99	-7.21	0.60	
Canada and United States														
Placebo	69	24.64	17.45	32.39	21.18	8.23	2.07	4.15	12.30					
Nintedanib	66	24.92	18.76	24.12	19.99	1.80	2.18	-2.48	6.09	-6.42	3.00	-12.33	-0.52	
Rest of World														
Placebo	39	22.12	16.99	30.85	23.89	9.72	2.69	4.43	15.01					
Nintedanib	32	18.22	15.20	24.35	18.06	7.21	3.08	1.16	13.25	-2.52	4.09	-10.54	5.51	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms cough domain score at week 52 by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.2842
Asia														
Placebo	76	29.33	23.38	38.08	25.59	5.05	2.64	-0.15	10.24					
Nintedanib	79	38.55	28.20	32.31	26.07	-6.11	2.54	-11.10	-1.12	-11.16	3.66	-18.34	-3.97	
Europe														
Placebo	137	42.34	26.95	47.44	27.60	5.78	1.95	1.96	9.60					
Nintedanib	150	39.19	26.10	40.04	25.16	0.70	1.90	-3.02	4.43	-5.08	2.71	-10.41	0.26	
Canada and United States														
Placebo	69	42.75	26.15	46.36	26.97	3.87	2.81	-1.65	9.40					
Nintedanib	66	40.78	25.76	39.00	26.96	-2.92	2.96	-8.73	2.89	-6.80	4.07	-14.80	1.21	
Rest of World														
Placebo	38	47.70	26.31	43.26	27.70	-1.59	3.67	-8.80	5.61					
Nintedanib	32	34.90	25.74	39.33	24.36	-0.34	4.17	-8.53	7.84	1.25	5.55	-9.66	12.16	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF total score at week 52 by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.5737
Asia														
Placebo	76	34.55	13.03	38.78	14.25	3.48	1.43	0.67	6.29					
Nintedanib	79	38.21	15.22	36.67	15.68	-1.51	1.37	-4.21	1.19	-5.00	1.97	-8.86	-1.13	
Europe														
Placebo	137	43.43	15.24	47.45	16.33	4.54	1.05	2.48	6.60					
Nintedanib	152	43.89	13.88	43.34	15.05	0.82	1.01	-1.17	2.81	-3.72	1.45	-6.58	-0.87	
Canada and United States														
Placebo	69	43.16	13.86	47.97	15.60	5.03	1.51	2.06	7.99					
Nintedanib	66	41.32	13.03	40.83	14.11	-0.73	1.59	-3.84	2.38	-5.76	2.19	-10.05	-1.46	
Rest of World														
Placebo	39	43.77	13.26	43.51	15.26	0.65	1.95	-3.17	4.47					
Nintedanib	32	41.75	13.55	42.20	12.87	-0.28	2.24	-4.67	4.12	-0.93	2.96	-6.75	4.89	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Impact score at week 52 by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3999
Asia														
Placebo	76	37.33	17.36	41.38	17.71	2.83	1.77	-0.65	6.31					
Nintedanib	79	39.84	18.74	38.08	19.40	-2.53	1.71	-5.89	0.83	-5.36	2.43	-10.14	-0.59	
Europe														
Placebo	144	48.38	18.60	51.01	17.97	3.98	1.27	1.48	6.47					
Nintedanib	154	48.75	17.49	47.80	18.40	1.15	1.25	-1.31	3.60	-2.83	1.78	-6.31	0.66	
Canada and United States														
Placebo	69	47.08	15.94	53.16	17.84	6.73	1.87	3.05	10.40					
Nintedanib	67	44.90	15.23	43.31	16.46	-1.46	1.96	-5.30	2.38	-8.19	2.71	-13.50	-2.87	
Rest of World														
Placebo	39	47.16	14.89	46.25	17.54	0.21	2.41	-4.52	4.94					
Nintedanib	32	48.54	17.69	44.61	15.32	-3.21	2.77	-8.66	2.24	-3.42	3.67	-10.63	3.79	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms total score at week 52 by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3846
Asia														
Placebo	76	31.77	11.59	36.18	12.78	3.03	1.43	0.22	5.84					
Nintedanib	79	36.58	14.29	35.26	14.51	-1.13	1.38	-3.83	1.57	-4.16	1.98	-8.05	-0.27	
Europe														
Placebo	139	38.87	14.48	43.49	16.22	4.89	1.05	2.83	6.94					
Nintedanib	152	39.03	13.12	39.18	14.00	0.94	1.02	-1.06	2.93	-3.95	1.46	-6.81	-1.09	
Canada and United States														
Placebo	69	39.23	14.43	42.78	15.09	3.45	1.52	0.46	6.44					
Nintedanib	66	37.87	13.12	38.35	14.29	-0.21	1.60	-3.35	2.93	-3.66	2.20	-7.99	0.67	
Rest of World														
Placebo	39	40.37	14.77	40.78	15.25	1.34	1.95	-2.50	5.17					
Nintedanib	32	34.97	13.29	39.79	12.18	2.89	2.25	-1.54	7.32	1.55	2.98	-4.31	7.41	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms Fatigue domain score at week 52 by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0598
Asia														
Placebo	76	54.41	16.30	52.96	15.97	-0.40	1.63	-3.60	2.80					
Nintedanib	79	55.52	15.92	54.13	14.14	0.34	1.59	-2.78	3.46	0.74	2.27	-3.71	5.20	
Europe														
Placebo	139	49.84	15.07	52.08	12.68	0.30	1.21	-2.08	2.67					
Nintedanib	152	52.91	14.12	50.05	14.26	-2.74	1.17	-5.05	-0.43	-3.04	1.69	-6.35	0.28	
Canada and United States														
Placebo	69	50.31	14.78	49.59	14.42	-2.49	1.76	-5.94	0.96					
Nintedanib	65	48.50	14.81	51.93	13.25	-0.36	1.85	-3.98	3.27	2.13	2.55	-2.86	7.13	
Rest of World														
Placebo	39	51.96	17.20	49.00	13.39	-3.64	2.23	-8.02	0.75					
Nintedanib	32	51.80	15.44	55.70	17.29	2.69	2.60	-2.42	7.80	6.33	3.43	-0.40	13.06	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms dyspnea domain score at week 52 by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.6704
<=65 kg														
Placebo	88	16.07	15.64	25.54	22.63	10.58	1.83	7.00	14.17					
Nintedanib	91	17.32	16.04	20.92	18.72	6.10	1.84	2.48	9.72	-4.49	2.58	-9.54	0.57	
>65 kg														
Placebo	235	23.14	18.56	28.93	22.83	6.80	1.10	4.65	8.96					
Nintedanib	238	23.96	18.26	25.86	20.44	3.60	1.10	1.43	5.77	-3.21	1.55	-6.25	-0.16	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms cough domain score at week 52 by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.1234
<=65 kg														
Placebo	87	36.97	26.13	44.91	26.82	6.95	2.47	2.09	11.80					
Nintedanib	91	36.03	26.44	33.10	23.26	-3.78	2.50	-8.68	1.13	-10.72	3.51	-17.61	-3.83	
>65 kg														
Placebo	233	41.09	26.61	44.28	27.31	3.26	1.49	0.32	6.19					
Nintedanib	236	40.06	26.42	39.45	26.41	-1.14	1.50	-4.09	1.81	-4.40	2.12	-8.56	-0.24	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF total score at week 52 by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3039
<=65 kg														
Placebo	88	38.82	13.47	43.99	15.98	5.25	1.33	2.64	7.86					
Nintedanib	91	38.90	14.11	37.69	14.03	-0.46	1.34	-3.09	2.17	-5.71	1.88	-9.41	-2.02	
>65 kg														
Placebo	233	42.25	14.98	45.33	15.93	3.35	0.80	1.77	4.93					
Nintedanib	238	42.91	14.02	42.24	15.23	-0.10	0.81	-1.68	1.48	-3.45	1.14	-5.68	-1.22	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Impact score at week 52 by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3007
<=65 kg														
Placebo	89	42.87	16.97	47.80	18.74	5.28	1.64	2.06	8.50					
Nintedanib	91	42.14	17.83	39.97	17.75	-1.28	1.67	-4.56	2.00	-6.56	2.33	-11.14	-1.98	
>65 kg														
Placebo	239	46.34	18.13	48.85	18.14	3.24	0.99	1.30	5.18					
Nintedanib	241	47.23	17.48	45.66	18.44	-0.50	1.00	-2.46	1.46	-3.74	1.40	-6.49	-0.99	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms total score at week 52 by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3201
<=65 kg														
Placebo	88	35.04	13.26	40.30	15.00	4.70	1.34	2.07	7.33					
Nintedanib	91	35.66	13.46	35.41	12.56	-0.23	1.35	-2.87	2.42	-4.93	1.89	-8.64	-1.21	
>65 kg														
Placebo	235	38.36	14.43	41.60	15.46	3.30	0.80	1.72	4.88					
Nintedanib	238	38.64	13.36	39.01	14.46	0.57	0.81	-1.02	2.16	-2.73	1.14	-4.97	-0.49	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms Fatigue domain score at week 52 by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.6541
<=65 kg														
Placebo	88	52.17	16.54	50.45	14.86	-2.33	1.54	-5.36	0.70					
Nintedanib	91	53.64	15.99	52.21	13.42	-1.54	1.56	-4.62	1.53	0.79	2.20	-3.52	5.10	
>65 kg														
Placebo	235	50.93	15.27	51.73	13.66	-0.46	0.93	-2.29	1.36					
Nintedanib	237	52.14	14.55	51.89	14.78	-0.82	0.94	-2.66	1.02	-0.36	1.32	-2.94	2.23	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms dyspnea domain score at week 52 by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3784
Yes														
Placebo	20	19.11	11.00	25.05	17.31	4.96	3.75	-2.41	12.33					
Nintedanib	17	23.90	17.66	26.07	18.02	6.28	4.28	-2.13	14.69	1.32	5.69	-9.85	12.49	
No														
Placebo	303	21.35	18.44	28.23	23.11	8.01	0.97	6.10	9.91					
Nintedanib	312	22.03	17.93	24.50	20.22	4.17	0.97	2.27	6.08	-3.84	1.37	-6.53	-1.14	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms cough domain score at week 52 by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.6970
Yes														
Placebo	20	45.42	26.35	50.25	20.54	6.33	5.10	-3.69	16.36					
Nintedanib	17	37.99	26.18	41.67	26.35	3.21	5.83	-8.23	14.66	-3.12	7.74	-18.31	12.08	
No														
Placebo	300	39.61	26.52	44.06	27.51	4.11	1.32	1.52	6.71					
Nintedanib	310	38.99	26.50	37.58	25.74	-2.10	1.32	-4.70	0.49	-6.22	1.87	-9.89	-2.55	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF total score at week 52 by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.5011
Yes														
Placebo	19	40.74	13.14	44.64	12.19	3.54	2.82	-2.00	9.08					
Nintedanib	17	42.58	11.97	43.53	15.46	2.24	3.12	-3.89	8.37	-1.30	4.20	-9.55	6.95	
No														
Placebo	302	41.34	14.75	44.99	16.15	3.89	0.71	2.50	5.28					
Nintedanib	312	41.76	14.26	40.93	15.03	-0.32	0.71	-1.70	1.07	-4.21	1.00	-6.17	-2.24	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Impact score at week 52 by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.2641
Yes														
Placebo	20	43.41	17.86	45.33	16.48	1.54	3.41	-5.15	8.23					
Nintedanib	18	47.55	13.94	47.97	19.52	2.54	3.74	-4.81	9.89	1.00	5.05	-8.92	10.93	
No														
Placebo	308	45.53	17.88	48.79	18.40	3.94	0.87	2.22	5.65					
Nintedanib	314	45.73	17.90	43.98	18.36	-0.87	0.88	-2.60	0.85	-4.81	1.24	-7.24	-2.38	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms total score at week 52 by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3291
Yes														
Placebo	20	38.07	11.79	42.11	10.66	3.71	2.76	-1.70	9.12					
Nintedanib	17	37.98	13.05	41.84	15.17	4.37	3.14	-1.78	10.53	0.67	4.17	-7.52	8.85	
No														
Placebo	303	37.42	14.34	41.20	15.60	3.67	0.71	2.28	5.07					
Nintedanib	312	37.80	13.47	37.88	14.01	0.15	0.71	-1.24	1.55	-3.52	1.00	-5.49	-1.55	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms Fatigue domain score at week 52 by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3370
Yes														
Placebo	20	49.69	15.34	51.03	10.03	-0.72	3.18	-6.97	5.53					
Nintedanib	17	52.06	17.39	57.79	13.98	3.75	3.63	-3.37	10.87	4.47	4.82	-4.99	13.94	
No														
Placebo	303	51.37	15.65	51.42	14.20	-0.97	0.82	-2.58	0.64					
Nintedanib	311	52.58	14.84	51.68	14.40	-1.26	0.82	-2.87	0.36	-0.29	1.16	-2.57	2.00	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms dyspnea domain score at week 52 by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.1817
Yes														
Placebo	27	22.53	14.35	27.66	19.10	5.73	3.22	-0.60	12.06					
Nintedanib	20	23.90	18.24	29.37	19.50	8.70	3.89	1.05	16.34	2.97	5.04	-6.94	12.88	
No														
Placebo	296	21.09	18.38	28.07	23.12	8.01	0.98	6.09	9.94					
Nintedanib	309	22.01	17.90	24.27	20.13	3.99	0.97	2.08	5.90	-4.02	1.38	-6.73	-1.31	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms cough domain score at week 52 by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.4702
Yes														
Placebo	27	44.14	25.46	47.28	23.12	4.75	4.38	-3.86	13.36					
Nintedanib	20	38.13	24.38	42.71	23.89	3.49	5.28	-6.89	13.87	-1.26	6.85	-14.73	12.20	
No														
Placebo	293	39.59	26.61	44.19	27.50	4.21	1.34	1.58	6.84					
Nintedanib	307	38.99	26.61	37.47	25.86	-2.19	1.33	-4.80	0.42	-6.40	1.88	-10.10	-2.70	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF total score at week 52 by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.1661
Yes														
Placebo	26	42.23	14.22	44.53	12.96	2.93	2.40	-1.79	7.65					
Nintedanib	20	41.82	11.46	44.83	14.22	3.85	2.83	-1.71	9.41	0.92	3.71	-6.36	8.20	
No														
Placebo	295	41.23	14.70	45.01	16.18	3.95	0.72	2.55	5.36					
Nintedanib	309	41.80	14.31	40.82	15.08	-0.45	0.71	-1.85	0.94	-4.41	1.01	-6.39	-2.43	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Impact score at week 52 by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0818
Yes														
Placebo	27	45.35	19.21	45.87	16.78	1.47	2.92	-4.27	7.21					
Nintedanib	21	46.13	13.68	48.91	17.96	4.54	3.41	-2.17	11.24	3.06	4.49	-5.75	11.87	
No														
Placebo	301	45.41	17.77	48.82	18.42	4.00	0.88	2.27	5.73					
Nintedanib	311	45.81	17.95	43.87	18.42	-1.05	0.88	-2.78	0.67	-5.05	1.25	-7.50	-2.61	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms total score at week 52 by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.1537
Yes														
Placebo	27	39.00	12.09	41.85	11.18	3.19	2.37	-1.45	7.84					
Nintedanib	20	37.90	12.58	42.93	13.89	5.00	2.85	-0.59	10.59	1.81	3.69	-5.44	9.07	
No														
Placebo	296	37.32	14.37	41.21	15.66	3.72	0.72	2.31	5.13					
Nintedanib	309	37.81	13.50	37.77	14.04	0.06	0.71	-1.34	1.46	-3.66	1.01	-5.65	-1.67	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms Fatigue domain score at week 52 by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.2524
Yes														
Placebo	27	50.32	16.05	50.60	12.93	-1.82	2.74	-7.20	3.55					
Nintedanib	20	51.69	19.27	56.72	16.56	2.87	3.29	-3.59	9.33	4.69	4.27	-3.70	13.08	
No														
Placebo	296	51.36	15.60	51.47	14.08	-0.87	0.83	-2.51	0.76					
Nintedanib	308	52.61	14.67	51.68	14.25	-1.25	0.83	-2.88	0.37	-0.38	1.17	-2.68	1.92	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.13 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms dyspnea domain score at week 52 by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0744
Yes														
Placebo	12	19.26	10.80	22.10	14.97	2.91	4.88	-6.68	12.50					
Nintedanib	5	19.01	14.81	31.75	26.73	15.46	7.69	0.36	30.56	12.56	9.11	-5.33	30.44	
No														
Placebo	311	21.29	18.29	28.26	23.02	8.00	0.95	6.12	9.87					
Nintedanib	324	22.17	17.95	24.46	20.02	4.10	0.95	2.23	5.97	-3.90	1.35	-6.54	-1.25	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.14 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms cough domain score at week 52 by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3168
Yes														
Placebo	12	45.49	27.44	47.50	18.96	3.39	6.64	-9.66	16.44					
Nintedanib	5	35.83	22.55	42.71	25.09	9.66	10.48	-10.91	30.24	6.27	12.41	-18.10	30.64	
No														
Placebo	308	39.76	26.49	44.33	27.42	4.28	1.30	1.72	6.84					
Nintedanib	322	38.99	26.53	37.71	25.78	-2.02	1.30	-4.57	0.53	-6.30	1.84	-9.91	-2.69	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF total score at week 52 by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0591
Yes														
Placebo	11	41.12	14.35	43.70	13.33	2.45	3.74	-4.89	9.79					
Nintedanib	5	38.69	12.78	46.41	18.07	11.04	5.60	0.04	22.05	8.59	6.73	-4.64	21.82	
No														
Placebo	310	41.32	14.67	45.01	16.03	3.91	0.70	2.54	5.28					
Nintedanib	324	41.85	14.17	40.98	15.01	-0.37	0.69	-1.73	0.99	-4.28	0.98	-6.21	-2.35	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.17 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Impact score at week 52 by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0151
Yes														
Placebo	12	43.50	20.15	42.59	19.43	-0.63	4.42	-9.31	8.04					
Nintedanib	6	43.91	15.83	53.35	24.38	13.34	6.26	1.05	25.63	13.97	7.65	-1.06	29.01	
No														
Placebo	316	45.47	17.80	48.80	18.23	3.95	0.86	2.26	5.63					
Nintedanib	326	45.87	17.75	44.01	18.29	-0.96	0.86	-2.65	0.72	-4.91	1.21	-7.29	-2.53	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.18 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms total score at week 52 by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0391
Yes														
Placebo	12	38.67	11.02	41.87	9.50	2.58	3.58	-4.45	9.61					
Nintedanib	5	35.45	10.48	47.11	18.42	12.96	5.62	1.93	24.00	10.38	6.66	-2.71	23.46	
No														
Placebo	311	37.41	14.30	41.24	15.51	3.71	0.70	2.34	5.09					
Nintedanib	324	37.85	13.48	37.94	13.98	0.16	0.70	-1.20	1.53	-3.55	0.99	-5.49	-1.61	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in L-PF Symptoms Fatigue domain score at week 52 by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.1317
Yes														
Placebo	12	51.25	12.27	56.00	5.68	2.09	4.13	-6.01	10.20					
Nintedanib	5	51.50	11.40	66.88	19.72	13.65	6.48	0.92	26.39	11.56	7.68	-3.53	26.65	
No														
Placebo	311	51.27	15.74	51.22	14.16	-1.07	0.81	-2.65	0.52					
Nintedanib	323	52.57	15.01	51.75	14.25	-1.23	0.80	-2.81	0.35	-0.17	1.14	-2.40	2.07	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 28.1.1.2.2 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score of <= 5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by HRCT pattern - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
HRCT Pattern									0.5580
UIP-like pattern only	201	204	1.19	(0.98	1.44)	1.44	(0.94	2.20)	
Other fibrotic patterns	122	125	1.27	(1.01	1.58)	1.77	(1.03	3.03)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score are assigned to <= 5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.3.2 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score of <= 5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by gender - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Gender									0.2402
Male	170	176	1.34	(1.08	1.66)	1.87	(1.18	2.96)	
Female	153	153	1.10	(0.90	1.35)	1.26	(0.78	2.04)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score are assigned to <= 5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.4.2 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score of <= 5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by age group - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Age group									0.0695
<65 years	119	137	1.01	(0.83	1.24)	1.04	(0.61	1.77)	
>=65 years	204	192	1.38	(1.12	1.70)	1.94	(1.27	2.97)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score are assigned to <= 5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.5.2 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score of <= 5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by baseline FVC % predicted - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Baseline FVC % predicted									0.0358
<=70%	186	194	1.44	(1.16	1.78)	2.11	(1.37	3.27)	
>70%	137	135	1.02	(0.83	1.24)	1.02	(0.61	1.72)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score are assigned to <= 5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.6.2 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score of <= 5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by underlying clinical ILD diagnosis - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Underlying clinical ILD diagnosis									0.7484
Hypersensitivity pneumonitis	88	84	1.27	(0.96	1.69)	1.73	(0.91	3.29)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	59	64	1.40	(1.00	1.98)	2.16	(1.00	4.65)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	64	1.24	(0.84	1.83)	1.51	(0.69	3.29)	
Autoimmune ILDs	85	81	1.04	(0.80	1.35)	1.10	(0.57	2.12)	
Other ILDs	41	36	1.29	(0.81	2.04)	1.72	(0.64	4.59)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
The p-value is derived from heterogeneity test of meta-analysis for odds ratios estimated for the subgroups.
Decreases in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score are assigned to <= 5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.7.2 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score of <= 5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by region - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Region									0.7212
Asia	76	79	1.12	(0.84	1.50)	1.27	(0.65	2.48)	
Europe	139	152	1.21	(0.97	1.51)	1.54	(0.94	2.54)	
Canada and United States	69	66	1.38	(1.02	1.88)	2.20	(1.04	4.68)	
Rest of World	39	32	1.12	(0.67	1.87)	1.26	(0.47	3.40)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
The p-value is derived from heterogeneity test of meta-analysis for odds ratios estimated for the subgroups.
Decreases in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score are assigned to <= 5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.8.2 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score of <= 5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by bodyweight - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Baseline bodyweight									0.7641
<=65 kg	88	91	1.31	(0.95	1.80)	1.69	(0.90	3.19)	
>65 kg	235	238	1.19	(1.01	1.40)	1.51	(1.03	2.23)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score are assigned to <= 5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.9.2 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score of <= 5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
DMARDs with known hepatotoxic effects at baseline									0.3055
Yes	20	17	0.89	(0.47	1.71)	0.77	(0.19	3.09)	
No	303	312	1.24	(1.06	1.44)	1.62	(1.15	2.28)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score are assigned to <= 5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.10.2 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score of <= 5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
DMARDs with known gastrointestinal effects at baseline									0.1863
Yes	27	20	0.84	(0.45	1.56)	0.69	(0.20	2.40)	
No	296	309	1.25	(1.07	1.45)	1.65	(1.17	2.32)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score are assigned to <= 5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.11.2 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score of <= 5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by Methotrexate use - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Methotrexate use at baseline									0.1153
Yes	12	5	0.37	(0.06	2.31)	0.21	(0.01	3.20)	
No	311	324	1.23	(1.06	1.43)	1.61	(1.15	2.25)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms dyspnoea domain score are assigned to <= 5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.2.3 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms cough domain score of <= 0.5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by HRCT pattern - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
HRCT Pattern									0.7175
UIP-like pattern only	199	203	1.21	(1.00	1.47)	1.60	(1.03	2.50)	
Other fibrotic patterns	121	124	1.13	(0.88	1.46)	1.41	(0.80	2.48)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms cough domain score are assigned to <= 0.5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.3.3 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms cough domain score of <= 0.5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by gender - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Gender									0.3787
Male	167	175	1.23	(0.99	1.53)	1.76	(1.09	2.87)	
Female	153	152	1.12	(0.90	1.40)	1.29	(0.78	2.14)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms cough domain score are assigned to <= 0.5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.4.3 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms cough domain score of <= 0.5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by age group - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Age group									0.0340
<65 years	118	135	0.97	(0.75	1.25)	0.96	(0.55	1.69)	
>=65 years	202	192	1.34	(1.10	1.62)	2.09	(1.33	3.29)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms cough domain score are assigned to <= 0.5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.5.3 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms cough domain score of <= 0.5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by baseline FVC % predicted - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Baseline FVC % predicted									0.6329
<=70%	184	193	1.11	(0.90	1.36)	1.44	(0.91	2.27)	
>70%	136	134	1.28	(1.02	1.61)	1.71	(0.99	2.95)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms cough domain score are assigned to <= 0.5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.6.3 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms cough domain score of <= 0.5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by underlying clinical ILD diagnosis - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Underlying clinical ILD diagnosis									0.8307
Hypersensitivity pneumonitis	88	84	1.30	(0.95	1.77)	1.97	(0.99	3.93)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	59	63	1.01	(0.72	1.41)	1.23	(0.55	2.76)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	63	1.19	(0.80	1.77)	1.32	(0.58	2.99)	
Autoimmune ILDs	83	81	1.13	(0.85	1.51)	1.31	(0.66	2.62)	
Other ILDs	40	36	1.39	(0.88	2.18)	2.10	(0.74	5.90)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
The p-value is derived from heterogeneity test of meta-analysis for odds ratios estimated for the subgroups.
Decreases in the L-PF Symptoms cough domain score are assigned to <= 0.5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.7.3 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms cough domain score of <= 0.5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by region - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Region									0.1050
Asia	76	79	1.79	(1.27	2.52)	3.08	(1.49	6.41)	
Europe	137	150	1.07	(0.84	1.35)	1.24	(0.73	2.11)	
Canada and United States	69	66	1.17	(0.85	1.62)	1.58	(0.73	3.40)	
Rest of World	38	32	0.74	(0.45	1.21)	0.72	(0.25	2.05)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
The p-value is derived from heterogeneity test of meta-analysis for odds ratios estimated for the subgroups.
Decreases in the L-PF Symptoms cough domain score are assigned to <= 0.5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.8.3 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms cough domain score of <= 0.5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by bodyweight - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo					
			Risk ratio			Odds ratio		p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower Upper	
Baseline bodyweight								0.4987
<=65 kg	87	91	1.29	(0.95	1.74)	1.85	(0.94 3.63)	
>65 kg	233	236	1.14	(0.96	1.37)	1.41	(0.94 2.12)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms cough domain score are assigned to <= 0.5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.9.3 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms cough domain score of <= 0.5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
DMARDs with known hepatotoxic effects at baseline									0.7626
Yes	20	17	1.00	(0.44	2.29)	1.21	(0.27	5.45)	
No	300	310	1.19	(1.01	1.39)	1.53	(1.07	2.20)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms cough domain score are assigned to <= 0.5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.10.3 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms cough domain score of <= 0.5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
DMARDs with known gastrointestinal effects at baseline									0.5572
Yes	27	20	0.94	(0.47	1.86)	1.03	(0.27	3.89)	
No	293	307	1.19	(1.02	1.40)	1.55	(1.08	2.24)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms cough domain score are assigned to <= 0.5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.11.3 Proportion of patients with a change from baseline in the L-PF Symptoms cough domain score of <= 0.5 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by Methotrexate use - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Methotrexate use at baseline									0.7033
Yes	12	5	0.87	(0.25	3.02)	0.97	(0.09	10.53)	
No	308	322	1.18	(1.01	1.38)	1.53	(1.07	2.18)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Decreases in the L-PF Symptoms cough domain score are assigned to <= 0.5 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 76.1.1.1.6 Time to first acute ILD exacerbation or death over the whole trial by HRCT pattern - Treated Set
Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure: Number Failed	Failure: %	Censored: Number Censored	Censored: %	Probability of survival	Comparison vs Placebo: Hazard ratio [2]	95% confidence interval: Lower	95% confidence interval: Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4501
UIP-like pattern only										
Placebo	206	47	22.8	159	77.2	0.6361				
Nintedanib	206	31	15.0	175	85.0	0.7594	0.62	0.39	0.97	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	18	14.4	107	85.6	0.8209				
Nintedanib	126	15	11.9	111	88.1	0.7626	0.83	0.42	1.65	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.2.6 Time to first acute ILD exacerbation or death over the whole trial by gender - Treated Set
Overall Population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.1999
Male										
Placebo	177	41	23.2	136	76.8	0.6548				
Nintedanib	179	34	19.0	145	81.0	0.6868	0.80	0.51	1.26	
Female										
Placebo	154	24	15.6	130	84.4	0.7673				
Nintedanib	153	12	7.8	141	92.2	0.8206	0.47	0.23	0.94	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.3.6 Time to first acute ILD exacerbation or death over the whole trial by age group - Treated Set
Overall Population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure: Number Failed	Failure: %	Censored: Number Censored	Censored: %	Probability of survival	Comparison vs Placebo: Hazard ratio [2]	95% confidence interval: Lower	95% confidence interval: Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4116
<65 years										
Placebo	121	17	14.0	104	86.0	0.7592				
Nintedanib	139	11	7.9	128	92.1	0.9120	0.53	0.25	1.14	
>=65 years										
Placebo	210	48	22.9	162	77.1	0.6902				
Nintedanib	193	35	18.1	158	81.9	0.6482	0.77	0.50	1.18	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.4.6 Time to first acute ILD exacerbation or death over the whole trial by FVC % predicted - Treated Set
Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.7834
<=70%										
Placebo	193	43	22.3	150	77.7	0.6581				
Nintedanib	196	32	16.3	164	83.7	0.7964	0.69	0.44	1.09	
>70%										
Placebo	138	22	15.9	116	84.1	0.8050				
Nintedanib	136	14	10.3	122	89.7	0.6368	0.60	0.31	1.18	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.5.6 Time to first acute ILD exacerbation or death over the whole trial by underlying ILD diagnosis - Treated Set
Overall Population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9112
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	17	19.1	72	80.9	0.7200				
Nintedanib	84	14	16.7	70	83.3	0.8144	0.84	0.41	1.70	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	9	14.8	52	85.2	0.8512				
Nintedanib	64	6	9.4	58	90.6	0.4484	0.64	0.23	1.81	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	14	28.0	36	72.0	0.4998				
Nintedanib	64	10	15.6	54	84.4	0.7564	0.56	0.25	1.26	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	18	20.5	70	79.5	0.7232				
Nintedanib	82	10	12.2	72	87.8	0.5844	0.58	0.27	1.27	
Other ILDs										
Placebo	43	7	16.3	36	83.7	0.8132				
Nintedanib	38	6	15.8	32	84.2	0.8043	0.89	0.30	2.68	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.6.6 Time to first acute ILD exacerbation or death over the whole trial by region - Treated Set
Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.0629
Asia										
Placebo	76	19	25.0	57	75.0	0.5982				
Nintedanib	79	4	5.1	75	94.9	0.9411	0.20	0.07	0.58	
Europe										
Placebo	147	27	18.4	120	81.6	0.7856				
Nintedanib	154	29	18.8	125	81.2	0.6788	0.95	0.56	1.61	
Canada and United States										
Placebo	69	14	20.3	55	79.7	0.7391				
Nintedanib	67	9	13.4	58	86.6	0.6576	0.57	0.24	1.37	
Rest of World										
Placebo	39	5	12.8	34	87.2	0.4406				
Nintedanib	32	4	12.5	28	87.5	0.8133	0.88	0.24	3.30	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox’s regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox’s regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.7.6 Time to first acute ILD exacerbation or death over the whole trial by bodyweight - Treated Set
Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.0240
<=65 kg										
Placebo	89	22	24.7	67	75.3	0.6322				
Nintedanib	91	7	7.7	84	92.3	0.9034	0.29	0.13	0.69	
>65 kg										
Placebo	242	43	17.8	199	82.2	0.7345				
Nintedanib	241	39	16.2	202	83.8	0.6768	0.88	0.57	1.35	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.8.6 Time to first acute ILD exacerbation or death over the whole trial by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4280
Yes										
Placebo	21	4	19.0	17	81.0	0.7912				
Nintedanib	18	4	22.2	14	77.8	0.3984	1.04	0.26	4.22	
No										
Placebo	310	61	19.7	249	80.3	0.6995				
Nintedanib	314	42	13.4	272	86.6	0.7955	0.65	0.44	0.96	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.9.6 Time to first acute ILD exacerbation or death over the whole trial by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.9315
Yes										
Placebo	28	7	25.0	21	75.0	0.7296				
Nintedanib	21	4	19.0	17	81.0	0.4176	0.69	0.20	2.40	
No										
Placebo	303	58	19.1	245	80.9	0.7051				
Nintedanib	311	42	13.5	269	86.5	0.7935	0.68	0.45	1.01	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.10.6 Time to first acute ILD exacerbation or death over the whole trial by Methotrexate use - Treated Set
Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8991
Yes										
Placebo	13	3	23.1	10	76.9	0.7692				
Nintedanib	6	1	16.7	5	83.3	0.8333	0.54	0.06	5.22	
No										
Placebo	318	62	19.5	256	80.5	0.7006				
Nintedanib	326	45	13.8	281	86.2	0.7510	0.67	0.46	0.99	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.1.8 Time to first non-elective hospitalisation or death over the whole trial by HRCT pattern
Treated Set - Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.7669
UIP-like pattern only										
Placebo	206	99	48.1	107	51.9	0.3485				
Nintedanib	206	89	43.2	117	56.8	0.3890	0.84	0.63	1.12	
Other fibrotic patterns										
Placebo	125	51	40.8	74	59.2	0.4772				
Nintedanib	126	45	35.7	81	64.3	0.6067	0.91	0.61	1.35	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.2.8 Time to first non-elective hospitalisation or death over the whole trial by gender
Treated Set - Overall Population

Gender/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8756
Male										
Placebo	177	90	50.8	87	49.2	0.3544				
Nintedanib	179	81	45.3	98	54.7	0.3008	0.88	0.65	1.19	
Female										
Placebo	154	60	39.0	94	61.0	0.4508				
Nintedanib	153	53	34.6	100	65.4	0.6203	0.86	0.59	1.24	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.3.8 Time to first non-elective hospitalisation or death over the whole trial by age group
Treated Set - Overall Population

Age group/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8785
<65 years										
Placebo	121	42	34.7	79	65.3	0.4365				
Nintedanib	139	43	30.9	96	69.1	0.4932	0.84	0.55	1.29	
>=65 years										
Placebo	210	108	51.4	102	48.6	0.3980				
Nintedanib	193	91	47.2	102	52.8	0.4238	0.91	0.69	1.20	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.4.8 Time to first non-elective hospitalisation or death over the whole trial by FVC % predicted
Treated Set - Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.6058
<=70%										
Placebo	193	102	52.8	91	47.2	0.3032				
Nintedanib	196	91	46.4	105	53.6	0.4027	0.82	0.61	1.08	
>70%										
Placebo	138	48	34.8	90	65.2	0.5667				
Nintedanib	136	43	31.6	93	68.4	0.6123	0.93	0.62	1.40	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.5.8 Time to first non-elective hospitalisation or death over the whole trial by underlying ILD diagnosis
Treated Set - Overall Population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4871
Hypersensitivity pneumonitis										
Placebo	89	39	43.8	50	56.2	0.4925				
Nintedanib	84	34	40.5	50	59.5	0.3749	0.87	0.55	1.38	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia										
Placebo	61	24	39.3	37	60.7	0.5548				
Nintedanib	64	17	26.6	47	73.4	0.6775	0.61	0.33	1.14	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia										
Placebo	50	27	54.0	23	46.0	0.2761				
Nintedanib	64	31	48.4	33	51.6	0.4073	0.98	0.59	1.65	
Autoimmune ILDs										
Placebo	88	39	44.3	49	55.7	0.4651				
Nintedanib	82	38	46.3	44	53.7	0.4750	1.12	0.72	1.75	
Other ILDs										
Placebo	43	21	48.8	22	51.2	0.2746				
Nintedanib	38	14	36.8	24	63.2	0.5246	0.64	0.32	1.28	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.6.8 Time to first non-elective hospitalisation or death over the whole trial by region
Treated Set - Overall Population

Region/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.8270
Asia										
Placebo	76	41	53.9	35	46.1	0.3286				
Nintedanib	79	38	48.1	41	51.9	0.2874	0.84	0.54	1.31	
Europe										
Placebo	147	72	49.0	75	51.0	0.4004				
Nintedanib	154	61	39.6	93	60.4	0.5467	0.78	0.56	1.10	
Canada and United States										
Placebo	69	27	39.1	42	60.9	0.5166				
Nintedanib	67	26	38.8	41	61.2	0.5648	0.98	0.57	1.68	
Rest of World										
Placebo	39	10	25.6	29	74.4	0.3464				
Nintedanib	32	9	28.1	23	71.9	0.6552	1.08	0.44	2.66	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.7.8 Time to first non-elective hospitalisation or death over the whole trial by bodyweight
Treated Set - Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.3742
<=65 kg										
Placebo	89	43	48.3	46	51.7	0.3625				
Nintedanib	91	43	47.3	48	52.7	0.3628	1.01	0.66	1.55	
>65 kg										
Placebo	242	107	44.2	135	55.8	0.4246				
Nintedanib	241	91	37.8	150	62.2	0.5443	0.80	0.60	1.06	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.8.8 Time to first non-elective hospitalisation or death over the whole trial by DMARDs with known hepatotoxic effects Treated Set - Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.4526
Yes										
Placebo	21	11	52.4	10	47.6	0.3918				
Nintedanib	18	10	55.6	8	44.4	0.3208	1.06	0.43	2.62	
No										
Placebo	310	139	44.8	171	55.2	0.4037				
Nintedanib	314	124	39.5	190	60.5	0.4641	0.85	0.66	1.08	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.9.8 Time to first non-elective hospitalisation or death over the whole trial by DMARDs with known gastrointestinal effects Treated Set - Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.5785
Yes										
Placebo	28	16	57.1	12	42.9	0.3790				
Nintedanib	21	12	57.1	9	42.9	0.3562	1.05	0.48	2.29	
No										
Placebo	303	134	44.2	169	55.8	0.4082				
Nintedanib	311	122	39.2	189	60.8	0.4646	0.85	0.67	1.09	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Table 76.1.1.10.8 Time to first non-elective hospitalisation or death over the whole trial by Methotrexate use
Treated Set - Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number at risk [1]	Failure Number Failed	Failure %	Censored Number Censored	Censored %	Probability of survival	Comparison vs Placebo Hazard ratio [2]	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Treatment by subgroup interaction p-value [3]
										0.2046
Yes										
Placebo	13	8	61.5	5	38.5	0.3462				
Nintedanib	6	4	66.7	2	33.3	0.3333	1.49	0.43	5.21	
No										
Placebo	318	142	44.7	176	55.3	0.4033				
Nintedanib	326	130	39.9	196	60.1	0.4659	0.86	0.68	1.09	

[1] Cumulative number of patients entering the respective time interval
[2] Based on Cox's regression model with terms for treatment, stratified by HRCT pattern
[3] Based on a Cox's regression model with terms for treatment, subgroup and treatment by subgroup, stratified by HRCT pattern

csap076\tlf\csd-tte2-death.sas 28MAY2020

Anhang 4-G3.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Table 38.1.1.1.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in K-BILD total score at 52 weeks by HRCT pattern
Treated Set - Overall population

HRCT pattern/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.7550
UIP-like pattern only														
Placebo	205	53.05	9.37	53.85	13.56	-0.58	0.76	-2.08	0.91					
Nintedanib	206	53.13	10.82	54.86	11.25	0.95	0.76	-0.55	2.45	1.53	1.08	-0.58	3.65	
Other fibrotic patterns														
Placebo	125	51.05	10.50	50.48	13.58	-1.11	0.94	-2.95	0.73					
Nintedanib	126	51.43	11.33	52.90	11.05	-0.11	0.96	-2.00	1.77	1.00	1.34	-1.64	3.63	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).
King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD): The domain and total scores each range from 0-100, and higher scores indicate a better health status.

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in K-BILD total score at 52 weeks by gender - Treated Set
Overall population

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.8058
Male														
Placebo	176	52.45	10.01	52.98	13.89	-0.93	0.82	-2.54	0.68					
Nintedanib	179	53.33	10.98	54.62	11.76	0.23	0.82	-1.38	1.83	1.16	1.16	-1.11	3.43	
Female														
Placebo	154	52.12	9.69	51.94	13.41	-0.66	0.86	-2.34	1.02					
Nintedanib	153	51.50	11.05	53.50	10.52	0.91	0.88	-0.81	2.64	1.57	1.22	-0.83	3.98	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).
King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD): The domain and total scores each range from 0-100, and higher scores indicate a better health status.

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in K-BILD total score at 52 weeks by age group
Treated Set - Overall population

Age group/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.6644
<65 years														
Placebo	121	50.30	9.98	52.07	13.29	0.31	0.97	-1.61	2.22					
Nintedanib	139	51.83	11.51	53.94	11.68	1.12	0.91	-0.67	2.90	0.81	1.33	-1.80	3.42	
>=65 years														
Placebo	209	53.45	9.60	52.71	13.87	-1.42	0.74	-2.89	0.04					
Nintedanib	193	52.95	10.69	54.22	10.83	0.13	0.80	-1.43	1.69	1.55	1.09	-0.58	3.69	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).
King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD): The domain and total scores each range from 0-100, and higher scores indicate a better health status.

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in K-BILD total score at 52 weeks by baseline FVC % predicted - Treated Set - Overall population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.1002
<=70%														
Placebo	193	50.13	9.31	48.80	11.62	-2.92	0.77	-4.43	-1.41					
Nintedanib	196	51.29	10.91	52.43	12.12	-0.41	0.77	-1.91	1.10	2.52	1.08	0.39	4.64	
>70%														
Placebo	137	55.35	9.80	57.50	14.62	2.20	0.90	0.42	3.98					
Nintedanib	136	54.20	11.02	56.49	9.25	1.95	0.92	0.14	3.76	-0.25	1.28	-2.76	2.27	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).
King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD): The domain and total scores each range from 0-100, and higher scores indicate a better health status.

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.3 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in K-BILD total score at 52 weeks by underlying ILD diagnosis - Treated Set - Overall population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.4219
Hypersensitivity pneumonitis														
Placebo	89	50.62	10.03	48.75	14.29	-2.14	1.12	-4.34	0.07					
Nintedanib	84	53.22	9.01	53.67	12.19	-0.08	1.20	-2.43	2.27	2.06	1.64	-1.17	5.28	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia														
Placebo	61	50.16	9.02	52.10	11.99	0.04	1.39	-2.68	2.76					
Nintedanib	64	51.50	12.76	54.33	10.32	0.75	1.34	-1.88	3.38	0.71	1.93	-3.08	4.49	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia														
Placebo	50	54.70	10.00	54.32	17.52	-0.51	1.48	-3.42	2.41					
Nintedanib	64	54.27	12.11	53.35	12.11	-0.88	1.34	-3.51	1.74	-0.38	1.99	-4.29	3.54	
Autoimmune ILDs														
Placebo	87	52.59	9.71	55.22	11.95	1.36	1.15	-0.90	3.61					
Nintedanib	82	51.30	10.82	55.00	10.57	1.81	1.21	-0.57	4.20	0.46	1.67	-2.81	3.73	
Other ILDs														
Placebo	43	55.40	9.67	53.22	10.23	-3.87	1.67	-7.16	-0.58					
Nintedanib	38	52.05	10.58	54.07	10.52	1.35	1.75	-2.09	4.78	5.22	2.42	0.46	9.97	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).
King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD): The domain and total scores each range from 0-100, and higher scores indicate a better health status.

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in K-BILD total score at week 52 by region - Treated set Overall Population

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.6022
Asia														
Placebo	76	55.28	7.87	55.81	11.43	-0.71	1.22	-3.11	1.69					
Nintedanib	79	54.85	9.93	55.82	10.97	0.66	1.18	-1.66	2.99	1.37	1.69	-1.95	4.70	
Europe														
Placebo	146	50.74	10.69	51.11	13.75	-0.71	0.88	-2.44	1.02					
Nintedanib	154	51.13	10.89	52.66	11.97	0.12	0.87	-1.59	1.83	0.83	1.23	-1.59	3.25	
Canada and United States														
Placebo	69	52.46	9.34	48.93	13.15	-3.81	1.30	-6.36	-1.26					
Nintedanib	67	52.79	10.75	53.56	9.74	-0.18	1.36	-2.85	2.50	3.63	1.88	-0.06	7.32	
Rest of World														
Placebo	39	52.03	9.87	56.62	15.85	3.64	1.68	0.34	6.94					
Nintedanib	32	52.53	14.03	57.66	9.47	3.79	1.92	0.01	7.57	0.15	2.55	-4.86	5.17	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient.
Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).
King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD): The domain and total scores each range from 0-100, and higher scores indicate a better health status.

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in K-BILD total score at week 52 by bodyweight - Treated set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0681
<=65 kg														
Placebo	89	53.34	8.93	51.86	11.81	-3.00	1.15	-5.26	-0.75					
Nintedanib	91	53.97	10.96	56.40	10.75	0.89	1.16	-1.39	3.17	3.89	1.63	0.70	7.09	
>65 kg														
Placebo	241	51.91	10.15	52.69	14.25	0.02	0.69	-1.33	1.36					
Nintedanib	241	51.92	11.03	53.29	11.26	0.44	0.70	-0.93	1.81	0.43	0.98	-1.49	2.34	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient.
Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).
King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD): The domain and total scores each range from 0-100, and higher scores indicate a better health status.

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in K-BILD total score at week 52 by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3034
Yes														
Placebo	20	52.72	8.07	54.21	10.48	0.98	2.38	-3.69	5.66					
Nintedanib	18	51.21	6.91	50.66	12.81	-1.21	2.62	-6.35	3.93	-2.19	3.53	-9.13	4.74	
No														
Placebo	310	52.27	9.96	52.36	13.83	-0.90	0.61	-2.10	0.29					
Nintedanib	314	52.56	11.23	54.29	11.09	0.65	0.61	-0.56	1.85	1.55	0.86	-0.15	3.25	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient.
Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).
King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD): The domain and total scores each range from 0-100, and higher scores indicate a better health status.

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in K-BILD total score at week 52 by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.1640
Yes														
Placebo	27	51.77	8.53	52.72	10.44	0.05	2.04	-3.97	4.06					
Nintedanib	21	51.42	7.63	49.83	11.93	-2.85	2.40	-7.56	1.85	-2.90	3.14	-9.07	3.27	
No														
Placebo	303	52.34	9.97	52.45	13.91	-0.86	0.62	-2.07	0.35					
Nintedanib	311	52.56	11.23	54.39	11.11	0.78	0.62	-0.43	2.00	1.65	0.87	-0.06	3.36	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient.
Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).
King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD): The domain and total scores each range from 0-100, and higher scores indicate a better health status.

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.4 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in K-BILD total score at week 52 by Methotrexate use - Treated set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.1838
Yes														
Placebo	13	52.21	8.61	52.38	10.67	-0.91	2.96	-6.73	4.90					
Nintedanib	6	50.63	9.32	46.54	20.97	-6.58	4.38	-15.18	2.03	-5.66	5.29	-16.05	4.72	
No														
Placebo	317	52.30	9.91	52.48	13.77	-0.78	0.60	-1.96	0.40					
Nintedanib	326	52.52	11.07	54.24	10.95	0.69	0.60	-0.50	1.87	1.47	0.85	-0.21	3.14	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, random effect for patient.
Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).
King´s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD): The domain and total scores each range from 0-100, and higher scores indicate a better health status.

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 28.1.1.2.1 Proportion of patients with a change from baseline in the K-BILD total score of >= 0.7 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by HRCT pattern - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
HRCT Pattern									0.9969
UIP-like pattern only	205	206	1.22	(0.97	1.54)	1.47	(0.96	2.24)	
Other fibrotic patterns	125	126	1.20	(0.92	1.58)	1.46	(0.86	2.49)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Declines in the K-BILD total score are assigned to < 0.7 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.3.1 Proportion of patients with a change from baseline in the K-BILD total score of >= 0.7 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by gender - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Gender									0.8102
Male	176	179	1.22	(0.96	1.57)	1.51	(0.96	2.40)	
Female	154	153	1.20	(0.93	1.54)	1.39	(0.86	2.27)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Declines in the K-BILD total score are assigned to < 0.7 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.4.1 Proportion of patients with a change from baseline in the K-BILD total score of >= 0.7 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by age group - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Age group									0.2066
<65 years	121	139	1.02	(0.79	1.32)	1.11	(0.65	1.88)	
>=65 years	209	193	1.36	(1.07	1.72)	1.71	(1.12	2.63)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Declines in the K-BILD total score are assigned to < 0.7 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.5.1 Proportion of patients with a change from baseline in the K-BILD total score of >= 0.7 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by baseline FVC % predicted - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Baseline FVC % predicted									0.0598
<=70%	193	196	1.40	(1.09	1.81)	1.94	(1.25	3.03)	
>70%	137	136	1.03	(0.81	1.31)	1.00	(0.59	1.70)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Declines in the K-BILD total score are assigned to < 0.7 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.6.1 Proportion of patients with a change from baseline in the K-BILD total score of >= 0.7 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by underlying clinical ILD diagnosis - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Underlying clinical ILD diagnosis									0.5282
Hypersensitivity pneumonitis	89	84	1.08	(0.74	1.56)	1.27	(0.66	2.44)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	64	1.18	(0.79	1.76)	1.42	(0.66	3.05)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	64	1.21	(0.79	1.87)	1.41	(0.64	3.13)	
Autoimmune ILDs	87	82	1.10	(0.82	1.47)	1.19	(0.61	2.29)	
Other ILDs	43	38	2.28	(1.17	4.47)	3.54	(1.21	10.37)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
The p-value is derived from heterogeneity test of meta-analysis for odds ratios estimated for the subgroups.
Declines in the K-BILD total score are assigned to < 0.7 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.7.1 Proportion of patients with a change from baseline in the K-BILD total score of >= 0.7 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by region - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Region									0.7018
Asia	76	79	1.25	(0.85	1.83)	1.47	(0.74	2.91)	
Europe	146	154	1.21	(0.93	1.57)	1.46	(0.89	2.39)	
Canada and United States	69	67	1.45	(0.94	2.21)	1.98	(0.93	4.23)	
Rest of World	39	32	0.96	(0.63	1.44)	0.92	(0.33	2.54)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
The p-value is derived from heterogeneity test of meta-analysis for odds ratios estimated for the subgroups.
Declines in the K-BILD total score are assigned to < 0.7 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.8.1 Proportion of patients with a change from baseline in the K-BILD total score of >= 0.7 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by bodyweight - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Baseline bodyweight									0.5273
<=65 kg	89	91	1.34	(0.93	1.93)	1.74	(0.90	3.36)	
>65 kg	241	241	1.17	(0.96	1.43)	1.36	(0.93	2.01)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Declines in the K-BILD total score are assigned to < 0.7 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.9.1 Proportion of patients with a change from baseline in the K-BILD total score of >= 0.7 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
DMARDs with known hepatotoxic effects at baseline									0.5218
Yes	20	18	1.00	(0.55	1.84)	0.95	(0.24	3.77)	
No	310	314	1.23	(1.02	1.48)	1.50	(1.06	2.12)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Declines in the K-BILD total score are assigned to < 0.7 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.10.1 Proportion of patients with a change from baseline in the K-BILD total score of >= 0.7 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
DMARDs with known gastrointestinal effects at baseline									0.3528
Yes	27	21	0.91	(0.48	1.73)	0.83	(0.24	2.89)	
No	303	311	1.24	(1.03	1.49)	1.53	(1.08	2.16)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Declines in the K-BILD total score are assigned to < 0.7 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 28.1.1.11.1 Proportion of patients with a change from baseline in the K-BILD total score of >= 0.7 at week 52 (Based on multiple imputation approach) by Methotrexate use - Treated set Overall Population

	Placebo	Nintedanib	Nintedanib vs Placebo						
			Risk ratio			Odds ratio			p-value
	N	N	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	
Methotrexate use at baseline									0.3084
Yes	13	6	0.70	(0.20	2.49)	0.50	(0.06	4.29)	
No	317	326	1.23	(1.03	1.47)	1.49	(1.07	2.10)	

Odds ratios and profile likelihood confidence intervals are based on a logistic regression model with terms treatment, HRCT pattern 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.
A ratio less than one indicates less risk for Nintedanib.
Treatment by subgroup interaction p-value from logistic regression model, based on type 3 analysis of effects.
Declines in the K-BILD total score are assigned to < 0.7 category.
Missing data at week 52 are imputed using multiple imputation (See TSAP Section 7.4.2.1.2).

csap138\tlf\prop-eff.sas 15APR2020

Table 38.1.1.1.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by HRCT pattern - Treated Set Overall Population

HRCT pattern/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.1559
UIP-like pattern only														
Placebo	205	64.95	19.80	63.87	19.99	-3.09	1.22	-5.50	-0.69					
Nintedanib	205	65.81	20.30	67.70	19.15	1.08	1.24	-1.35	3.51	4.17	1.74	0.76	7.59	
Other fibrotic patterns														
Placebo	125	59.58	18.93	61.05	21.20	-0.73	1.51	-3.69	2.22					
Nintedanib	126	62.90	19.54	64.41	18.31	-0.49	1.54	-3.52	2.53	0.24	2.16	-4.00	4.47	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by gender - Treated Set Overall Population

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0396
Male														
Placebo	176	64.09	19.16	62.30	20.34	-3.92	1.31	-6.50	-1.34					
Nintedanib	179	63.91	20.42	67.44	19.76	1.33	1.31	-1.25	3.90	5.24	1.85	1.60	8.89	
Female														
Placebo	154	61.58	20.11	63.19	20.73	-0.20	1.37	-2.89	2.49					
Nintedanib	152	65.64	19.61	65.23	17.78	-0.54	1.42	-3.32	2.25	-0.34	1.97	-4.21	3.53	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by age group - Treated Set Overall Population

Age group/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0363
<65 years														
Placebo	121	63.16	18.31	67.67	18.83	2.09	1.55	-0.96	5.14					
Nintedanib	139	63.86	19.95	66.16	19.72	1.04	1.45	-1.81	3.89	-1.05	2.11	-5.20	3.10	
>=65 years														
Placebo	209	62.78	20.38	59.84	20.93	-4.62	1.18	-6.94	-2.29					
Nintedanib	192	65.31	20.13	66.62	18.22	0.08	1.28	-2.43	2.59	4.70	1.74	1.28	8.12	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by FVC % predicted - Treated Set Overall Population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.2469
<=70%														
Placebo	192	60.24	19.20	59.08	20.15	-4.12	1.25	-6.58	-1.66					
Nintedanib	195	62.24	20.06	64.13	19.06	-0.12	1.26	-2.58	2.35	4.00	1.77	0.53	7.48	
>70%														
Placebo	138	66.64	19.66	67.64	20.02	0.51	1.45	-2.34	3.37					
Nintedanib	136	68.24	19.54	69.68	18.17	1.35	1.50	-1.60	4.31	0.84	2.08	-3.25	4.93	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.19 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by underlying clinical ILD diagnosis - Treated Set Overall Population

Underlying ILD Diagnosis / Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.4709
Hypersensitivity pneumonitis														
Placebo	89	61.45	20.94	60.47	22.26	-1.65	1.82	-5.22	1.92					
Nintedanib	84	66.38	18.53	66.83	20.07	-0.13	1.95	-3.97	3.71	1.52	2.67	-3.73	6.76	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia														
Placebo	61	63.79	18.58	63.54	20.44	-3.26	2.25	-7.68	1.15					
Nintedanib	64	64.02	20.59	69.11	17.03	3.18	2.18	-1.10	7.46	6.44	3.13	0.30	12.58	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia														
Placebo	50	69.00	20.18	64.02	21.29	-3.42	2.39	-8.12	1.28					
Nintedanib	63	67.81	20.14	68.02	19.13	0.31	2.18	-3.97	4.59	3.73	3.23	-2.61	10.08	
Autoimmune ILDs														
Placebo	87	59.17	18.34	62.67	18.93	-0.53	1.86	-4.19	3.13					
Nintedanib	82	62.04	20.99	63.60	18.56	-1.31	1.97	-5.18	2.57	-0.78	2.71	-6.10	4.54	
Other ILDs														
Placebo	43	65.21	18.86	65.09	19.28	-3.49	2.70	-8.80	1.81					
Nintedanib	38	62.76	20.02	64.03	19.51	0.89	2.84	-4.70	6.48	4.38	3.92	-3.32	12.09	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.20 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.7082
Asia														
Placebo	76	71.68	17.72	72.97	19.40	1.49	1.98	-2.40	5.39					
Nintedanib	79	73.03	19.19	72.58	18.44	2.04	1.93	-1.75	5.83	0.55	2.72	-4.80	5.90	
Europe														
Placebo	146	57.58	19.75	57.56	19.39	-3.98	1.42	-6.78	-1.19					
Nintedanib	153	59.35	19.56	61.99	18.31	-0.87	1.41	-3.64	1.90	3.12	1.99	-0.79	7.02	
Canada and United States														
Placebo	69	65.25	19.25	60.93	20.19	-4.35	2.10	-8.47	-0.23					
Nintedanib	67	68.03	19.69	66.48	19.32	-1.61	2.21	-5.95	2.72	2.73	3.04	-3.24	8.71	
Rest of World														
Placebo	39	61.67	16.95	64.89	20.28	0.87	2.69	-4.42	6.16					
Nintedanib	32	62.81	17.32	71.40	16.68	7.06	3.11	0.95	13.17	6.19	4.11	-1.89	14.27	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.20 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.5987
<=65 kg														
Placebo	89	62.78	19.41	64.90	20.89	-1.38	1.85	-5.01	2.25					
Nintedanib	90	70.36	20.00	72.42	17.88	2.50	1.91	-1.25	6.25	3.88	2.65	-1.33	9.10	
>65 kg														
Placebo	241	62.97	19.73	61.96	20.36	-2.46	1.10	-4.63	-0.29					
Nintedanib	241	62.59	19.68	64.35	18.79	-0.21	1.12	-2.41	2.00	2.26	1.57	-0.83	5.35	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.20 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.7381
Yes														
Placebo	21	57.43	15.85	55.83	14.48	-3.62	3.74	-10.97	3.73					
Nintedanib	18	64.17	17.93	61.07	19.33	-2.84	4.23	-11.16	5.47	0.78	5.64	-10.30	11.86	
No														
Placebo	309	63.29	19.81	63.21	20.79	-2.05	0.98	-3.98	-0.13					
Nintedanib	313	64.73	20.18	66.71	18.83	0.67	0.99	-1.28	2.62	2.72	1.40	-0.02	5.46	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.20 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.6360
Yes														
Placebo	28	56.11	18.48	53.33	19.03	-5.87	3.24	-12.22	0.49					
Nintedanib	21	65.24	16.24	61.18	20.50	-5.65	3.86	-13.22	1.93	0.22	5.03	-9.66	10.10	
No														
Placebo	302	63.55	19.63	63.62	20.44	-1.80	0.99	-3.74	0.14					
Nintedanib	310	64.67	20.29	66.77	18.74	0.89	0.99	-1.06	2.85	2.69	1.40	-0.06	5.45	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.20 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at week 52 by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0496
Yes														
Placebo	13	58.15	18.65	58.64	15.02	-2.69	4.76	-12.04	6.65					
Nintedanib	6	70.00	15.17	50.00	18.71	-16.71	7.04	-30.54	-2.88	-14.01	8.50	-30.71	2.69	
No														
Placebo	317	63.11	19.66	62.90	20.70	-2.12	0.96	-4.01	-0.23					
Nintedanib	325	64.61	20.12	66.73	18.76	0.80	0.97	-1.11	2.71	2.92	1.37	0.24	5.61	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.1.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in PF-IQOLS summary score at 52 weeks by HRCT pattern
Treated Set - Overall population

HRCT pattern/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.8871
UIP-like pattern only														
Placebo	205	1.756	0.716	1.841	0.803	0.177	0.051	0.076	0.277					
Nintedanib	206	1.790	0.688	1.780	0.740	0.053	0.051	-0.048	0.153	-0.124	0.072	-0.266	0.018	
Other fibrotic patterns														
Placebo	125	1.867	0.747	2.070	0.921	0.232	0.062	0.109	0.354					
Nintedanib	125	1.956	0.785	1.988	0.814	0.124	0.064	-0.002	0.251	-0.107	0.090	-0.283	0.069	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.2.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in PF-IQOLS summary score at 52 weeks by gender
Treated Set - Overall population

Gender/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.5927
Male														
Placebo	176	1.764	0.737	1.845	0.783	0.175	0.055	0.068	0.283					
Nintedanib	179	1.811	0.675	1.765	0.699	0.030	0.054	-0.077	0.137	-0.145	0.077	-0.297	0.007	
Female														
Placebo	154	1.837	0.719	2.028	0.926	0.223	0.057	0.111	0.335					
Nintedanib	152	1.902	0.788	1.972	0.843	0.138	0.059	0.022	0.254	-0.085	0.082	-0.246	0.076	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.3.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in PF-IQOLS summary score at 52 weeks by age group
Treated Set - Overall population

Age group/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.1497
<65 years														
Placebo	121	1.925	0.778	1.945	0.850	0.131	0.065	0.003	0.258					
Nintedanib	139	1.972	0.794	1.998	0.861	0.112	0.061	-0.008	0.232	-0.019	0.089	-0.193	0.155	
>=65 years														
Placebo	209	1.725	0.690	1.928	0.867	0.238	0.050	0.140	0.336					
Nintedanib	192	1.766	0.668	1.753	0.683	0.054	0.053	-0.051	0.159	-0.184	0.073	-0.327	-0.042	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.4.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in PF-IQOLS summary score at 52 weeks by baseline FVC % predicted - Treated Set - Overall population

Baseline FVC % predicted/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.7726
<=70%														
Placebo	192	1.862	0.743	2.050	0.892	0.263	0.052	0.162	0.365					
Nintedanib	195	1.882	0.734	1.950	0.805	0.159	0.052	0.057	0.261	-0.104	0.073	-0.248	0.040	
>70%														
Placebo	138	1.709	0.702	1.779	0.790	0.107	0.060	-0.011	0.226					
Nintedanib	136	1.811	0.724	1.735	0.714	-0.030	0.062	-0.151	0.092	-0.137	0.086	-0.306	0.033	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.5.15 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in PF-IQOLS summary score at 52 weeks by underlying ILD diagnosis - Treated Set - Overall population

Underlying ILD Diagnosis in Groups/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0342
Hypersensitivity pneumonitis														
Placebo	89	1.831	0.736	2.151	0.985	0.327	0.075	0.181	0.474					
Nintedanib	84	1.844	0.715	1.796	0.717	-0.014	0.080	-0.171	0.143	-0.341	0.109	-0.556	-0.127	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia														
Placebo	61	1.858	0.743	1.925	0.766	0.240	0.092	0.059	0.422					
Nintedanib	64	1.867	0.781	1.829	0.751	0.086	0.089	-0.090	0.261	-0.155	0.128	-0.407	0.098	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia														
Placebo	50	1.807	0.730	2.020	0.971	0.237	0.099	0.044	0.431					
Nintedanib	63	1.741	0.752	1.888	0.902	0.184	0.090	0.007	0.361	-0.053	0.134	-0.316	0.209	
Autoimmune ILDs														
Placebo	87	1.853	0.777	1.736	0.750	-0.012	0.077	-0.163	0.138					
Nintedanib	82	1.945	0.724	1.956	0.826	0.127	0.081	-0.033	0.286	0.139	0.111	-0.080	0.358	
Other ILDs														
Placebo	43	1.523	0.532	1.761	0.616	0.250	0.112	0.030	0.470					
Nintedanib	38	1.833	0.653	1.808	0.590	0.003	0.117	-0.226	0.233	-0.247	0.162	-0.565	0.071	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.6.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in PF-IQOLS summary score at week 52 by region - Treated Set Overall Population

Region/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.3413
Asia														
Placebo	76	1.762	0.686	1.749	0.701	0.133	0.082	-0.029	0.295					
Nintedanib	79	1.738	0.705	1.885	0.893	0.149	0.080	-0.007	0.306	0.016	0.114	-0.208	0.241	
Europe														
Placebo	146	1.799	0.749	1.935	0.868	0.171	0.059	0.055	0.286					
Nintedanib	153	1.900	0.763	1.846	0.721	0.059	0.059	-0.056	0.175	-0.112	0.083	-0.275	0.052	
Canada and United States														
Placebo	69	1.909	0.782	2.240	0.961	0.377	0.087	0.205	0.548					
Nintedanib	67	1.904	0.685	1.910	0.748	0.082	0.092	-0.098	0.262	-0.295	0.127	-0.543	-0.046	
Rest of World														
Placebo	39	1.668	0.624	1.790	0.819	0.129	0.113	-0.094	0.351					
Nintedanib	32	1.805	0.714	1.769	0.769	-0.005	0.130	-0.259	0.250	-0.134	0.172	-0.472	0.204	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.7.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in PF-IQOLS summary score at week 52 by bodyweight - Treated Set Overall Population

Baseline bodyweight/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.5513
<=65 kg														
Placebo	89	1.839	0.765	1.973	0.891	0.231	0.077	0.080	0.383					
Nintedanib	91	1.758	0.693	1.739	0.756	0.056	0.078	-0.097	0.210	-0.175	0.110	-0.391	0.041	
>65 kg														
Placebo	241	1.783	0.716	1.921	0.850	0.188	0.046	0.097	0.278					
Nintedanib	240	1.888	0.741	1.903	0.778	0.089	0.047	-0.003	0.181	-0.099	0.066	-0.228	0.030	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.8.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in PF-IQOLS summary score at week 52 by DMARDs with known hepatotoxic effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.2313
Yes														
Placebo	21	1.747	0.681	1.736	0.613	0.031	0.155	-0.273	0.335					
Nintedanib	18	1.737	0.532	1.909	0.816	0.183	0.175	-0.161	0.527	0.152	0.233	-0.306	0.610	
No														
Placebo	309	1.802	0.733	1.948	0.873	0.210	0.041	0.130	0.291					
Nintedanib	313	1.859	0.739	1.858	0.774	0.074	0.041	-0.007	0.155	-0.136	0.058	-0.250	-0.022	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.9.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in PF-IQOLS summary score at week 52 by DMARDs with known gastrointestinal effects - Treated Set Overall Population

DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0164
Yes														
Placebo	28	1.953	0.801	1.715	0.605	-0.062	0.135	-0.327	0.203					
Nintedanib	21	1.765	0.552	2.050	0.844	0.302	0.159	-0.011	0.615	0.363	0.208	-0.046	0.773	
No														
Placebo	302	1.784	0.721	1.954	0.877	0.222	0.041	0.142	0.303					
Nintedanib	310	1.859	0.740	1.848	0.770	0.065	0.041	-0.016	0.146	-0.157	0.058	-0.272	-0.043	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Table 38.1.1.10.16 Adjusted mean (SE) for absolute change from baseline in PF-IQOLS summary score at week 52 by Methotrexate use - Treated Set Overall Population

Methotrexate use at baseline/ Treatment	Number analysed	Baseline Mean	Baseline SD	Week 52 Mean	Week 52 SD	Change from baseline to 52 weeks Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	Comparison vs Placebo Adjusted [1] mean	SE	95% confidence interval Lower	95% confidence interval Upper	p-value for treatment-by-visit-by-subgroup interaction [2]
														0.0471
Yes														
Placebo	13	1.807	0.844	1.852	0.718	0.141	0.198	-0.247	0.529					
Nintedanib	6	1.864	0.582	2.463	1.076	0.720	0.293	0.145	1.294	0.578	0.353	-0.115	1.272	
No														
Placebo	317	1.798	0.725	1.938	0.865	0.201	0.040	0.122	0.280					
Nintedanib	325	1.852	0.733	1.849	0.766	0.068	0.040	-0.011	0.147	-0.133	0.057	-0.245	-0.021	

[1] Based on the number of patients having available data at this timepoint and being included in the model
[2] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed effects for baseline, HRCT pattern, visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-subgroup interaction and treament-by-visit-by-subgroup interaction, and random effect for patient. Within-patient errors are modelled by unstructured variance-covariance structure.
Adjusted mean is based on all analysed patients in the model (not only patients with a baseline and measurement at week 52).

csap038\tlf\csd-tancova1-mmrm-chg-subgroup.sas 17JUN2020

Anhang 4-G3.4: Unerwünschte Ereignisse

Table 57.1.1.1 Proportion of patients with any adverse event over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	296	89.4	332	317	95.5	0.003	1.07	(1.02	1.12)	2.50	(1.34	4.67)	0.06	(0.02	0.10)	
Gender																	0.479
Male	177	162	91.5	179	171	95.5	0.124	1.04	(0.99	1.10)	1.98	(0.82	4.79)	0.04	(-0.01	0.09)	
Female	154	134	87.0	153	146	95.4	0.009	1.10	(1.02	1.18)	3.11	(1.28	7.60)	0.08	(0.02	0.15)	
Age group																	0.911
<65 years	121	104	86.0	139	131	94.2	0.024	1.10	(1.01	1.19)	2.68	(1.11	6.45)	0.08	(0.01	0.16)	
>=65 years	210	192	91.4	193	186	96.4	0.040	1.05	(1.00	1.11)	2.49	(1.02	6.10)	0.05	(0.00	0.10)	
Baseline FVC % predicted																	0.028
<=70%	193	181	93.8	196	186	94.9	0.634	1.01	(0.96	1.06)	1.23	(0.52	2.93)	0.01	(-0.03	0.06)	
>70%	138	115	83.3	136	131	96.3	<.001	1.16	(1.07	1.25)	5.24	(1.93	14.23)	0.13	(0.06	0.20)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.384
Hypersensitivity pneumonitis	89	85	95.5	84	83	98.8	0.195	1.03	(0.98	1.09)	3.91	(0.43	35.68)	0.03	(-0.02	0.08)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	48	78.7	64	54	84.4	0.412	1.07	(0.91	1.27)	1.46	(0.59	3.64)	0.06	(-0.08	0.19)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	46	92.0	64	64	100.0	0.021	1.09	(1.00	1.18)				0.08	(0.00	0.16)	
Autoimmune ILDs	88	79	89.8	82	79	96.3	0.095	1.07	(0.99	1.17)	3.00	(0.78	11.50)	0.07	(-0.01	0.14)	
Other ILDs	43	38	88.4	38	37	97.4	0.123	1.10	(0.98	1.24)	4.87	(0.54	43.68)	0.09	(-0.02	0.20)	
Baseline bodyweight																	0.282
<=65 kg	89	84	94.4	91	87	95.6	0.707	1.01	(0.95	1.08)	1.29	(0.34	4.99)	0.01	(-0.05	0.08)	
>65 kg	242	212	87.6	241	230	95.4	0.002	1.09	(1.03	1.15)	2.96	(1.45	6.05)	0.08	(0.03	0.13)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.184
Yes	21	17	81.0	18	18	100.0	0.051	1.24	(1.00	1.52)				0.19	(0.02	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.1 Proportion of patients with any adverse event over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	279	90.0	314	299	95.2	0.013	1.06	(1.01	1.11)	2.21	(1.17	4.19)	0.05	(0.01	0.09)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.224
Yes	28	24	85.7	21	21	100.0	0.071	1.17	(1.00	1.36)				0.14	(0.01	0.27)	
No	303	272	89.8	311	296	95.2	0.011	1.06	(1.01	1.11)	2.25	(1.19	4.26)	0.05	(0.01	0.10)	
Methotrexate use at baseline																	0.655
Yes	13	12	92.3	6	6	100.0	0.485	1.08	(0.93	1.27)				0.08	(-0.07	0.22)	
No	318	284	89.3	326	311	95.4	0.004	1.07	(1.02	1.12)	2.48	(1.32	4.65)	0.06	(0.02	0.10)	
HRCT pattern																	0.530
UIP-like pattern only	206	184	89.3	206	198	96.1	0.008	1.08	(1.02	1.14)	2.96	(1.29	6.81)	0.07	(0.02	0.12)	
Other fibrotic patterns	125	112	89.6	126	119	94.4	0.156	1.05	(0.98	1.13)	1.97	(0.76	5.12)	0.05	(-0.02	0.12)	
Region																	0.737
Asia	76	74	97.4	79	78	98.7	0.537	1.01	(0.97	1.06)	2.11	(0.19	23.74)	0.01	(-0.03	0.06)	
Europe	147	134	91.2	154	148	96.1	0.078	1.05	(0.99	1.12)	2.39	(0.88	6.47)	0.05	(-0.01	0.10)	
Canada and United States	69	66	95.7	67	67	100.0	0.084	1.05	(0.99	1.10)				0.04	(-0.00	0.09)	
Rest of World	39	22	56.4	32	24	75.0	0.103	1.33	(0.95	1.87)	2.32	(0.84	6.43)	0.19	(-0.03	0.40)	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.2 Proportion of patients with any serious adverse event over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	110	33.2	332	107	32.2	0.783	0.97	(0.78	1.21)	0.96	(0.69	1.32)	-0.01	(-0.08	0.06)	
Gender																	0.590
Male	177	63	35.6	179	65	36.3	0.887	1.02	(0.77	1.35)	1.03	(0.67	1.59)	0.01	(-0.09	0.11)	
Female	154	47	30.5	153	42	27.5	0.554	0.90	(0.63	1.28)	0.86	(0.53	1.41)	-0.03	(-0.13	0.07)	
Age group																	0.842
<65 years	121	31	25.6	139	34	24.5	0.829	0.95	(0.63	1.46)	0.94	(0.54	1.65)	-0.01	(-0.12	0.09)	
>=65 years	210	79	37.6	193	73	37.8	0.966	1.01	(0.78	1.29)	1.01	(0.67	1.51)	0.00	(-0.09	0.10)	
Baseline FVC % predicted																	0.235
<=70%	193	79	40.9	196	71	36.2	0.340	0.88	(0.69	1.14)	0.82	(0.54	1.23)	-0.05	(-0.14	0.05)	
>70%	138	31	22.5	136	36	26.5	0.440	1.18	(0.78	1.79)	1.24	(0.72	2.16)	0.04	(-0.06	0.14)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.861
Hypersensitivity pneumonitis	89	34	38.2	84	29	34.5	0.615	0.90	(0.61	1.34)	0.85	(0.46	1.59)	-0.04	(-0.18	0.11)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	17	27.9	64	14	21.9	0.438	0.78	(0.42	1.45)	0.72	(0.32	1.64)	-0.06	(-0.21	0.09)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	17	34.0	64	25	39.1	0.578	1.15	(0.70	1.88)	1.24	(0.58	2.69)	0.05	(-0.13	0.23)	
Autoimmune ILDs	88	28	31.8	82	28	34.1	0.747	1.07	(0.70	1.65)	1.11	(0.59	2.11)	0.02	(-0.12	0.16)	
Other ILDs	43	14	32.6	38	11	28.9	0.726	0.89	(0.46	1.72)	0.84	(0.33	2.18)	-0.04	(-0.24	0.16)	
Baseline bodyweight																	0.964
<=65 kg	89	34	38.2	91	34	37.4	0.908	0.98	(0.67	1.42)	0.96	(0.53	1.76)	-0.01	(-0.15	0.13)	
>65 kg	242	76	31.4	241	73	30.3	0.791	0.96	(0.74	1.26)	0.95	(0.65	1.40)	-0.01	(-0.09	0.07)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.660
Yes	21	7	33.3	18	7	38.9	0.718	1.17	(0.50	2.70)	1.27	(0.34	4.73)	0.06	(-0.25	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.2 Proportion of patients with any serious adverse event over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	103	33.2	314	100	31.8	0.713	0.96	(0.76	1.20)	0.94	(0.67	1.31)	-0.01	(-0.09	0.06)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.742
Yes	28	11	39.3	21	9	42.9	0.801	1.09	(0.56	2.14)	1.16	(0.37	3.66)	0.04	(-0.24	0.31)	
No	303	99	32.7	311	98	31.5	0.758	0.96	(0.77	1.21)	0.95	(0.68	1.33)	-0.01	(-0.09	0.06)	
Methotrexate use at baseline																	0.125
Yes	13	4	30.8	6	4	66.7	0.141	2.17	(0.80	5.85)	4.50	(0.57	35.52)	0.36	(-0.09	0.81)	
No	318	106	33.3	326	103	31.6	0.638	0.95	(0.76	1.18)	0.92	(0.66	1.28)	-0.02	(-0.09	0.05)	
HRCT pattern																	0.041
UIP-like pattern only	206	77	37.4	206	63	30.6	0.145	0.82	(0.62	1.07)	0.74	(0.49	1.11)	-0.07	(-0.16	0.02)	
Other fibrotic patterns	125	33	26.4	126	44	34.9	0.143	1.32	(0.91	1.93)	1.50	(0.87	2.57)	0.09	(-0.03	0.20)	
Region																	0.557
Asia	76	31	40.8	79	27	34.2	0.395	0.84	(0.56	1.26)	0.75	(0.39	1.45)	-0.07	(-0.22	0.09)	
Europe	147	53	36.1	154	55	35.7	0.951	0.99	(0.73	1.34)	0.99	(0.62	1.58)	-0.00	(-0.11	0.11)	
Canada and United States	69	19	27.5	67	22	32.8	0.501	1.19	(0.71	1.99)	1.29	(0.62	2.68)	0.05	(-0.10	0.21)	
Rest of World	39	7	17.9	32	3	9.4	0.301	0.52	(0.15	1.86)	0.47	(0.11	2.00)	-0.09	(-0.24	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation of drug over 52 weeks by subgroup
- Treated Set - Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	34	10.3	332	65	19.6	<.001	1.91	(1.30	2.80)	2.13	(1.36	3.32)	0.09	(0.04	0.15)	
Gender																	0.831
Male	177	18	10.2	179	36	20.1	0.009	1.98	(1.17	3.35)	2.22	(1.21	4.09)	0.10	(0.03	0.17)	
Female	154	16	10.4	153	29	19.0	0.034	1.82	(1.03	3.22)	2.02	(1.05	3.89)	0.09	(0.01	0.16)	
Age group																	0.248
<65 years	121	11	9.1	139	18	12.9	0.324	1.42	(0.70	2.90)	1.49	(0.67	3.29)	0.04	(-0.04	0.11)	
>=65 years	210	23	11.0	193	47	24.4	<.001	2.22	(1.41	3.52)	2.62	(1.52	4.51)	0.13	(0.06	0.21)	
Baseline FVC % predicted																	0.594
<=70%	193	22	11.4	196	39	19.9	0.021	1.75	(1.08	2.83)	1.93	(1.10	3.40)	0.08	(0.01	0.16)	
>70%	138	12	8.7	136	26	19.1	0.013	2.20	(1.16	4.18)	2.48	(1.20	5.15)	0.10	(0.02	0.19)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.758
Hypersensitivity pneumonitis	89	6	6.7	84	16	19.0	0.015	2.83	(1.16	6.88)	3.25	(1.21	8.77)	0.12	(0.02	0.22)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	5	8.2	64	13	20.3	0.054	2.48	(0.94	6.54)	2.85	(0.95	8.57)	0.12	(0.00	0.24)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	7	14.0	64	14	21.9	0.282	1.56	(0.68	3.58)	1.72	(0.64	4.65)	0.08	(-0.06	0.22)	
Autoimmune ILDs	88	9	10.2	82	14	17.1	0.192	1.67	(0.76	3.65)	1.81	(0.74	4.44)	0.07	(-0.03	0.17)	
Other ILDs	43	7	16.3	38	8	21.1	0.581	1.29	(0.52	3.23)	1.37	(0.45	4.22)	0.05	(-0.12	0.22)	
Baseline bodyweight																	0.371
<=65 kg	89	11	12.4	91	26	28.6	0.007	2.31	(1.22	4.39)	2.84	(1.30	6.18)	0.16	(0.05	0.28)	
>65 kg	242	23	9.5	241	39	16.2	0.028	1.70	(1.05	2.76)	1.84	(1.06	3.19)	0.07	(0.01	0.13)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.537
Yes	21	2	9.5	18	5	27.8	0.139	2.92	(0.64	13.26)	3.65	(0.61	21.78)	0.18	(-0.06	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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation of drug over 52 weeks by subgroup
- Treated Set - Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	32	10.3	314	60	19.1	0.002	1.85	(1.24	2.76)	2.05	(1.29	3.26)	0.09	(0.03	0.14)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.876
Yes	28	4	14.3	21	6	28.6	0.219	2.00	(0.65	6.20)	2.40	(0.58	9.93)	0.14	(-0.09	0.38)	
No	303	30	9.9	311	59	19.0	0.001	1.92	(1.27	2.89)	2.13	(1.33	3.41)	0.09	(0.04	0.15)	
Methotrexate use at baseline																	0.832
Yes	13	2	15.4	6	2	33.3	0.372	2.17	(0.39	11.92)	2.75	(0.28	26.61)	0.18	(-0.25	0.60)	
No	318	32	10.1	326	63	19.3	<.001	1.92	(1.29	2.85)	2.14	(1.36	3.38)	0.09	(0.04	0.15)	
HRCT pattern																	0.568
UIP-like pattern only	206	22	10.7	206	45	21.8	0.002	2.05	(1.28	3.28)	2.34	(1.35	4.06)	0.11	(0.04	0.18)	
Other fibrotic patterns	125	12	9.6	126	20	15.9	0.136	1.65	(0.84	3.24)	1.78	(0.83	3.81)	0.06	(-0.02	0.14)	
Region																	0.728
Asia	76	11	14.5	79	15	19.0	0.452	1.31	(0.64	2.67)	1.38	(0.59	3.24)	0.05	(-0.07	0.16)	
Europe	147	13	8.8	154	30	19.5	0.008	2.20	(1.20	4.06)	2.49	(1.24	5.00)	0.11	(0.03	0.18)	
Canada and United States	69	8	11.6	67	16	23.9	0.060	2.06	(0.94	4.49)	2.39	(0.95	6.04)	0.12	(-0.00	0.25)	
Rest of World	39	2	5.1	32	4	12.5	0.266	2.44	(0.48	12.46)	2.64	(0.45	15.47)	0.07	(-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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.1 Proportion of patients with any adverse event over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	308	93.1	332	326	98.2	0.001	1.06	(1.02	1.09)	4.06	(1.63	10.10)	0.05	(0.02	0.08)	
Gender																	0.754
Male	177	164	92.7	179	176	98.3	0.010	1.06	(1.01	1.11)	4.65	(1.30	16.61)	0.06	(0.01	0.10)	
Female	154	144	93.5	153	150	98.0	0.049	1.05	(1.00	1.10)	3.47	(0.94	12.87)	0.05	(0.00	0.09)	
Age group																	0.577
<65 years	121	110	90.9	139	135	97.1	0.032	1.07	(1.00	1.14)	3.38	(1.05	10.89)	0.06	(0.00	0.12)	
>=65 years	210	198	94.3	193	191	99.0	0.010	1.05	(1.01	1.09)	5.79	(1.28	26.20)	0.05	(0.01	0.08)	
Baseline FVC % predicted																	0.477
<=70%	193	185	95.9	196	193	98.5	0.120	1.03	(0.99	1.06)	2.78	(0.73	10.65)	0.03	(-0.01	0.06)	
>70%	138	123	89.1	136	133	97.8	0.004	1.10	(1.03	1.17)	5.41	(1.53	19.13)	0.09	(0.03	0.14)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.592
Hypersensitivity pneumonitis	89	86	96.6	84	84	100.0	0.090	1.03	(1.00	1.08)				0.03	(-0.00	0.07)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	52	85.2	64	60	93.8	0.119	1.10	(0.97	1.24)	2.60	(0.76	8.93)	0.09	(-0.02	0.19)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	48	96.0	64	64	100.0	0.106	1.04	(0.98	1.10)				0.04	(-0.01	0.09)	
Autoimmune ILDs	88	82	93.2	82	80	97.6	0.178	1.05	(0.98	1.12)	2.93	(0.57	14.93)	0.04	(-0.02	0.11)	
Other ILDs	43	40	93.0	38	38	100.0	0.097	1.08	(0.99	1.17)				0.07	(-0.01	0.15)	
Baseline bodyweight																	0.967
<=65 kg	89	85	95.5	91	90	98.9	0.166	1.04	(0.99	1.09)	4.24	(0.46	38.66)	0.03	(-0.01	0.08)	
>65 kg	242	223	92.1	241	236	97.9	0.003	1.06	(1.02	1.11)	4.02	(1.48	10.95)	0.06	(0.02	0.10)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.634
Yes	21	20	95.2	18	18	100.0	0.348	1.05	(0.95	1.16)				0.05	(-0.04	0.14)	
No	310	288	92.9	314	308	98.1	0.002	1.06	(1.02	1.09)	3.92	(1.57	9.81)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.1 Proportion of patients with any adverse event over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.659
Yes	28	27	96.4	21	21	100.0	0.382	1.04	(0.97	1.11)				0.04	(-0.03	0.10)	
No	303	281	92.7	311	305	98.1	0.002	1.06	(1.02	1.10)	3.98	(1.59	9.96)	0.05	(0.02	0.09)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	13	100.0	6	6	100.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	295	92.8	326	320	98.2	<.001	1.06	(1.02	1.09)	4.16	(1.67	10.35)	0.05	(0.02	0.09)	
HRCT pattern																	0.363
UIP-like pattern only	206	190	92.2	206	203	98.5	0.002	1.07	(1.02	1.12)	5.70	(1.63	19.87)	0.06	(0.02	0.10)	
Other fibrotic patterns	125	118	94.4	126	123	97.6	0.192	1.03	(0.98	1.09)	2.43	(0.61	9.63)	0.03	(-0.02	0.08)	
Region																	0.733
Asia	76	74	97.4	79	79	100.0	0.147	1.03	(0.99	1.07)				0.03	(-0.01	0.06)	
Europe	147	141	95.9	154	152	98.7	0.133	1.03	(0.99	1.07)	3.23	(0.64	16.29)	0.03	(-0.01	0.06)	
Canada and United States	69	69	100.0	67	67	100.0								0.00	(0.00	0.00)	
Rest of World	39	24	61.5	32	28	87.5	0.014	1.42	(1.07	1.88)	4.38	(1.28	14.97)	0.26	(0.07	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.2 Proportion of patients with any serious adverse event over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	164	49.5	332	147	44.3	0.174	0.89	(0.76	1.05)	0.81	(0.60	1.10)	-0.05	(-0.13	0.02)	
Gender																	0.945
Male	177	97	54.8	179	88	49.2	0.287	0.90	(0.73	1.10)	0.80	(0.53	1.21)	-0.06	(-0.16	0.05)	
Female	154	67	43.5	153	59	38.6	0.379	0.89	(0.68	1.16)	0.82	(0.52	1.29)	-0.05	(-0.16	0.06)	
Age group																	0.717
<65 years	121	51	42.1	139	50	36.0	0.308	0.85	(0.63	1.16)	0.77	(0.47	1.27)	-0.06	(-0.18	0.06)	
>=65 years	210	113	53.8	193	97	50.3	0.476	0.93	(0.77	1.13)	0.87	(0.59	1.28)	-0.04	(-0.13	0.06)	
Baseline FVC % predicted																	0.432
<=70%	193	111	57.5	196	97	49.5	0.113	0.86	(0.71	1.04)	0.72	(0.49	1.08)	-0.08	(-0.18	0.02)	
>70%	138	53	38.4	136	50	36.8	0.779	0.96	(0.71	1.30)	0.93	(0.57	1.52)	-0.02	(-0.13	0.10)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.814
Hypersensitivity pneumonitis	89	45	50.6	84	41	48.8	0.818	0.97	(0.71	1.30)	0.93	(0.51	1.69)	-0.02	(-0.17	0.13)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	24	39.3	64	19	29.7	0.256	0.75	(0.46	1.23)	0.65	(0.31	1.37)	-0.10	(-0.26	0.07)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	30	60.0	64	31	48.4	0.219	0.81	(0.58	1.13)	0.63	(0.30	1.32)	-0.12	(-0.30	0.07)	
Autoimmune ILDs	88	43	48.9	82	40	48.8	0.991	1.00	(0.73	1.36)	1.00	(0.55	1.82)	-0.00	(-0.15	0.15)	
Other ILDs	43	22	51.2	38	16	42.1	0.415	0.82	(0.51	1.32)	0.69	(0.29	1.67)	-0.09	(-0.31	0.13)	
Baseline bodyweight																	0.507
<=65 kg	89	45	50.6	91	45	49.5	0.881	0.98	(0.73	1.31)	0.96	(0.53	1.72)	-0.01	(-0.16	0.13)	
>65 kg	242	119	49.2	241	102	42.3	0.131	0.86	(0.71	1.05)	0.76	(0.53	1.09)	-0.07	(-0.16	0.02)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.683
Yes	21	14	66.7	18	10	55.6	0.477	0.83	(0.50	1.39)	0.63	(0.17	2.29)	-0.11	(-0.42	0.19)	
No	310	150	48.4	314	137	43.6	0.233	0.90	(0.76	1.07)	0.83	(0.60	1.13)	-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 last drug intake +28 days.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.2 Proportion of patients with any serious adverse event over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.430
Yes	28	19	67.9	21	11	52.4	0.271	0.77	(0.48	1.25)	0.52	(0.16	1.67)	-0.15	(-0.43	0.12)	
No	303	145	47.9	311	136	43.7	0.305	0.91	(0.77	1.09)	0.85	(0.62	1.16)	-0.04	(-0.12	0.04)	
Methotrexate use at baseline																	0.941
Yes	13	9	69.2	6	4	66.7	0.911	0.96	(0.49	1.89)	0.89	(0.11	7.02)	-0.03	(-0.48	0.43)	
No	318	155	48.7	326	143	43.9	0.215	0.90	(0.76	1.06)	0.82	(0.60	1.12)	-0.05	(-0.13	0.03)	
HRCT pattern																	0.508
UIP-like pattern only	206	108	52.4	206	93	45.1	0.139	0.86	(0.71	1.05)	0.75	(0.51	1.10)	-0.07	(-0.17	0.02)	
Other fibrotic patterns	125	56	44.8	126	54	42.9	0.756	0.96	(0.72	1.27)	0.92	(0.56	1.52)	-0.02	(-0.14	0.10)	
Region																	0.701
Asia	76	43	56.6	79	39	49.4	0.369	0.87	(0.65	1.18)	0.75	(0.40	1.41)	-0.07	(-0.23	0.08)	
Europe	147	80	54.4	154	69	44.8	0.095	0.82	(0.65	1.04)	0.68	(0.43	1.07)	-0.10	(-0.21	0.02)	
Canada and United States	69	30	43.5	67	29	43.3	0.982	1.00	(0.68	1.46)	0.99	(0.50	1.95)	-0.00	(-0.17	0.16)	
Rest of World	39	11	28.2	32	10	31.3	0.780	1.11	(0.54	2.27)	1.16	(0.42	3.22)	0.03	(-0.18	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation of drug over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	48	14.5	332	73	22.0	0.013	1.52	(1.09	2.11)	1.66	(1.11	2.48)	0.07	(0.02	0.13)	
Gender																	0.839
Male	177	26	14.7	179	41	22.9	0.047	1.56	(1.00	2.43)	1.73	(1.00	2.97)	0.08	(0.00	0.16)	
Female	154	22	14.3	153	32	20.9	0.127	1.46	(0.89	2.40)	1.59	(0.87	2.88)	0.07	(-0.02	0.15)	
Age group																	0.391
<65 years	121	13	10.7	139	19	13.7	0.474	1.27	(0.66	2.47)	1.32	(0.62	2.79)	0.03	(-0.05	0.11)	
>=65 years	210	35	16.7	193	54	28.0	0.006	1.68	(1.15	2.45)	1.94	(1.20	3.14)	0.11	(0.03	0.19)	
Baseline FVC % predicted																	0.319
<=70%	193	32	16.6	196	43	21.9	0.180	1.32	(0.88	2.00)	1.41	(0.85	2.35)	0.05	(-0.02	0.13)	
>70%	138	16	11.6	136	30	22.1	0.020	1.90	(1.09	3.33)	2.16	(1.12	4.18)	0.10	(0.02	0.19)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.871
Hypersensitivity pneumonitis	89	12	13.5	84	18	21.4	0.168	1.59	(0.82	3.10)	1.75	(0.79	3.90)	0.08	(-0.03	0.19)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	7	11.5	64	14	21.9	0.120	1.91	(0.83	4.40)	2.16	(0.81	5.79)	0.10	(-0.03	0.23)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	11	22.0	64	15	23.4	0.856	1.07	(0.54	2.11)	1.09	(0.45	2.63)	0.01	(-0.14	0.17)	
Autoimmune ILDs	88	12	13.6	82	17	20.7	0.219	1.52	(0.77	2.99)	1.66	(0.74	3.72)	0.07	(-0.04	0.18)	
Other ILDs	43	6	14.0	38	9	23.7	0.261	1.70	(0.67	4.33)	1.91	(0.61	5.99)	0.10	(-0.07	0.27)	
Baseline bodyweight																	0.569
<=65 kg	89	15	16.9	91	26	28.6	0.061	1.70	(0.96	2.98)	1.97	(0.96	4.04)	0.12	(-0.00	0.24)	
>65 kg	242	33	13.6	241	47	19.5	0.083	1.43	(0.95	2.15)	1.53	(0.94	2.49)	0.06	(-0.01	0.12)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.678
Yes	21	3	14.3	18	5	27.8	0.298	1.94	(0.54	7.03)	2.31	(0.47	11.42)	0.13	(-0.12	0.39)	
No	310	45	14.5	314	68	21.7	0.021	1.49	(1.06	2.10)	1.63	(1.08	2.46)	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.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.3 Proportion of patients with any adverse event leading to discontinuation of drug over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.887
Yes	28	5	17.9	21	6	28.6	0.374	1.60	(0.56	4.54)	1.84	(0.48	7.12)	0.11	(-0.13	0.35)	
No	303	43	14.2	311	67	21.5	0.018	1.52	(1.07	2.15)	1.66	(1.09	2.53)	0.07	(0.01	0.13)	
Methotrexate use at baseline																	0.990
Yes	13	3	23.1	6	2	33.3	0.637	1.44	(0.32	6.51)	1.67	(0.20	14.05)	0.10	(-0.34	0.54)	
No	318	45	14.2	326	71	21.8	0.012	1.54	(1.10	2.16)	1.69	(1.12	2.55)	0.08	(0.02	0.14)	
HRCT pattern																	0.416
UIP-like pattern only	206	30	14.6	206	50	24.3	0.013	1.67	(1.11	2.51)	1.88	(1.14	3.10)	0.10	(0.02	0.17)	
Other fibrotic patterns	125	18	14.4	126	23	18.3	0.409	1.27	(0.72	2.23)	1.33	(0.68	2.60)	0.04	(-0.05	0.13)	
Region																	0.777
Asia	76	14	18.4	79	19	24.1	0.392	1.31	(0.71	2.41)	1.40	(0.65	3.05)	0.06	(-0.07	0.18)	
Europe	147	21	14.3	154	32	20.8	0.139	1.45	(0.88	2.40)	1.57	(0.86	2.88)	0.06	(-0.02	0.15)	
Canada and United States	69	9	13.0	67	18	26.9	0.043	2.06	(1.00	4.26)	2.45	(1.01	5.93)	0.14	(0.01	0.27)	
Rest of World	39	4	10.3	32	4	12.5	0.766	1.22	(0.33	4.49)	1.25	(0.29	5.45)	0.02	(-0.13	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	16	4.8	332	60	18.1	<.001	3.74	(2.20	6.35)	4.34	(2.44	7.72)	0.13	(0.08	0.18)	
Gender																	0.816
Male	177	7	4.0	179	29	16.2	<.001	4.10	(1.84	9.11)	4.70	(2.00	11.03)	0.12	(0.06	0.18)	
Female	154	9	5.8	153	31	20.3	<.001	3.47	(1.71	7.03)	4.09	(1.88	8.93)	0.14	(0.07	0.22)	
Age group																	0.514
<65 years	121	6	5.0	139	21	15.1	0.007	3.05	(1.27	7.30)	3.41	(1.33	8.76)	0.10	(0.03	0.17)	
>=65 years	210	10	4.8	193	39	20.2	<.001	4.24	(2.18	8.27)	5.06	(2.45	10.47)	0.15	(0.09	0.22)	
Baseline FVC % predicted																	0.203
<=70%	193	8	4.1	196	40	20.4	<.001	4.92	(2.37	10.24)	5.93	(2.70	13.04)	0.16	(0.10	0.23)	
>70%	138	8	5.8	136	20	14.7	0.015	2.54	(1.16	5.56)	2.80	(1.19	6.60)	0.09	(0.02	0.16)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.207
Hypersensitivity pneumonitis	89	4	4.5	84	18	21.4	<.001	4.77	(1.68	13.51)	5.80	(1.87	17.94)	0.17	(0.07	0.27)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	8	12.5	0.057	3.81	(0.84	17.25)	4.21	(0.86	20.71)	0.09	(-0.00	0.18)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	14	21.9	0.002	10.94	(1.49	80.39)	13.72	(1.74	>99.99)	0.20	(0.09	0.31)	
Autoimmune ILDs	88	4	4.5	82	15	18.3	0.004	4.02	(1.39	11.63)	4.70	(1.49	14.83)	0.14	(0.04	0.23)	
Other ILDs	43	5	11.6	38	5	13.2	0.835	1.13	(0.35	3.61)	1.15	(0.31	4.33)	0.02	(-0.13	0.16)	
Baseline bodyweight																	0.757
<=65 kg	89	3	3.4	91	14	15.4	0.006	4.56	(1.36	15.34)	5.21	(1.44	18.83)	0.12	(0.04	0.20)	
>65 kg	242	13	5.4	241	46	19.1	<.001	3.55	(1.97	6.40)	4.16	(2.18	7.92)	0.14	(0.08	0.19)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.432

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Yes	21	0	0.0	18	2	11.1	0.117							0.11	(-0.03	0.26)	
No	310	16	5.2	314	58	18.5	<.001	3.58	(2.10	6.08)	4.16	(2.33	7.42)	0.13	(0.08	0.18)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.446
Yes	28	2	7.1	21	3	14.3	0.414	2.00	(0.37	10.92)	2.17	(0.33	14.31)	0.07	(-0.11	0.25)	
No	303	14	4.6	311	57	18.3	<.001	3.97	(2.26	6.96)	4.63	(2.52	8.51)	0.14	(0.09	0.19)	
Methotrexate use at baseline																	0.441
Yes	13	0	0.0	6	1	16.7	0.130							0.17	(-0.13	0.46)	
No	318	16	5.0	326	59	18.1	<.001	3.60	(2.12	6.11)	4.17	(2.34	7.42)	0.13	(0.08	0.18)	
HRCT pattern																	0.905
UIP-like pattern only	206	9	4.4	206	35	17.0	<.001	3.89	(1.92	7.88)	4.48	(2.09	9.59)	0.13	(0.07	0.18)	
Other fibrotic patterns	125	7	5.6	126	25	19.8	<.001	3.54	(1.59	7.89)	4.17	(1.73	10.05)	0.14	(0.06	0.22)	
Region																	0.875
Asia	76	4	5.3	79	11	13.9	0.068	2.65	(0.88	7.95)	2.91	(0.88	9.58)	0.09	(-0.00	0.18)	
Europe	147	5	3.4	154	24	15.6	<.001	4.58	(1.80	11.69)	5.24	(1.94	14.14)	0.12	(0.06	0.19)	
Canada and United States	69	6	8.7	67	22	32.8	<.001	3.78	(1.63	8.73)	5.13	(1.93	13.68)	0.24	(0.11	0.37)	
Rest of World	39	1	2.6	32	3	9.4	0.216	3.66	(0.40	33.48)	3.93	(0.39	39.77)	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	12	3.6	332	43	13.0	<.001	3.57	(1.92	6.65)	3.96	(2.05	7.65)	0.09	(0.05	0.13)	
Gender																	0.193
Male	177	5	2.8	179	11	6.1	0.131	2.18	(0.77	6.13)	2.25	(0.77	6.62)	0.03	(-0.01	0.08)	
Female	154	7	4.5	153	32	20.9	<.001	4.60	(2.10	10.10)	5.55	(2.37	13.03)	0.16	(0.09	0.24)	
Age group																	0.377
<65 years	121	7	5.8	139	21	15.1	0.016	2.61	(1.15	5.93)	2.90	(1.19	7.08)	0.09	(0.02	0.17)	
>=65 years	210	5	2.4	193	22	11.4	<.001	4.79	(1.85	12.39)	5.27	(1.96	14.22)	0.09	(0.04	0.14)	
Baseline FVC % predicted																	0.916
<=70%	193	8	4.1	196	28	14.3	<.001	3.45	(1.61	7.37)	3.85	(1.71	8.69)	0.10	(0.04	0.16)	
>70%	138	4	2.9	136	15	11.0	0.008	3.81	(1.30	11.17)	4.15	(1.34	12.86)	0.08	(0.02	0.14)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.657
Hypersensitivity pneumonitis	89	4	4.5	84	11	13.1	0.045	2.91	(0.97	8.80)	3.20	(0.98	10.49)	0.09	(0.00	0.17)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	8	12.5	0.057	3.81	(0.84	17.25)	4.21	(0.86	20.71)	0.09	(-0.00	0.18)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	8	12.5	0.039	6.25	(0.81	48.34)	7.00	(0.85	57.96)	0.11	(0.02	0.19)	
Autoimmune ILDs	88	3	3.4	82	14	17.1	0.003	5.01	(1.49	16.80)	5.83	(1.61	21.13)	0.14	(0.05	0.23)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	2	5.3	0.899	1.13	(0.17	7.65)	1.14	(0.15	8.50)	0.01	(-0.09	0.10)	
Baseline bodyweight																	0.251
<=65 kg	89	3	3.4	91	18	19.8	<.001	5.87	(1.79	19.23)	7.07	(2.00	24.95)	0.16	(0.07	0.25)	
>65 kg	242	9	3.7	241	25	10.4	0.004	2.79	(1.33	5.85)	3.00	(1.37	6.56)	0.07	(0.02	0.11)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.995

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	1	4.8	18	3	16.7	0.222	3.50	(0.40	30.77)	4.00	(0.38	42.37)	0.12	(-0.08	0.31)	
No	310	11	3.5	314	40	12.7	<.001	3.59	(1.88	6.87)	3.97	(2.00	7.89)	0.09	(0.05	0.13)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.670
Yes	28	1	3.6	21	4	19.0	0.077	5.33	(0.64	44.30)	6.35	(0.65	61.73)	0.15	(-0.03	0.34)	
No	303	11	3.6	311	39	12.5	<.001	3.45	(1.80	6.62)	3.81	(1.91	7.58)	0.09	(0.05	0.13)	
Methotrexate use at baseline																	0.176
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	11	3.5	326	43	13.2	<.001	3.81	(2.00	7.26)	4.24	(2.14	8.38)	0.10	(0.06	0.14)	
HRCT pattern																	0.044
UIP-like pattern only	206	4	1.9	206	28	13.6	<.001	7.00	(2.50	19.60)	7.94	(2.73	23.09)	0.12	(0.07	0.17)	
Other fibrotic patterns	125	8	6.4	126	15	11.9	0.131	1.86	(0.82	4.23)	1.98	(0.81	4.84)	0.06	(-0.02	0.13)	
Region																	0.210
Asia	76	3	3.9	79	17	21.5	0.001	5.45	(1.66	17.85)	6.67	(1.87	23.83)	0.18	(0.08	0.28)	
Europe	147	4	2.7	154	13	8.4	0.032	3.10	(1.04	9.30)	3.30	(1.05	10.35)	0.06	(0.01	0.11)	
Canada and United States	69	5	7.2	67	8	11.9	0.352	1.65	(0.57	4.78)	1.74	(0.54	5.60)	0.05	(-0.05	0.15)	
Rest of World	39	0	0.0	32	5	15.6	0.010							0.16	(0.03	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	12	3.6	332	38	11.4	<.001	3.16	(1.68	5.93)	3.44	(1.76	6.70)	0.08	(0.04	0.12)	
Gender																	0.189
Male	177	6	3.4	179	12	6.7	0.154	1.98	(0.76	5.15)	2.05	(0.75	5.58)	0.03	(-0.01	0.08)	
Female	154	6	3.9	153	26	17.0	<.001	4.36	(1.85	10.30)	5.05	(2.01	12.66)	0.13	(0.06	0.20)	
Age group																	0.183
<65 years	121	7	5.8	139	16	11.5	0.105	1.99	(0.85	4.67)	2.12	(0.84	5.34)	0.06	(-0.01	0.12)	
>=65 years	210	5	2.4	193	22	11.4	<.001	4.79	(1.85	12.39)	5.27	(1.96	14.22)	0.09	(0.04	0.14)	
Baseline FVC % predicted																	0.904
<=70%	193	8	4.1	196	26	13.3	0.001	3.20	(1.49	6.89)	3.54	(1.56	8.02)	0.09	(0.04	0.15)	
>70%	138	4	2.9	136	12	8.8	0.037	3.04	(1.01	9.20)	3.24	(1.02	10.32)	0.06	(0.00	0.11)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.453
Hypersensitivity pneumonitis	89	3	3.4	84	11	13.1	0.019	3.88	(1.12	13.44)	4.32	(1.16	16.08)	0.10	(0.02	0.18)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	8	12.5	0.019	7.63	(0.98	59.17)	8.57	(1.04	70.74)	0.11	(0.02	0.20)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	2	4.0	64	7	10.9	0.173	2.73	(0.59	12.59)	2.95	(0.58	14.86)	0.07	(-0.02	0.16)	
Autoimmune ILDs	88	4	4.5	82	11	13.4	0.042	2.95	(0.98	8.90)	3.25	(0.99	10.66)	0.09	(0.00	0.17)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	1	2.6	0.631	0.57	(0.05	5.99)	0.55	(0.05	6.36)	-0.02	(-0.10	0.06)	
Baseline bodyweight																	0.258
<=65 kg	89	3	3.4	91	16	17.6	0.002	5.22	(1.57	17.28)	6.12	(1.72	21.81)	0.14	(0.06	0.23)	
>65 kg	242	9	3.7	241	22	9.1	0.015	2.45	(1.15	5.22)	2.60	(1.17	5.77)	0.05	(0.01	0.10)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.795

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	1	4.8	18	2	11.1	0.458	2.33	(0.23	23.66)	2.50	(0.21	30.12)	0.06	(-0.11	0.23)	
No	310	11	3.5	314	36	11.5	<.001	3.23	(1.68	6.23)	3.52	(1.76	7.05)	0.08	(0.04	0.12)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.878
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	11	3.6	311	36	11.6	<.001	3.19	(1.65	6.15)	3.48	(1.73	6.96)	0.08	(0.04	0.12)	
Methotrexate use at baseline																	0.205
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	11	3.5	326	38	11.7	<.001	3.37	(1.75	6.47)	3.68	(1.85	7.34)	0.08	(0.04	0.12)	
HRCT pattern																	0.327
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	22	10.7	<.001	4.40	(1.70	11.40)	4.81	(1.78	12.95)	0.08	(0.04	0.13)	
Other fibrotic patterns	125	7	5.6	126	16	12.7	0.051	2.27	(0.97	5.32)	2.45	(0.97	6.19)	0.07	(0.00	0.14)	
Region																	0.110
Asia	76	2	2.6	79	16	20.3	<.001	7.70	(1.83	32.35)	9.40	(2.08	42.45)	0.18	(0.08	0.27)	
Europe	147	5	3.4	154	11	7.1	0.148	2.10	(0.75	5.90)	2.18	(0.74	6.45)	0.04	(-0.01	0.09)	
Canada and United States	69	5	7.2	67	7	10.4	0.510	1.44	(0.48	4.32)	1.49	(0.45	4.96)	0.03	(-0.06	0.13)	
Rest of World	39	0	0.0	32	4	12.5	0.023							0.13	(0.01	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Bleeding

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	42	12.7	332	37	11.1	0.539	0.88	(0.58	1.33)	0.86	(0.54	1.38)	-0.02	(-0.06	0.03)	
Gender																	0.871
Male	177	21	11.9	179	18	10.1	0.585	0.85	(0.47	1.54)	0.83	(0.43	1.62)	-0.02	(-0.08	0.05)	
Female	154	21	13.6	153	19	12.4	0.751	0.91	(0.51	1.62)	0.90	(0.46	1.75)	-0.01	(-0.09	0.06)	
Age group																	0.226
<65 years	121	10	8.3	139	15	10.8	0.491	1.31	(0.61	2.80)	1.34	(0.58	3.11)	0.03	(-0.05	0.10)	
>=65 years	210	32	15.2	193	22	11.4	0.258	0.75	(0.45	1.24)	0.72	(0.40	1.28)	-0.04	(-0.10	0.03)	
Baseline FVC % predicted																	0.196
<=70%	193	28	14.5	196	20	10.2	0.197	0.70	(0.41	1.20)	0.67	(0.36	1.23)	-0.04	(-0.11	0.02)	
>70%	138	14	10.1	136	17	12.5	0.538	1.23	(0.63	2.40)	1.27	(0.60	2.68)	0.02	(-0.05	0.10)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.014
Hypersensitivity pneumonitis	89	22	24.7	84	11	13.1	0.052	0.53	(0.27	1.02)	0.46	(0.21	1.02)	-0.12	(-0.23	-0.00)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	8	12.5	0.019	7.63	(0.98	59.17)	8.57	(1.04	70.74)	0.11	(0.02	0.20)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	7	14.0	64	5	7.8	0.285	0.56	(0.19	1.65)	0.52	(0.15	1.75)	-0.06	(-0.18	0.05)	
Autoimmune ILDs	88	7	8.0	82	11	13.4	0.248	1.69	(0.69	4.14)	1.79	(0.66	4.87)	0.05	(-0.04	0.15)	
Other ILDs	43	5	11.6	38	2	5.3	0.309	0.45	(0.09	2.20)	0.42	(0.08	2.32)	-0.06	(-0.18	0.06)	
Baseline bodyweight																	0.079
<=65 kg	89	12	13.5	91	5	5.5	0.067	0.41	(0.15	1.11)	0.37	(0.13	1.11)	-0.08	(-0.16	0.01)	
>65 kg	242	30	12.4	241	32	13.3	0.772	1.07	(0.67	1.71)	1.08	(0.63	1.84)	0.01	(-0.05	0.07)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.692

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Bleeding

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Yes	21	5	23.8	18	3	16.7	0.582	0.70	(0.19	2.53)	0.64	(0.13	3.16)	-0.07	(-0.32	0.18)	
No	310	37	11.9	314	34	10.8	0.663	0.91	(0.59	1.41)	0.90	(0.55	1.47)	-0.01	(-0.06	0.04)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.429
Yes	28	7	25.0	21	3	14.3	0.357	0.57	(0.17	1.95)	0.50	(0.11	2.22)	-0.11	(-0.33	0.11)	
No	303	35	11.6	311	34	10.9	0.808	0.95	(0.61	1.48)	0.94	(0.57	1.55)	-0.01	(-0.06	0.04)	
Methotrexate use at baseline																	0.140
Yes	13	4	30.8	6	0	0.0	0.126	0.00			<0.01			-0.31	(-0.56	-0.06)	
No	318	38	11.9	326	37	11.3	0.812	0.95	(0.62	1.45)	0.94	(0.58	1.53)	-0.01	(-0.06	0.04)	
HRCT pattern																	0.142
UIP-like pattern only	206	27	13.1	206	18	8.7	0.155	0.67	(0.38	1.17)	0.63	(0.34	1.19)	-0.04	(-0.10	0.02)	
Other fibrotic patterns	125	15	12.0	126	19	15.1	0.476	1.26	(0.67	2.36)	1.30	(0.63	2.70)	0.03	(-0.05	0.12)	
Region																	0.786
Asia	76	12	15.8	79	8	10.1	0.293	0.64	(0.28	1.48)	0.60	(0.23	1.56)	-0.06	(-0.16	0.05)	
Europe	147	14	9.5	154	16	10.4	0.802	1.09	(0.55	2.15)	1.10	(0.52	2.35)	0.01	(-0.06	0.08)	
Canada and United States	69	15	21.7	67	12	17.9	0.576	0.82	(0.42	1.63)	0.79	(0.34	1.83)	-0.04	(-0.17	0.10)	
Rest of World	39	1	2.6	32	1	3.1	0.887	1.22	(0.08	18.73)	1.23	(0.07	20.40)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	17	5.1	332	48	14.5	<.001	2.82	(1.65	4.79)	3.12	(1.75	5.55)	0.09	(0.05	0.14)	
Gender																	0.339
Male	177	11	6.2	179	25	14.0	0.015	2.25	(1.14	4.43)	2.45	(1.17	5.15)	0.08	(0.02	0.14)	
Female	154	6	3.9	153	23	15.0	<.001	3.86	(1.62	9.21)	4.36	(1.72	11.05)	0.11	(0.05	0.18)	
Age group																	0.010
<65 years	121	1	0.8	139	21	15.1	<.001	18.28	(2.50	>99.99)	21.36	(2.83	>99.99)	0.14	(0.08	0.20)	
>=65 years	210	16	7.6	193	27	14.0	0.039	1.84	(1.02	3.30)	1.97	(1.03	3.79)	0.06	(0.00	0.12)	
Baseline FVC % predicted																	0.996
<=70%	193	9	4.7	196	26	13.3	0.003	2.84	(1.37	5.91)	3.13	(1.42	6.86)	0.09	(0.03	0.14)	
>70%	138	8	5.8	136	22	16.2	0.006	2.79	(1.29	6.05)	3.14	(1.34	7.32)	0.10	(0.03	0.18)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.022
Hypersensitivity pneumonitis	89	9	10.1	84	8	9.5	0.897	0.94	(0.38	2.33)	0.94	(0.34	2.55)	-0.01	(-0.09	0.08)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	3	4.9	64	8	12.5	0.135	2.54	(0.71	9.14)	2.76	(0.70	10.94)	0.08	(-0.02	0.17)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	11	17.2	0.009	8.59	(1.15	64.36)	10.17	(1.27	81.70)	0.15	(0.05	0.25)	
Autoimmune ILDs	88	1	1.1	82	15	18.3	<.001	16.10	(2.17	>99.99)	19.48	(2.51	>99.99)	0.17	(0.09	0.26)	
Other ILDs	43	3	7.0	38	6	15.8	0.208	2.26	(0.61	8.43)	2.50	(0.58	10.78)	0.09	(-0.05	0.23)	
Baseline bodyweight																	0.691
<=65 kg	89	7	7.9	91	17	18.7	0.033	2.38	(1.04	5.45)	2.69	(1.06	6.85)	0.11	(0.01	0.21)	
>65 kg	242	10	4.1	241	31	12.9	<.001	3.11	(1.56	6.21)	3.42	(1.64	7.16)	0.09	(0.04	0.14)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.481

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	0.15)	
No	310	16	5.2	314	47	15.0	<.001	2.90	(1.68	5.00)	3.23	(1.79	5.84)	0.10	(0.05	0.14)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.944
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	16	5.3	311	46	14.8	<.001	2.80	(1.62	4.84)	3.11	(1.72	5.63)	0.10	(0.05	0.14)	
Methotrexate use at baseline																	0.855
Yes	13	1	7.7	6	1	16.7	0.554	2.17	(0.16	29.10)	2.40	(0.12	46.39)	0.09	(-0.24	0.42)	
No	318	16	5.0	326	47	14.4	<.001	2.87	(1.66	4.95)	3.18	(1.76	5.74)	0.09	(0.05	0.14)	
HRCT pattern																	0.379
UIP-like pattern only	206	13	6.3	206	31	15.0	0.004	2.38	(1.29	4.42)	2.63	(1.33	5.19)	0.09	(0.03	0.15)	
Other fibrotic patterns	125	4	3.2	126	17	13.5	0.003	4.22	(1.46	12.18)	4.72	(1.54	14.45)	0.10	(0.04	0.17)	
Region																	0.576
Asia	76	7	9.2	79	16	20.3	0.053	2.20	(0.96	5.05)	2.50	(0.97	6.48)	0.11	(0.00	0.22)	
Europe	147	4	2.7	154	19	12.3	0.002	4.53	(1.58	13.01)	5.03	(1.67	15.17)	0.10	(0.04	0.15)	
Canada and United States	69	6	8.7	67	13	19.4	0.072	2.23	(0.90	5.53)	2.53	(0.90	7.10)	0.11	(-0.01	0.22)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Depression

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	5	1.5	332	6	1.8	0.765	1.20	(0.37	3.88)	1.20	(0.36	3.97)	0.00	(-0.02	0.02)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	5	1.6	314	6	1.9	0.777	1.18	(0.37	3.84)	1.19	(0.36	3.93)	0.00	(-0.02	0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	
Yes	28	0	0.0	21	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	303	5	1.7	311	6	1.9	0.794	1.17	(0.36	3.79)	1.17	(0.35	3.88)	0.00	(-0.02	0.02)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	5	1.6	326	6	1.8	0.793	1.17	(0.36	3.80)	1.17	(0.35	3.89)	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	79	23.9	332	222	66.9	<.001	2.80	(2.28	3.45)	6.44	(4.58	9.05)	0.43	(0.36	0.50)	
Gender																	0.681
Male	177	43	24.3	179	118	65.9	<.001	2.71	(2.05	3.59)	6.03	(3.80	9.57)	0.42	(0.32	0.51)	
Female	154	36	23.4	153	104	68.0	<.001	2.91	(2.14	3.95)	6.96	(4.20	11.52)	0.45	(0.35	0.55)	
Age group																	0.588
<65 years	121	24	19.8	139	90	64.7	<.001	3.26	(2.24	4.77)	7.42	(4.21	13.08)	0.45	(0.34	0.56)	
>=65 years	210	55	26.2	193	132	68.4	<.001	2.61	(2.04	3.34)	6.10	(3.96	9.39)	0.42	(0.33	0.51)	
Baseline FVC % predicted																	0.971
<=70%	193	45	23.3	196	130	66.3	<.001	2.84	(2.16	3.74)	6.48	(4.15	10.12)	0.43	(0.34	0.52)	
>70%	138	34	24.6	136	92	67.6	<.001	2.75	(2.01	3.76)	6.40	(3.77	10.85)	0.43	(0.32	0.54)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.617
Hypersensitivity pneumonitis	89	24	27.0	84	59	70.2	<.001	2.60	(1.80	3.77)	6.39	(3.30	12.39)	0.43	(0.30	0.57)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	11	18.0	64	41	64.1	<.001	3.55	(2.02	6.25)	8.10	(3.54	18.56)	0.46	(0.31	0.61)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	9	18.0	64	45	70.3	<.001	3.91	(2.12	7.21)	10.79	(4.39	26.51)	0.52	(0.37	0.68)	
Autoimmune ILDs	88	24	27.3	82	52	63.4	<.001	2.33	(1.59	3.40)	4.62	(2.41	8.85)	0.36	(0.22	0.50)	
Other ILDs	43	11	25.6	38	25	65.8	<.001	2.57	(1.47	4.50)	5.59	(2.15	14.59)	0.40	(0.20	0.60)	
Baseline bodyweight																	0.995
<=65 kg	89	23	25.8	91	63	69.2	<.001	2.68	(1.84	3.91)	6.46	(3.37	12.38)	0.43	(0.30	0.57)	
>65 kg	242	56	23.1	241	159	66.0	<.001	2.85	(2.23	3.65)	6.44	(4.32	9.61)	0.43	(0.35	0.51)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.720

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	5	23.8	18	13	72.2	0.002	3.03	(1.34	6.87)	8.32	(1.97	35.10)	0.48	(0.21	0.76)	
No	310	74	23.9	314	209	66.6	<.001	2.79	(2.25	3.45)	6.35	(4.47	9.02)	0.43	(0.36	0.50)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.428
Yes	28	7	25.0	21	12	57.1	0.022	2.29	(1.09	4.79)	4.00	(1.19	13.49)	0.32	(0.06	0.59)	
No	303	72	23.8	311	210	67.5	<.001	2.84	(2.29	3.53)	6.67	(4.68	9.52)	0.44	(0.37	0.51)	
Methotrexate use at baseline																	0.657
Yes	13	4	30.8	6	5	83.3	0.033	2.71	(1.11	6.60)	11.25	(0.97	>99.99)	0.53	(0.14	0.92)	
No	318	75	23.6	326	217	66.6	<.001	2.82	(2.28	3.49)	6.45	(4.56	9.12)	0.43	(0.36	0.50)	
HRCT pattern																	0.637
UIP-like pattern only	206	51	24.8	206	143	69.4	<.001	2.80	(2.17	3.62)	6.90	(4.47	10.64)	0.45	(0.36	0.53)	
Other fibrotic patterns	125	28	22.4	126	79	62.7	<.001	2.80	(1.97	3.98)	5.82	(3.35	10.14)	0.40	(0.29	0.51)	
Region																	0.452
Asia	76	19	25.0	79	58	73.4	<.001	2.94	(1.95	4.43)	8.29	(4.03	17.03)	0.48	(0.35	0.62)	
Europe	147	27	18.4	154	99	64.3	<.001	3.50	(2.44	5.02)	8.00	(4.70	13.62)	0.46	(0.36	0.56)	
Canada and United States	69	29	42.0	67	50	74.6	<.001	1.78	(1.30	2.42)	4.06	(1.96	8.41)	0.33	(0.17	0.48)	
Rest of World	39	4	10.3	32	15	46.9	<.001	4.57	(1.68	12.41)	7.72	(2.22	26.84)	0.37	(0.17	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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	7	2.1	332	19	5.7	0.017	2.71	(1.15	6.35)	2.81	(1.16	6.78)	0.04	(0.01	0.07)	
Gender																	0.325
Male	177	4	2.3	179	7	3.9	0.368	1.73	(0.52	5.81)	1.76	(0.51	6.12)	0.02	(-0.02	0.05)	
Female	154	3	1.9	153	12	7.8	0.017	4.03	(1.16	13.99)	4.28	(1.18	15.50)	0.06	(0.01	0.11)	
Age group																	0.383
<65 years	121	2	1.7	139	10	7.2	0.034	4.35	(0.97	19.48)	4.61	(0.99	21.48)	0.06	(0.01	0.10)	
>=65 years	210	5	2.4	193	9	4.7	0.211	1.96	(0.67	5.74)	2.01	(0.66	6.09)	0.02	(-0.01	0.06)	
Baseline FVC % predicted																	0.602
<=70%	193	4	2.1	196	13	6.6	0.028	3.20	(1.06	9.64)	3.36	(1.07	10.48)	0.05	(0.01	0.09)	
>70%	138	3	2.2	136	6	4.4	0.299	2.03	(0.52	7.95)	2.08	(0.51	8.48)	0.02	(-0.02	0.06)	
Baseline bodyweight																	0.182
<=65 kg	89	1	1.1	91	8	8.8	0.018	7.82	(1.00	61.28)	8.48	(1.04	69.29)	0.08	(0.01	0.14)	
>65 kg	242	6	2.5	241	11	4.6	0.214	1.84	(0.69	4.90)	1.88	(0.68	5.17)	0.02	(-0.01	0.05)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.114
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	6	1.9	314	19	6.1	0.009	3.13	(1.27	7.72)	3.26	(1.29	8.28)	0.04	(0.01	0.07)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.140
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	6	2.0	311	19	6.1	0.010	3.09	(1.25	7.62)	3.22	(1.27	8.18)	0.04	(0.01	0.07)	
Methotrexate use at baseline																	0.239

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	6	1.9	326	19	5.8	0.010	3.09	(1.25	7.63)	3.22	(1.27	8.17)	0.04	(0.01	0.07)	
HRCT pattern																	0.382
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	10	4.9	0.188	2.00	(0.70	5.75)	2.05	(0.69	6.11)	0.02	(-0.01	0.06)	
Other fibrotic patterns	125	2	1.6	126	9	7.1	0.032	4.46	(0.98	20.25)	4.73	(1.00	22.35)	0.06	(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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	25	7.6	332	91	27.4	<.001	3.63	(2.40	5.50)	4.62	(2.88	7.42)	0.20	(0.14	0.25)	
Gender																	0.515
Male	177	12	6.8	179	40	22.3	<.001	3.30	(1.79	6.07)	3.96	(2.00	7.84)	0.16	(0.08	0.23)	
Female	154	13	8.4	153	51	33.3	<.001	3.95	(2.24	6.96)	5.42	(2.80	10.49)	0.25	(0.16	0.34)	
Age group																	0.935
<65 years	121	10	8.3	139	40	28.8	<.001	3.48	(1.82	6.66)	4.48	(2.13	9.44)	0.21	(0.12	0.29)	
>=65 years	210	15	7.1	193	51	26.4	<.001	3.70	(2.15	6.36)	4.67	(2.52	8.64)	0.19	(0.12	0.26)	
Baseline FVC % predicted																	0.633
<=70%	193	17	8.8	196	57	29.1	<.001	3.30	(1.99	5.46)	4.25	(2.36	7.62)	0.20	(0.13	0.28)	
>70%	138	8	5.8	136	34	25.0	<.001	4.31	(2.07	8.97)	5.42	(2.40	12.21)	0.19	(0.11	0.27)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.320
Hypersensitivity pneumonitis	89	8	9.0	84	21	25.0	0.005	2.78	(1.30	5.93)	3.38	(1.40	8.12)	0.16	(0.05	0.27)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	3	4.9	64	18	28.1	<.001	5.72	(1.77	18.44)	7.57	(2.10	27.27)	0.23	(0.11	0.35)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	2	4.0	64	23	35.9	<.001	8.98	(2.22	36.32)	13.46	(2.99	60.57)	0.32	(0.19	0.45)	
Autoimmune ILDs	88	9	10.2	82	24	29.3	0.002	2.86	(1.41	5.79)	3.63	(1.57	8.39)	0.19	(0.07	0.31)	
Other ILDs	43	3	7.0	38	5	13.2	0.352	1.89	(0.48	7.37)	2.02	(0.45	9.09)	0.06	(-0.07	0.19)	
Baseline bodyweight																	0.020
<=65 kg	89	7	7.9	91	43	47.3	<.001	6.01	(2.86	12.64)	10.49	(4.38	25.16)	0.39	(0.28	0.51)	
>65 kg	242	18	7.4	241	48	19.9	<.001	2.68	(1.61	4.47)	3.09	(1.74	5.50)	0.12	(0.06	0.19)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.340

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	2	9.5	18	3	16.7	0.506	1.75	(0.33	9.34)	1.90	(0.28	12.87)	0.07	(-0.14	0.28)	
No	310	23	7.4	314	88	28.0	<.001	3.78	(2.45	5.81)	4.86	(2.97	7.94)	0.21	(0.15	0.26)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.273
Yes	28	3	10.7	21	4	19.0	0.409	1.78	(0.44	7.11)	1.96	(0.39	9.90)	0.08	(-0.12	0.29)	
No	303	22	7.3	311	87	28.0	<.001	3.85	(2.48	5.98)	4.96	(3.01	8.18)	0.21	(0.15	0.26)	
Methotrexate use at baseline																	0.042
Yes	13	2	15.4	6	0	0.0	0.310	0.00			<0.01			-0.15	(-0.35	0.04)	
No	318	23	7.2	326	91	27.9	<.001	3.86	(2.51	5.94)	4.97	(3.05	8.09)	0.21	(0.15	0.26)	
HRCT pattern																	0.255
UIP-like pattern only	206	13	6.3	206	58	28.2	<.001	4.46	(2.52	7.89)	5.82	(3.07	11.02)	0.22	(0.15	0.29)	
Other fibrotic patterns	125	12	9.6	126	33	26.2	<.001	2.73	(1.48	5.03)	3.34	(1.63	6.83)	0.17	(0.07	0.26)	
Region																	<.001
Asia	76	6	7.9	79	47	59.5	<.001	7.54	(3.42	16.59)	17.14	(6.65	44.18)	0.52	(0.39	0.64)	
Europe	147	11	7.5	154	22	14.3	0.059	1.91	(0.96	3.80)	2.06	(0.96	4.42)	0.07	(-0.00	0.14)	
Canada and United States	69	8	11.6	67	16	23.9	0.060	2.06	(0.94	4.49)	2.39	(0.95	6.04)	0.12	(-0.00	0.25)	
Rest of World	39	0	0.0	32	6	18.8	0.005							0.19	(0.05	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	19	5.7	332	75	22.6	<.001	3.94	(2.44	6.36)	4.79	(2.82	8.14)	0.17	(0.12	0.22)	
Gender																	0.122
Male	177	10	5.6	179	28	15.6	0.002	2.77	(1.39	5.53)	3.10	(1.46	6.59)	0.10	(0.04	0.16)	
Female	154	9	5.8	153	47	30.7	<.001	5.26	(2.67	10.35)	7.14	(3.35	15.21)	0.25	(0.17	0.33)	
Age group																	0.683
<65 years	121	9	7.4	139	35	25.2	<.001	3.39	(1.70	6.75)	4.19	(1.92	9.13)	0.18	(0.09	0.26)	
>=65 years	210	10	4.8	193	40	20.7	<.001	4.35	(2.24	8.46)	5.23	(2.53	10.79)	0.16	(0.10	0.22)	
Baseline FVC % predicted																	0.601
<=70%	193	11	5.7	196	48	24.5	<.001	4.30	(2.30	8.02)	5.37	(2.69	10.70)	0.19	(0.12	0.26)	
>70%	138	8	5.8	136	27	19.9	<.001	3.42	(1.61	7.27)	4.03	(1.76	9.22)	0.14	(0.06	0.22)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.624
Hypersensitivity pneumonitis	89	6	6.7	84	17	20.2	0.009	3.00	(1.24	7.25)	3.51	(1.31	9.40)	0.13	(0.03	0.24)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	15	23.4	0.001	7.15	(1.71	29.96)	9.03	(1.97	41.42)	0.20	(0.09	0.31)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	2	4.0	64	18	28.1	<.001	7.03	(1.71	28.89)	9.39	(2.06	42.76)	0.24	(0.12	0.36)	
Autoimmune ILDs	88	7	8.0	82	21	25.6	0.002	3.22	(1.45	7.17)	3.98	(1.59	9.97)	0.18	(0.07	0.29)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	4	10.5	0.314	2.26	(0.44	11.67)	2.41	(0.42	13.98)	0.06	(-0.06	0.17)	
Baseline bodyweight																	0.012
<=65 kg	89	4	4.5	91	36	39.6	<.001	8.80	(3.27	23.71)	13.91	(4.69	41.26)	0.35	(0.24	0.46)	
>65 kg	242	15	6.2	241	39	16.2	<.001	2.61	(1.48	4.61)	2.92	(1.56	5.46)	0.10	(0.04	0.16)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.879

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Yes	21	1	4.8	18	3	16.7	0.222	3.50	(0.40	30.77)	4.00	(0.38	42.37)	0.12	(-0.08	0.31)	
No	310	18	5.8	314	72	22.9	<.001	3.95	(2.41	6.46)	4.83	(2.80	8.31)	0.17	(0.12	0.22)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.611
Yes	28	2	7.1	21	4	19.0	0.208	2.67	(0.54	13.21)	3.06	(0.50	18.58)	0.12	(-0.07	0.31)	
No	303	17	5.6	311	71	22.8	<.001	4.07	(2.46	6.74)	4.98	(2.85	8.68)	0.17	(0.12	0.23)	
Methotrexate use at baseline																	0.143
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	18	5.7	326	75	23.0	<.001	4.06	(2.49	6.64)	4.98	(2.90	8.55)	0.17	(0.12	0.23)	
HRCT pattern																	0.405
UIP-like pattern only	206	10	4.9	206	47	22.8	<.001	4.70	(2.44	9.05)	5.79	(2.84	11.83)	0.18	(0.12	0.24)	
Other fibrotic patterns	125	9	7.2	126	28	22.2	<.001	3.09	(1.52	6.27)	3.68	(1.66	8.18)	0.15	(0.06	0.24)	
Region																	0.016
Asia	76	5	6.6	79	38	48.1	<.001	7.31	(3.04	17.59)	13.16	(4.80	36.08)	0.42	(0.29	0.54)	
Europe	147	8	5.4	154	18	11.7	0.054	2.15	(0.96	4.79)	2.30	(0.97	5.47)	0.06	(-0.00	0.13)	
Canada and United States	69	6	8.7	67	13	19.4	0.072	2.23	(0.90	5.53)	2.53	(0.90	7.10)	0.11	(-0.01	0.22)	
Rest of World	39	0	0.0	32	6	18.8	0.005							0.19	(0.05	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	4	1.2	332	17	5.1	0.004	4.24	(1.44	12.46)	4.41	(1.47	13.26)	0.04	(0.01	0.07)	
Gender																	0.148
Male	177	1	0.6	179	11	6.1	0.004	10.88	(1.42	83.36)	11.52	(1.47	90.24)	0.06	(0.02	0.09)	
Female	154	3	1.9	153	6	3.9	0.305	2.01	(0.51	7.90)	2.05	(0.50	8.37)	0.02	(-0.02	0.06)	
Age group																	0.108
<65 years	121	0	0.0	139	8	5.8	0.007							0.06	(0.02	0.10)	
>=65 years	210	4	1.9	193	9	4.7	0.117	2.45	(0.77	7.82)	2.52	(0.76	8.32)	0.03	(-0.01	0.06)	
Baseline FVC % predicted																	0.279
<=70%	193	4	2.1	196	13	6.6	0.028	3.20	(1.06	9.64)	3.36	(1.07	10.48)	0.05	(0.01	0.09)	
>70%	138	0	0.0	136	4	2.9	0.042							0.03	(0.00	0.06)	
Baseline bodyweight																	0.896
<=65 kg	89	2	2.2	91	9	9.9	0.032	4.40	(0.98	19.80)	4.77	(1.00	22.76)	0.08	(0.01	0.15)	
>65 kg	242	2	0.8	241	8	3.3	0.054	4.02	(0.86	18.72)	4.12	(0.87	19.61)	0.02	(-0.00	0.05)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.047
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	3	1.0	314	17	5.4	0.002	5.59	(1.66	18.90)	5.86	(1.70	20.19)	0.04	(0.02	0.07)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.063
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	3	1.0	311	17	5.5	0.002	5.52	(1.63	18.65)	5.78	(1.68	19.94)	0.04	(0.02	0.07)	
Methotrexate use at baseline																	0.137

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic failure

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	3	0.9	326	17	5.2	0.002	5.53	(1.64	18.68)	5.78	(1.68	19.91)	0.04	(0.02	0.07)	
HRCT pattern																	0.746
UIP-like pattern only	206	2	1.0	206	10	4.9	0.019	5.00	(1.11	22.54)	5.20	(1.13	24.05)	0.04	(0.01	0.07)	
Other fibrotic patterns	125	2	1.6	126	7	5.6	0.092	3.47	(0.74	16.39)	3.62	(0.74	17.77)	0.04	(-0.01	0.09)	
Region																	0.097
Asia	76	0	0.0	79	10	12.7	0.001							0.13	(0.05	0.20)	
Europe	147	2	1.4	154	4	2.6	0.443	1.91	(0.35	10.27)	1.93	(0.35	10.72)	0.01	(-0.02	0.04)	
Canada and United States	69	2	2.9	67	3	4.5	0.625	1.54	(0.27	8.95)	1.57	(0.25	9.71)	0.02	(-0.05	0.08)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hypertension

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	17	5.1	332	15	4.5	0.711	0.88	(0.45	1.73)	0.87	(0.43	1.78)	-0.01	(-0.04	0.03)	
Gender																	0.495
Male	177	7	4.0	179	8	4.5	0.809	1.13	(0.42	3.05)	1.14	(0.40	3.20)	0.01	(-0.04	0.05)	
Female	154	10	6.5	153	7	4.6	0.462	0.70	(0.28	1.80)	0.69	(0.26	1.86)	-0.02	(-0.07	0.03)	
Age group																	0.466
<65 years	121	4	3.3	139	6	4.3	0.672	1.31	(0.38	4.52)	1.32	(0.36	4.79)	0.01	(-0.04	0.06)	
>=65 years	210	13	6.2	193	9	4.7	0.500	0.75	(0.33	1.72)	0.74	(0.31	1.78)	-0.02	(-0.06	0.03)	
Baseline FVC % predicted																	0.773
<=70%	193	12	6.2	196	10	5.1	0.634	0.82	(0.36	1.85)	0.81	(0.34	1.92)	-0.01	(-0.06	0.03)	
>70%	138	5	3.6	136	5	3.7	0.981	1.01	(0.30	3.43)	1.02	(0.29	3.59)	0.00	(-0.04	0.04)	
Baseline bodyweight																	0.883
<=65 kg	89	3	3.4	91	3	3.3	0.978	0.98	(0.20	4.72)	0.98	(0.19	4.98)	-0.00	(-0.05	0.05)	
>65 kg	242	14	5.8	241	12	5.0	0.695	0.86	(0.41	1.82)	0.85	(0.39	1.89)	-0.01	(-0.05	0.03)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.706
Yes	21	2	9.5	18	1	5.6	0.643	0.58	(0.06	5.91)	0.56	(0.05	6.73)	-0.04	(-0.20	0.12)	
No	310	15	4.8	314	14	4.5	0.822	0.92	(0.45	1.88)	0.92	(0.44	1.93)	-0.00	(-0.04	0.03)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.801
Yes	28	2	7.1	21	1	4.8	0.731	0.67	(0.06	6.87)	0.65	(0.05	7.69)	-0.02	(-0.16	0.11)	
No	303	15	5.0	311	14	4.5	0.793	0.91	(0.45	1.85)	0.91	(0.43	1.91)	-0.00	(-0.04	0.03)	
Methotrexate use at baseline																	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hypertension

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	17	5.3	326	15	4.6	0.664	0.86	(0.44	1.69)	0.85	(0.42	1.74)	-0.01	(-0.04	0.03)	
HRCT pattern																	0.970
UIP-like pattern only	206	9	4.4	206	8	3.9	0.804	0.89	(0.35	2.26)	0.88	(0.33	2.34)	-0.00	(-0.04	0.03)	
Other fibrotic patterns	125	8	6.4	126	7	5.6	0.778	0.87	(0.32	2.32)	0.86	(0.30	2.45)	-0.01	(-0.07	0.05)	
Region																	0.408
Asia	76	1	1.3	79	4	5.1	0.187	3.85	(0.44	33.65)	4.00	(0.44	36.63)	0.04	(-0.02	0.09)	
Europe	147	8	5.4	154	7	4.5	0.721	0.84	(0.31	2.25)	0.83	(0.29	2.34)	-0.01	(-0.06	0.04)	
Canada and United States	69	6	8.7	67	3	4.5	0.323	0.51	(0.13	1.98)	0.49	(0.12	2.05)	-0.04	(-0.13	0.04)	
Rest of World	39	2	5.1	32	1	3.1	0.676	0.61	(0.06	6.42)	0.60	(0.05	6.90)	-0.02	(-0.11	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	81	24.5	332	67	20.2	0.185	0.82	(0.62	1.10)	0.78	(0.54	1.13)	-0.04	(-0.11	0.02)	
Gender																	0.326
Male	177	41	23.2	179	39	21.8	0.756	0.94	(0.64	1.38)	0.92	(0.56	1.52)	-0.01	(-0.10	0.07)	
Female	154	40	26.0	153	28	18.3	0.105	0.70	(0.46	1.08)	0.64	(0.37	1.10)	-0.08	(-0.17	0.02)	
Age group																	0.103
<65 years	121	24	19.8	139	31	22.3	0.627	1.12	(0.70	1.81)	1.16	(0.64	2.11)	0.02	(-0.07	0.12)	
>=65 years	210	57	27.1	193	36	18.7	0.043	0.69	(0.48	0.99)	0.62	(0.38	0.99)	-0.08	(-0.17	-0.00)	
Baseline FVC % predicted																	0.189
<=70%	193	51	26.4	196	49	25.0	0.748	0.95	(0.67	1.33)	0.93	(0.59	1.46)	-0.01	(-0.10	0.07)	
>70%	138	30	21.7	136	18	13.2	0.064	0.61	(0.36	1.04)	0.55	(0.29	1.04)	-0.09	(-0.17	0.00)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.488
Hypersensitivity pneumonitis	89	18	20.2	84	15	17.9	0.692	0.88	(0.48	1.64)	0.86	(0.40	1.84)	-0.02	(-0.14	0.09)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	18	29.5	64	9	14.1	0.036	0.48	(0.23	0.98)	0.39	(0.16	0.96)	-0.15	(-0.30	-0.01)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	13	26.0	64	13	20.3	0.473	0.78	(0.40	1.53)	0.73	(0.30	1.74)	-0.06	(-0.21	0.10)	
Autoimmune ILDs	88	21	23.9	82	21	25.6	0.792	1.07	(0.64	1.81)	1.10	(0.55	2.21)	0.02	(-0.11	0.15)	
Other ILDs	43	11	25.6	38	9	23.7	0.843	0.93	(0.43	1.99)	0.90	(0.33	2.49)	-0.02	(-0.21	0.17)	
Baseline bodyweight																	0.726
<=65 kg	89	22	24.7	91	17	18.7	0.326	0.76	(0.43	1.32)	0.70	(0.34	1.43)	-0.06	(-0.18	0.06)	
>65 kg	242	59	24.4	241	50	20.7	0.340	0.85	(0.61	1.19)	0.81	(0.53	1.25)	-0.04	(-0.11	0.04)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.958

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	8	38.1	18	6	33.3	0.757	0.88	(0.37	2.05)	0.81	(0.22	3.03)	-0.05	(-0.35	0.25)	
No	310	73	23.5	314	61	19.4	0.210	0.82	(0.61	1.12)	0.78	(0.53	1.15)	-0.04	(-0.11	0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.556
Yes	28	10	35.7	21	8	38.1	0.864	1.07	(0.51	2.23)	1.11	(0.34	3.58)	0.02	(-0.25	0.30)	
No	303	71	23.4	311	59	19.0	0.176	0.81	(0.60	1.10)	0.77	(0.52	1.13)	-0.04	(-0.11	0.02)	
Methotrexate use at baseline																	0.288
Yes	13	4	30.8	6	3	50.0	0.419	1.63	(0.52	5.09)	2.25	(0.31	16.41)	0.19	(-0.28	0.66)	
No	318	77	24.2	326	64	19.6	0.160	0.81	(0.60	1.09)	0.76	(0.53	1.11)	-0.05	(-0.11	0.02)	
HRCT pattern																	0.413
UIP-like pattern only	206	51	24.8	206	46	22.3	0.562	0.90	(0.64	1.28)	0.87	(0.55	1.38)	-0.02	(-0.11	0.06)	
Other fibrotic patterns	125	30	24.0	126	21	16.7	0.149	0.69	(0.42	1.14)	0.63	(0.34	1.18)	-0.07	(-0.17	0.03)	
Region																	0.933
Asia	76	17	22.4	79	15	19.0	0.603	0.85	(0.46	1.58)	0.81	(0.37	1.77)	-0.03	(-0.16	0.09)	
Europe	147	45	30.6	154	38	24.7	0.249	0.81	(0.56	1.16)	0.74	(0.45	1.23)	-0.06	(-0.16	0.04)	
Canada and United States	69	12	17.4	67	8	11.9	0.370	0.69	(0.30	1.57)	0.64	(0.25	1.69)	-0.05	(-0.17	0.06)	
Rest of World	39	7	17.9	32	6	18.8	0.931	1.04	(0.39	2.80)	1.05	(0.32	3.53)	0.01	(-0.17	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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: MACE

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	11	3.3	332	12	3.6	0.838	1.09	(0.49	2.43)	1.09	(0.47	2.51)	0.00	(-0.02	0.03)	
Gender																	0.393
Male	177	9	5.1	179	8	4.5	0.785	0.88	(0.35	2.23)	0.87	(0.33	2.32)	-0.01	(-0.05	0.04)	
Female	154	2	1.3	153	4	2.6	0.405	2.01	(0.37	10.83)	2.04	(0.37	11.31)	0.01	(-0.02	0.04)	
Age group																	0.547
<65 years	121	2	1.7	139	4	2.9	0.512	1.74	(0.32	9.34)	1.76	(0.32	9.80)	0.01	(-0.02	0.05)	
>=65 years	210	9	4.3	193	8	4.1	0.944	0.97	(0.38	2.46)	0.97	(0.36	2.56)	-0.00	(-0.04	0.04)	
Baseline FVC % predicted																	0.278
<=70%	193	5	2.6	196	3	1.5	0.461	0.59	(0.14	2.44)	0.58	(0.14	2.48)	-0.01	(-0.04	0.02)	
>70%	138	6	4.3	136	9	6.6	0.409	1.52	(0.56	4.16)	1.56	(0.54	4.51)	0.02	(-0.03	0.08)	
Baseline bodyweight																	0.035
<=65 kg	89	0	0.0	91	4	4.4	0.045							0.04	(0.00	0.09)	
>65 kg	242	11	4.5	241	8	3.3	0.488	0.73	(0.30	1.78)	0.72	(0.28	1.83)	-0.01	(-0.05	0.02)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	11	3.5	314	12	3.8	0.856	1.08	(0.48	2.40)	1.08	(0.47	2.49)	0.00	(-0.03	0.03)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.353
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	10	3.3	311	12	3.9	0.710	1.17	(0.51	2.67)	1.18	(0.50	2.76)	0.01	(-0.02	0.03)	
Methotrexate use at baseline																	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: MACE

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	11	3.5	326	12	3.7	0.879	1.06	(0.48	2.38)	1.07	(0.46	2.45)	0.00	(-0.03	0.03)	
HRCT pattern																	0.541
UIP-like pattern only	206	7	3.4	206	9	4.4	0.610	1.29	(0.49	3.39)	1.30	(0.47	3.56)	0.01	(-0.03	0.05)	
Other fibrotic patterns	125	4	3.2	126	3	2.4	0.694	0.74	(0.17	3.26)	0.74	(0.16	3.37)	-0.01	(-0.05	0.03)	
Region																	0.458
Asia	76	1	1.3	79	3	3.8	0.330	2.89	(0.31	27.14)	2.96	(0.30	29.11)	0.02	(-0.02	0.07)	
Europe	147	7	4.8	154	5	3.2	0.502	0.68	(0.22	2.10)	0.67	(0.21	2.16)	-0.02	(-0.06	0.03)	
Canada and United States	69	3	4.3	67	4	6.0	0.669	1.37	(0.32	5.91)	1.40	(0.30	6.49)	0.02	(-0.06	0.09)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Nausea

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	31	9.4	332	96	28.9	<.001	3.09	(2.12	4.49)	3.94	(2.54	6.11)	0.20	(0.14	0.25)	
Gender																	0.502
Male	177	13	7.3	179	38	21.2	<.001	2.89	(1.60	5.24)	3.40	(1.74	6.64)	0.14	(0.07	0.21)	
Female	154	18	11.7	153	58	37.9	<.001	3.24	(2.01	5.24)	4.61	(2.56	8.32)	0.26	(0.17	0.35)	
Age group																	0.583
<65 years	121	10	8.3	139	41	29.5	<.001	3.57	(1.87	6.82)	4.64	(2.21	9.76)	0.21	(0.12	0.30)	
>=65 years	210	21	10.0	193	55	28.5	<.001	2.85	(1.79	4.53)	3.59	(2.07	6.21)	0.18	(0.11	0.26)	
Baseline FVC % predicted																	0.752
<=70%	193	20	10.4	196	59	30.1	<.001	2.90	(1.82	4.63)	3.73	(2.14	6.49)	0.20	(0.12	0.27)	
>70%	138	11	8.0	136	37	27.2	<.001	3.41	(1.82	6.41)	4.31	(2.09	8.89)	0.19	(0.10	0.28)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.102
Hypersensitivity pneumonitis	89	13	14.6	84	24	28.6	0.025	1.96	(1.07	3.58)	2.34	(1.10	4.98)	0.14	(0.02	0.26)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	16	25.0	<.001	15.25	(2.09	>99.99)	20.00	(2.56	>99.99)	0.23	(0.12	0.34)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	3	6.0	64	25	39.1	<.001	6.51	(2.08	20.34)	10.04	(2.82	35.78)	0.33	(0.19	0.47)	
Autoimmune ILDs	88	10	11.4	82	22	26.8	0.010	2.36	(1.19	4.68)	2.86	(1.26	6.49)	0.15	(0.04	0.27)	
Other ILDs	43	4	9.3	38	9	23.7	0.078	2.55	(0.85	7.60)	3.03	(0.85	10.80)	0.14	(-0.02	0.30)	
Baseline bodyweight																	0.202
<=65 kg	89	7	7.9	91	32	35.2	<.001	4.47	(2.08	9.60)	6.35	(2.63	15.37)	0.27	(0.16	0.39)	
>65 kg	242	24	9.9	241	64	26.6	<.001	2.68	(1.74	4.13)	3.28	(1.97	5.47)	0.17	(0.10	0.23)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.959

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Nausea

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	3	14.3	18	7	38.9	0.079	2.72	(0.82	9.01)	3.82	(0.81	17.93)	0.25	(-0.02	0.52)	
No	310	28	9.0	314	89	28.3	<.001	3.14	(2.11	4.66)	3.98	(2.52	6.31)	0.19	(0.13	0.25)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.905
Yes	28	4	14.3	21	8	38.1	0.055	2.67	(0.93	7.69)	3.69	(0.93	14.63)	0.24	(-0.01	0.48)	
No	303	27	8.9	311	88	28.3	<.001	3.18	(2.13	4.74)	4.03	(2.53	6.43)	0.19	(0.13	0.25)	
Methotrexate use at baseline																	0.376
Yes	13	2	15.4	6	4	66.7	0.025	4.33	(1.07	17.48)	11.00	(1.14	>99.99)	0.51	(0.09	0.94)	
No	318	29	9.1	326	92	28.2	<.001	3.09	(2.10	4.56)	3.92	(2.49	6.15)	0.19	(0.13	0.25)	
HRCT pattern																	0.474
UIP-like pattern only	206	16	7.8	206	57	27.7	<.001	3.56	(2.12	5.99)	4.54	(2.51	8.23)	0.20	(0.13	0.27)	
Other fibrotic patterns	125	15	12.0	126	39	31.0	<.001	2.58	(1.50	4.43)	3.29	(1.70	6.35)	0.19	(0.09	0.29)	
Region																	0.064
Asia	76	2	2.6	79	27	34.2	<.001	12.99	(3.20	52.74)	19.21	(4.38	84.35)	0.32	(0.20	0.43)	
Europe	147	12	8.2	154	37	24.0	<.001	2.94	(1.60	5.42)	3.56	(1.77	7.14)	0.16	(0.08	0.24)	
Canada and United States	69	16	23.2	67	28	41.8	0.020	1.80	(1.08	3.01)	2.38	(1.13	4.99)	0.19	(0.03	0.34)	
Rest of World	39	1	2.6	32	4	12.5	0.103	4.88	(0.57	41.47)	5.43	(0.58	51.25)	0.10	(-0.03	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Proteinuria

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	6	1.8	332	5	1.5	0.757	0.83	(0.26	2.70)	0.83	(0.25	2.74)	-0.00	(-0.02	0.02)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	6	1.9	314	5	1.6	0.745	0.82	(0.25	2.67)	0.82	(0.25	2.71)	-0.00	(-0.02	0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	
Yes	28	0	0.0	21	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	303	6	2.0	311	5	1.6	0.728	0.81	(0.25	2.63)	0.81	(0.24	2.68)	-0.00	(-0.02	0.02)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	6	1.9	326	5	1.5	0.730	0.81	(0.25	2.64)	0.81	(0.24	2.68)	-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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pruritus

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	16	4.8	332	8	2.4	0.095	0.50	(0.22	1.15)	0.49	(0.21	1.15)	-0.02	(-0.05	0.00)	
Gender																	0.987
Male	177	8	4.5	179	4	2.2	0.232	0.49	(0.15	1.61)	0.48	(0.14	1.63)	-0.02	(-0.06	0.01)	
Female	154	8	5.2	153	4	2.6	0.243	0.50	(0.15	1.64)	0.49	(0.14	1.66)	-0.03	(-0.07	0.02)	
Age group																	0.005
<65 years	121	1	0.8	139	5	3.6	0.138	4.35	(0.52	36.74)	4.48	(0.52	38.87)	0.03	(-0.01	0.06)	
>=65 years	210	15	7.1	193	3	1.6	0.007	0.22	(0.06	0.74)	0.21	(0.06	0.72)	-0.06	(-0.09	-0.02)	
Baseline FVC % predicted																	0.723
<=70%	193	11	5.7	196	5	2.6	0.118	0.45	(0.16	1.26)	0.43	(0.15	1.27)	-0.03	(-0.07	0.01)	
>70%	138	5	3.6	136	3	2.2	0.486	0.61	(0.15	2.50)	0.60	(0.14	2.56)	-0.01	(-0.05	0.03)	
Baseline bodyweight																	0.539
<=65 kg	89	4	4.5	91	3	3.3	0.678	0.73	(0.17	3.18)	0.72	(0.16	3.33)	-0.01	(-0.07	0.04)	
>65 kg	242	12	5.0	241	5	2.1	0.085	0.42	(0.15	1.17)	0.41	(0.14	1.17)	-0.03	(-0.06	0.00)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.502
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	15	4.8	314	8	2.5	0.129	0.53	(0.23	1.22)	0.51	(0.21	1.23)	-0.02	(-0.05	0.01)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.446
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	15	5.0	311	7	2.3	0.072	0.45	(0.19	1.10)	0.44	(0.18	1.10)	-0.03	(-0.06	0.00)	
Methotrexate use at baseline																	0.617

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pruritus

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	15	4.7	326	8	2.5	0.122	0.52	(0.22	1.21)	0.51	(0.21	1.22)	-0.02	(-0.05	0.01)	
HRCT pattern																	0.359
UIP-like pattern only	206	9	4.4	206	6	2.9	0.430	0.67	(0.24	1.84)	0.66	(0.23	1.88)	-0.01	(-0.05	0.02)	
Other fibrotic patterns	125	7	5.6	126	2	1.6	0.087	0.28	(0.06	1.34)	0.27	(0.06	1.34)	-0.04	(-0.09	0.01)	
Region																	0.229
Asia	76	2	2.6	79	3	3.8	0.681	1.44	(0.25	8.40)	1.46	(0.24	8.99)	0.01	(-0.04	0.07)	
Europe	147	9	6.1	154	2	1.3	0.026	0.21	(0.05	0.97)	0.20	(0.04	0.95)	-0.05	(-0.09	-0.01)	
Canada and United States	69	5	7.2	67	3	4.5	0.493	0.62	(0.15	2.48)	0.60	(0.14	2.62)	-0.03	(-0.11	0.05)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Rash

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	11	3.3	332	14	4.2	0.546	1.27	(0.58	2.75)	1.28	(0.57	2.86)	0.01	(-0.02	0.04)	
Gender																	0.064
Male	177	3	1.7	179	9	5.0	0.081	2.97	(0.82	10.78)	3.07	(0.82	11.54)	0.03	(-0.00	0.07)	
Female	154	8	5.2	153	5	3.3	0.402	0.63	(0.21	1.88)	0.62	(0.20	1.93)	-0.02	(-0.06	0.03)	
Age group																	0.383
<65 years	121	6	5.0	139	6	4.3	0.806	0.87	(0.29	2.63)	0.86	(0.27	2.75)	-0.01	(-0.06	0.04)	
>=65 years	210	5	2.4	193	8	4.1	0.317	1.74	(0.58	5.23)	1.77	(0.57	5.52)	0.02	(-0.02	0.05)	
Baseline FVC % predicted																	0.145
<=70%	193	7	3.6	196	5	2.6	0.539	0.70	(0.23	2.18)	0.70	(0.22	2.23)	-0.01	(-0.05	0.02)	
>70%	138	4	2.9	136	9	6.6	0.148	2.28	(0.72	7.24)	2.37	(0.71	7.90)	0.04	(-0.01	0.09)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.723
Hypersensitivity pneumonitis	89	4	4.5	84	6	7.1	0.456	1.59	(0.46	5.43)	1.63	(0.44	6.01)	0.03	(-0.04	0.10)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	2	3.1	0.587	1.91	(0.18	20.49)	1.94	(0.17	21.91)	0.01	(-0.04	0.07)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	3	4.7	0.439	2.34	(0.25	21.86)	2.41	(0.24	23.90)	0.03	(-0.04	0.09)	
Autoimmune ILDs	88	4	4.5	82	3	3.7	0.771	0.80	(0.19	3.49)	0.80	(0.17	3.68)	-0.01	(-0.07	0.05)	
Other ILDs	43	1	2.3	38	0	0.0	0.344	0.00			<0.01			-0.02	(-0.07	0.02)	
Baseline bodyweight																	0.767
<=65 kg	89	2	2.2	91	2	2.2	0.982	0.98	(0.14	6.79)	0.98	(0.13	7.09)	-0.00	(-0.04	0.04)	
>65 kg	242	9	3.7	241	12	5.0	0.497	1.34	(0.57	3.12)	1.36	(0.56	3.28)	0.01	(-0.02	0.05)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Rash

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	11	3.5	314	14	4.5	0.562	1.26	(0.58	2.72)	1.27	(0.57	2.84)	0.01	(-0.02	0.04)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	
Yes	28	0	0.0	21	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	303	11	3.6	311	14	4.5	0.585	1.24	(0.57	2.69)	1.25	(0.56	2.80)	0.01	(-0.02	0.04)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	11	3.5	326	14	4.3	0.583	1.24	(0.57	2.69)	1.25	(0.56	2.80)	0.01	(-0.02	0.04)	
HRCT pattern																	0.550
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	8	3.9	0.398	1.60	(0.53	4.81)	1.62	(0.52	5.05)	0.01	(-0.02	0.05)	
Other fibrotic patterns	125	6	4.8	126	6	4.8	0.989	0.99	(0.33	2.99)	0.99	(0.31	3.16)	-0.00	(-0.05	0.05)	
Region																	0.461
Asia	76	1	1.3	79	3	3.8	0.330	2.89	(0.31	27.14)	2.96	(0.30	29.11)	0.02	(-0.02	0.07)	
Europe	147	5	3.4	154	4	2.6	0.682	0.76	(0.21	2.79)	0.76	(0.20	2.88)	-0.01	(-0.05	0.03)	
Canada and United States	69	4	5.8	67	7	10.4	0.320	1.80	(0.55	5.87)	1.90	(0.53	6.80)	0.05	(-0.05	0.14)	
Rest of World	39	1	2.6	32	0	0.0	0.362	0.00			<0.01			-0.03	(-0.08	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Upper and NOS respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	87	26.3	332	100	30.1	0.272	1.15	(0.90	1.46)	1.21	(0.86	1.70)	0.04	(-0.03	0.11)	
Gender																	0.989
Male	177	43	24.3	179	50	27.9	0.435	1.15	(0.81	1.63)	1.21	(0.75	1.94)	0.04	(-0.05	0.13)	
Female	154	44	28.6	153	50	32.7	0.435	1.14	(0.82	1.60)	1.21	(0.75	1.97)	0.04	(-0.06	0.14)	
Age group																	0.951
<65 years	121	36	29.8	139	47	33.8	0.484	1.14	(0.79	1.63)	1.21	(0.71	2.04)	0.04	(-0.07	0.15)	
>=65 years	210	51	24.3	193	53	27.5	0.467	1.13	(0.81	1.57)	1.18	(0.76	1.84)	0.03	(-0.05	0.12)	
Baseline FVC % predicted																	0.684
<=70%	193	52	26.9	196	58	29.6	0.562	1.10	(0.80	1.51)	1.14	(0.73	1.77)	0.03	(-0.06	0.12)	
>70%	138	35	25.4	136	42	30.9	0.309	1.22	(0.83	1.78)	1.31	(0.78	2.23)	0.06	(-0.05	0.16)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.542
Hypersensitivity pneumonitis	89	32	36.0	84	29	34.5	0.844	0.96	(0.64	1.44)	0.94	(0.50	1.75)	-0.01	(-0.16	0.13)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	17	27.9	64	18	28.1	0.975	1.01	(0.58	1.77)	1.01	(0.46	2.21)	0.00	(-0.15	0.16)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	9	18.0	64	19	29.7	0.150	1.65	(0.82	3.33)	1.92	(0.78	4.73)	0.12	(-0.04	0.27)	
Autoimmune ILDs	88	24	27.3	82	25	30.5	0.644	1.12	(0.70	1.79)	1.17	(0.60	2.27)	0.03	(-0.10	0.17)	
Other ILDs	43	5	11.6	38	9	23.7	0.152	2.04	(0.75	5.55)	2.36	(0.71	7.79)	0.12	(-0.05	0.29)	
Baseline bodyweight																	0.180
<=65 kg	89	24	27.0	91	21	23.1	0.547	0.86	(0.52	1.42)	0.81	(0.41	1.60)	-0.04	(-0.17	0.09)	
>65 kg	242	63	26.0	241	79	32.8	0.104	1.26	(0.95	1.66)	1.39	(0.93	2.05)	0.07	(-0.01	0.15)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.770

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Upper and NOS respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	7	33.3	18	6	33.3	1.000	1.00	(0.41	2.44)	1.00	(0.26	3.80)	0.00	(-0.30	0.30)	
No	310	80	25.8	314	94	29.9	0.250	1.16	(0.90	1.49)	1.23	(0.86	1.74)	0.04	(-0.03	0.11)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.281
Yes	28	8	28.6	21	4	19.0	0.443	0.67	(0.23	1.92)	0.59	(0.15	2.30)	-0.10	(-0.33	0.14)	
No	303	79	26.1	311	96	30.9	0.188	1.18	(0.92	1.52)	1.27	(0.89	1.80)	0.05	(-0.02	0.12)	
Methotrexate use at baseline																	0.788
Yes	13	5	38.5	6	3	50.0	0.636	1.30	(0.45	3.73)	1.60	(0.23	11.27)	0.12	(-0.36	0.59)	
No	318	82	25.8	326	97	29.8	0.261	1.15	(0.90	1.48)	1.22	(0.86	1.72)	0.04	(-0.03	0.11)	
HRCT pattern																	0.760
UIP-like pattern only	206	53	25.7	206	59	28.6	0.506	1.11	(0.81	1.53)	1.16	(0.75	1.79)	0.03	(-0.06	0.12)	
Other fibrotic patterns	125	34	27.2	126	41	32.5	0.355	1.20	(0.82	1.75)	1.29	(0.75	2.22)	0.05	(-0.06	0.17)	
Region																	0.153
Asia	76	23	30.3	79	25	31.6	0.852	1.05	(0.65	1.67)	1.07	(0.54	2.11)	0.01	(-0.13	0.16)	
Europe	147	43	29.3	154	47	30.5	0.810	1.04	(0.74	1.48)	1.06	(0.65	1.74)	0.01	(-0.09	0.12)	
Canada and United States	69	15	21.7	67	26	38.8	0.030	1.79	(1.04	3.06)	2.28	(1.07	4.85)	0.17	(0.02	0.32)	
Rest of World	39	6	15.4	32	2	6.3	0.226	0.41	(0.09	1.88)	0.37	(0.07	1.96)	-0.09	(-0.23	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Vomiting

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	17	5.1	332	61	18.4	<.001	3.58	(2.14	5.99)	4.16	(2.37	7.29)	0.13	(0.08	0.18)	
Gender																	0.090
Male	177	8	4.5	179	18	10.1	0.045	2.22	(0.99	4.98)	2.36	(1.00	5.58)	0.06	(0.00	0.11)	
Female	154	9	5.8	153	43	28.1	<.001	4.81	(2.43	9.52)	6.30	(2.95	13.47)	0.22	(0.14	0.30)	
Age group																	0.835
<65 years	121	5	4.1	139	23	16.5	0.001	4.00	(1.57	10.21)	4.60	(1.69	12.51)	0.12	(0.05	0.20)	
>=65 years	210	12	5.7	193	38	19.7	<.001	3.45	(1.86	6.40)	4.05	(2.04	8.00)	0.14	(0.08	0.20)	
Baseline FVC % predicted																	0.398
<=70%	193	10	5.2	196	42	21.4	<.001	4.14	(2.14	8.00)	4.99	(2.42	10.28)	0.16	(0.10	0.23)	
>70%	138	7	5.1	136	19	14.0	0.012	2.75	(1.20	6.34)	3.04	(1.23	7.49)	0.09	(0.02	0.16)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.339
Hypersensitivity pneumonitis	89	7	7.9	84	21	25.0	0.002	3.18	(1.43	7.09)	3.90	(1.56	9.76)	0.17	(0.06	0.28)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	11	17.2	0.011	5.24	(1.21	22.69)	6.12	(1.30	28.89)	0.14	(0.04	0.24)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	0	0.0	64	12	18.8	0.001							0.19	(0.09	0.28)	
Autoimmune ILDs	88	6	6.8	82	14	17.1	0.038	2.50	(1.01	6.21)	2.81	(1.03	7.72)	0.10	(0.01	0.20)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	3	7.9	0.545	1.70	(0.30	9.62)	1.76	(0.28	11.12)	0.03	(-0.07	0.14)	
Baseline bodyweight																	0.361
<=65 kg	89	4	4.5	91	21	23.1	<.001	5.13	(1.84	14.36)	6.38	(2.09	19.44)	0.19	(0.09	0.28)	
>65 kg	242	13	5.4	241	40	16.6	<.001	3.09	(1.70	5.63)	3.51	(1.82	6.74)	0.11	(0.06	0.17)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.352

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Vomiting

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	0.15)	
No	310	16	5.2	314	60	19.1	<.001	3.70	(2.18	6.28)	4.34	(2.44	7.72)	0.14	(0.09	0.19)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.412
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	16	5.3	311	60	19.3	<.001	3.65	(2.15	6.20)	4.29	(2.41	7.63)	0.14	(0.09	0.19)	
Methotrexate use at baseline																	0.169
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	16	5.0	326	61	18.7	<.001	3.72	(2.19	6.31)	4.34	(2.45	7.72)	0.14	(0.09	0.19)	
HRCT pattern																	0.105
UIP-like pattern only	206	13	6.3	206	34	16.5	0.001	2.62	(1.42	4.81)	2.93	(1.50	5.74)	0.10	(0.04	0.16)	
Other fibrotic patterns	125	4	3.2	126	27	21.4	<.001	6.70	(2.41	18.58)	8.25	(2.79	24.37)	0.18	(0.10	0.26)	
Region																	0.195
Asia	76	1	1.3	79	12	15.2	0.002	11.54	(1.54	86.64)	13.43	(1.70	>99.99)	0.14	(0.06	0.22)	
Europe	147	8	5.4	154	26	16.9	0.002	3.10	(1.45	6.63)	3.53	(1.54	8.08)	0.11	(0.04	0.18)	
Canada and United States	69	8	11.6	67	17	25.4	0.038	2.19	(1.01	4.73)	2.59	(1.03	6.50)	0.14	(0.01	0.27)	
Rest of World	39	0	0.0	32	6	18.8	0.005							0.19	(0.05	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	11	3.3	332	43	13.0	<.001	3.90	(2.05	7.42)	4.33	(2.19	8.55)	0.10	(0.06	0.14)	
Gender																	0.653
Male	177	5	2.8	179	23	12.8	<.001	4.55	(1.77	11.70)	5.07	(1.88	13.66)	0.10	(0.05	0.16)	
Female	154	6	3.9	153	20	13.1	0.004	3.36	(1.39	8.12)	3.71	(1.45	9.51)	0.09	(0.03	0.15)	
Age group																	0.370
<65 years	121	2	1.7	139	16	11.5	0.002	6.96	(1.63	29.68)	7.74	(1.74	34.39)	0.10	(0.04	0.16)	
>=65 years	210	9	4.3	193	27	14.0	<.001	3.26	(1.58	6.76)	3.63	(1.66	7.94)	0.10	(0.04	0.15)	
Baseline FVC % predicted																	0.099
<=70%	193	9	4.7	196	24	12.2	0.007	2.63	(1.25	5.50)	2.85	(1.29	6.31)	0.08	(0.02	0.13)	
>70%	138	2	1.4	136	19	14.0	<.001	9.64	(2.29	40.59)	11.04	(2.52	48.41)	0.13	(0.06	0.19)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.343
Hypersensitivity pneumonitis	89	4	4.5	84	10	11.9	0.074	2.65	(0.86	8.12)	2.87	(0.86	9.54)	0.07	(-0.01	0.16)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	7	10.9	0.034	6.67	(0.85	52.65)	7.37	(0.88	61.78)	0.09	(0.01	0.18)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	5	10.0	64	12	18.8	0.193	1.88	(0.71	4.97)	2.08	(0.68	6.35)	0.09	(-0.04	0.21)	
Autoimmune ILDs	88	1	1.1	82	10	12.2	0.003	10.73	(1.40	82.00)	12.08	(1.51	96.64)	0.11	(0.04	0.18)	
Other ILDs	43	0	0.0	38	4	10.5	0.029							0.11	(0.01	0.20)	
Baseline bodyweight																	0.424
<=65 kg	89	5	5.6	91	14	15.4	0.033	2.74	(1.03	7.28)	3.05	(1.05	8.88)	0.10	(0.01	0.19)	
>65 kg	242	6	2.5	241	29	12.0	<.001	4.85	(2.05	11.48)	5.38	(2.19	13.21)	0.10	(0.05	0.14)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.429

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	0	0.0	18	2	11.1	0.117							0.11	(-0.03	0.26)	
No	310	11	3.5	314	41	13.1	<.001	3.68	(1.93	7.03)	4.08	(2.06	8.10)	0.10	(0.05	0.14)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.400
Yes	28	0	0.0	21	2	9.5	0.095							0.10	(-0.03	0.22)	
No	303	11	3.6	311	41	13.2	<.001	3.63	(1.90	6.93)	4.03	(2.03	8.00)	0.10	(0.05	0.14)	
Methotrexate use at baseline																	0.440
Yes	13	0	0.0	6	1	16.7	0.130							0.17	(-0.13	0.46)	
No	318	11	3.5	326	42	12.9	<.001	3.72	(1.95	7.10)	4.13	(2.08	8.17)	0.09	(0.05	0.14)	
HRCT pattern																	0.165
UIP-like pattern only	206	6	2.9	206	32	15.5	<.001	5.33	(2.28	12.48)	6.13	(2.50	15.01)	0.13	(0.07	0.18)	
Other fibrotic patterns	125	5	4.0	126	11	8.7	0.125	2.18	(0.78	6.10)	2.30	(0.77	6.81)	0.05	(-0.01	0.11)	
Region																	0.151
Asia	76	6	7.9	79	15	19.0	0.044	2.41	(0.98	5.87)	2.73	(1.00	7.47)	0.11	(0.01	0.22)	
Europe	147	2	1.4	154	22	14.3	<.001	10.50	(2.51	43.87)	12.08	(2.79	52.38)	0.13	(0.07	0.19)	
Canada and United States	69	3	4.3	67	6	9.0	0.280	2.06	(0.54	7.90)	2.16	(0.52	9.03)	0.05	(-0.04	0.13)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	4	1.2	332	14	4.2	0.017	3.49	(1.16	10.49)	3.60	(1.17	11.05)	0.03	(0.01	0.05)	
Age group																	0.826
<65 years	121	1	0.8	139	5	3.6	0.138	4.35	(0.52	36.74)	4.48	(0.52	38.87)	0.03	(-0.01	0.06)	
>=65 years	210	3	1.4	193	9	4.7	0.056	3.26	(0.90	11.88)	3.38	(0.90	12.65)	0.03	(-0.00	0.07)	
Baseline FVC % predicted																	0.154
<=70%	193	4	2.1	196	9	4.6	0.167	2.22	(0.69	7.07)	2.27	(0.69	7.51)	0.03	(-0.01	0.06)	
>70%	138	0	0.0	136	5	3.7	0.023							0.04	(0.01	0.07)	
Baseline bodyweight																	0.369
<=65 kg	89	1	1.1	91	7	7.7	0.033	6.85	(0.86	54.52)	7.33	(0.88	60.88)	0.07	(0.01	0.12)	
>65 kg	242	3	1.2	241	7	2.9	0.199	2.34	(0.61	8.95)	2.38	(0.61	9.33)	0.02	(-0.01	0.04)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.731
Yes	21	1	4.8	18	2	11.1	0.458	2.33	(0.23	23.66)	2.50	(0.21	30.12)	0.06	(-0.11	0.23)	
No	310	3	1.0	314	12	3.8	0.020	3.95	(1.13	13.86)	4.07	(1.14	14.55)	0.03	(0.00	0.05)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.807
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	3	1.0	311	12	3.9	0.021	3.90	(1.11	13.67)	4.01	(1.12	14.37)	0.03	(0.00	0.05)	
Methotrexate use at baseline																	0.174
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	3	0.9	326	14	4.3	0.008	4.55	(1.32	15.69)	4.71	(1.34	16.56)	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	2	0.6	332	10	3.0	0.020	4.98	(1.10	22.58)	5.11	(1.11	23.50)	0.02	(0.00	0.04)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	2	0.6	314	10	3.2	0.021	4.94	(1.09	22.35)	5.07	(1.10	23.31)	0.03	(0.00	0.05)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	
Yes	28	0	0.0	21	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	303	2	0.7	311	10	3.2	0.022	4.87	(1.08	22.05)	5.00	(1.09	23.01)	0.03	(0.00	0.05)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	2	0.6	326	10	3.1	0.022	4.88	(1.08	22.08)	5.00	(1.09	23.00)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	21	6.3	332	19	5.7	0.737	0.90	(0.49	1.65)	0.90	(0.47	1.70)	-0.01	(-0.04	0.03)	
Gender																	0.985
Male	177	12	6.8	179	11	6.1	0.808	0.91	(0.41	2.00)	0.90	(0.39	2.10)	-0.01	(-0.06	0.04)	
Female	154	9	5.8	153	8	5.2	0.814	0.89	(0.35	2.26)	0.89	(0.33	2.37)	-0.01	(-0.06	0.05)	
Age group																	0.169
<65 years	121	3	2.5	139	7	5.0	0.285	2.03	(0.54	7.68)	2.09	(0.53	8.25)	0.03	(-0.02	0.07)	
>=65 years	210	18	8.6	193	12	6.2	0.369	0.73	(0.36	1.47)	0.71	(0.33	1.51)	-0.02	(-0.07	0.03)	
Baseline FVC % predicted																	0.324
<=70%	193	17	8.8	196	13	6.6	0.421	0.75	(0.38	1.51)	0.74	(0.35	1.56)	-0.02	(-0.07	0.03)	
>70%	138	4	2.9	136	6	4.4	0.504	1.52	(0.44	5.27)	1.55	(0.43	5.61)	0.02	(-0.03	0.06)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.854
Hypersensitivity pneumonitis	89	5	5.6	84	5	6.0	0.925	1.06	(0.32	3.53)	1.06	(0.30	3.81)	0.00	(-0.07	0.07)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	6	9.8	64	3	4.7	0.266	0.48	(0.12	1.82)	0.45	(0.11	1.89)	-0.05	(-0.14	0.04)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	2	3.1	0.710	1.56	(0.15	16.74)	1.58	(0.14	17.95)	0.01	(-0.05	0.07)	
Autoimmune ILDs	88	8	9.1	82	8	9.8	0.882	1.07	(0.42	2.73)	1.08	(0.39	3.03)	0.01	(-0.08	0.09)	
Other ILDs	43	1	2.3	38	1	2.6	0.929	1.13	(0.07	17.48)	1.14	(0.07	18.79)	0.00	(-0.06	0.07)	
Baseline bodyweight																	0.699
<=65 kg	89	11	12.4	91	9	9.9	0.598	0.80	(0.35	1.84)	0.78	(0.31	1.98)	-0.02	(-0.12	0.07)	
>65 kg	242	10	4.1	241	10	4.1	0.992	1.00	(0.43	2.37)	1.00	(0.41	2.46)	0.00	(-0.04	0.04)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.836

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	3	14.3	18	2	11.1	0.768	0.78	(0.15	4.15)	0.75	(0.11	5.07)	-0.03	(-0.24	0.18)	
No	310	18	5.8	314	17	5.4	0.831	0.93	(0.49	1.78)	0.93	(0.47	1.84)	-0.00	(-0.04	0.03)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.423
Yes	28	5	17.9	21	2	9.5	0.409	0.53	(0.11	2.49)	0.48	(0.08	2.78)	-0.08	(-0.27	0.11)	
No	303	16	5.3	311	17	5.5	0.919	1.04	(0.53	2.01)	1.04	(0.51	2.09)	0.00	(-0.03	0.04)	
Methotrexate use at baseline																	0.897
Yes	13	2	15.4	6	1	16.7	0.943	1.08	(0.12	9.75)	1.10	(0.08	15.15)	0.01	(-0.34	0.37)	
No	318	19	6.0	326	18	5.5	0.805	0.92	(0.49	1.73)	0.92	(0.47	1.79)	-0.00	(-0.04	0.03)	
HRCT pattern																	0.573
UIP-like pattern only	206	15	7.3	206	12	5.8	0.550	0.80	(0.38	1.67)	0.79	(0.36	1.73)	-0.01	(-0.06	0.03)	
Other fibrotic patterns	125	6	4.8	126	7	5.6	0.787	1.16	(0.40	3.35)	1.17	(0.38	3.57)	0.01	(-0.05	0.06)	
Region																	0.798
Asia	76	7	9.2	79	7	8.9	0.939	0.96	(0.35	2.61)	0.96	(0.32	2.87)	-0.00	(-0.09	0.09)	
Europe	147	11	7.5	154	11	7.1	0.910	0.95	(0.43	2.13)	0.95	(0.40	2.27)	-0.00	(-0.06	0.06)	
Canada and United States	69	1	1.4	67	0	0.0	0.323	0.00			<0.01			-0.01	(-0.04	0.01)	
Rest of World	39	2	5.1	32	1	3.1	0.676	0.61	(0.06	6.42)	0.60	(0.05	6.90)	-0.02	(-0.11	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: MACE

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	8	2.4	332	5	1.5	0.398	0.62	(0.21	1.88)	0.62	(0.20	1.91)	-0.01	(-0.03	0.01)	
Age group																	0.073
<65 years	121	0	0.0	139	2	1.4	0.185							0.01	(-0.01	0.03)	
>=65 years	210	8	3.8	193	3	1.6	0.165	0.41	(0.11	1.52)	0.40	(0.10	1.53)	-0.02	(-0.05	0.01)	
Baseline FVC % predicted																	0.114
<=70%	193	3	1.6	196	0	0.0	0.080	0.00			<0.01			-0.02	(-0.03	0.00)	
>70%	138	5	3.6	136	5	3.7	0.981	1.01	(0.30	3.43)	1.02	(0.29	3.59)	0.00	(-0.04	0.04)	
Baseline bodyweight																	0.190
<=65 kg	89	0	0.0	91	1	1.1	0.321							0.01	(-0.01	0.03)	
>65 kg	242	8	3.3	241	4	1.7	0.245	0.50	(0.15	1.65)	0.49	(0.15	1.66)	-0.02	(-0.04	0.01)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	8	2.6	314	5	1.6	0.387	0.62	(0.20	1.87)	0.61	(0.20	1.89)	-0.01	(-0.03	0.01)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.474
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	7	2.3	311	5	1.6	0.530	0.70	(0.22	2.17)	0.69	(0.22	2.20)	-0.01	(-0.03	0.01)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	8	2.5	326	5	1.5	0.376	0.61	(0.20	1.84)	0.60	(0.20	1.87)	-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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade >= 3 over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	5	1.5	332	26	7.8	<.001	5.18	(2.02	13.34)	5.54	(2.10	14.61)	0.06	(0.03	0.09)	
Gender																	0.582
Male	177	2	1.1	179	14	7.8	0.002	6.92	(1.60	30.01)	7.42	(1.66	33.17)	0.07	(0.02	0.11)	
Female	154	3	1.9	153	12	7.8	0.017	4.03	(1.16	13.99)	4.28	(1.18	15.50)	0.06	(0.01	0.11)	
Age group																	0.391
<65 years	121	2	1.7	139	7	5.0	0.137	3.05	(0.65	14.39)	3.16	(0.64	15.49)	0.03	(-0.01	0.08)	
>=65 years	210	3	1.4	193	19	9.8	<.001	6.89	(2.07	22.92)	7.53	(2.19	25.89)	0.08	(0.04	0.13)	
Baseline FVC % predicted																	0.015
<=70%	193	5	2.6	196	11	5.6	0.134	2.17	(0.77	6.12)	2.24	(0.76	6.56)	0.03	(-0.01	0.07)	
>70%	138	0	0.0	136	15	11.0	<.001							0.11	(0.06	0.16)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.062
Hypersensitivity pneumonitis	89	1	1.1	84	13	15.5	<.001	13.77	(1.84	>99.99)	16.11	(2.06	>99.99)	0.14	(0.06	0.22)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	0	0.0	64	4	6.3	0.047							0.06	(0.00	0.12)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	0	0.0	64	5	7.8	0.043							0.08	(0.01	0.14)	
Autoimmune ILDs	88	3	3.4	82	3	3.7	0.930	1.07	(0.22	5.17)	1.08	(0.21	5.49)	0.00	(-0.05	0.06)	
Other ILDs	43	1	2.3	38	1	2.6	0.929	1.13	(0.07	17.48)	1.14	(0.07	18.79)	0.00	(-0.06	0.07)	
Baseline bodyweight																	0.933
<=65 kg	89	1	1.1	91	5	5.5	0.102	4.89	(0.58	41.03)	5.12	(0.59	44.70)	0.04	(-0.01	0.10)	
>65 kg	242	4	1.7	241	21	8.7	<.001	5.27	(1.84	15.13)	5.68	(1.92	16.81)	0.07	(0.03	0.11)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.631
Yes	21	0	0.0	18	1	5.6	0.274							0.06	(-0.05	0.16)	

[1] p-value based on Chi-Square test.[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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 CTCAE grade. 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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade >= 3 over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	5	1.6	314	25	8.0	<.001	4.94	(1.91	12.73)	5.28	(1.99	13.97)	0.06	(0.03	0.10)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.607
Yes	28	0	0.0	21	1	4.8	0.243							0.05	(-0.04	0.14)	
No	303	5	1.7	311	25	8.0	<.001	4.87	(1.89	12.56)	5.21	(1.97	13.80)	0.06	(0.03	0.10)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	5	1.6	326	26	8.0	<.001	5.07	(1.97	13.04)	5.43	(2.06	14.31)	0.06	(0.03	0.10)	
HRCT pattern																	0.049
UIP-like pattern only	206	2	1.0	206	21	10.2	<.001	10.50	(2.49	44.21)	11.58	(2.68	50.06)	0.09	(0.05	0.14)	
Other fibrotic patterns	125	3	2.4	126	5	4.0	0.479	1.65	(0.40	6.77)	1.68	(0.39	7.19)	0.02	(-0.03	0.06)	
Region																	0.158
Asia	76	0	0.0	79	3	3.8	0.086							0.04	(-0.00	0.08)	
Europe	147	2	1.4	154	12	7.8	0.008	5.73	(1.30	25.15)	6.13	(1.35	27.87)	0.06	(0.02	0.11)	
Canada and United States	69	2	2.9	67	11	16.4	0.007	5.66	(1.30	24.60)	6.58	(1.40	30.94)	0.14	(0.04	0.23)	
Rest of World	39	1	2.6	32	0	0.0	0.362	0.00			<0.01			-0.03	(-0.08	0.02)	

[1] p-value based on Chi-Square test.[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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 CTCAE grade. 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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	74	22.4	332	196	59.0	<.001	2.64	(2.12	3.29)	5.01	(3.57	7.02)	0.37	(0.30	0.44)	
Gender																	0.596
Male	177	41	23.2	179	104	58.1	<.001	2.51	(1.87	3.37)	4.60	(2.91	7.27)	0.35	(0.25	0.44)	
Female	154	33	21.4	153	92	60.1	<.001	2.81	(2.02	3.90)	5.53	(3.34	9.14)	0.39	(0.29	0.49)	
Age group																	0.225
<65 years	121	22	18.2	139	83	59.7	<.001	3.28	(2.20	4.91)	6.67	(3.76	11.83)	0.42	(0.31	0.52)	
>=65 years	210	52	24.8	193	113	58.5	<.001	2.36	(1.82	3.08)	4.29	(2.81	6.56)	0.34	(0.25	0.43)	
Baseline FVC % predicted																	0.261
<=70%	193	40	20.7	196	119	60.7	<.001	2.93	(2.17	3.95)	5.91	(3.77	9.28)	0.40	(0.31	0.49)	
>70%	138	34	24.6	136	77	56.6	<.001	2.30	(1.66	3.19)	3.99	(2.39	6.68)	0.32	(0.21	0.43)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.648
Hypersensitivity pneumonitis	89	23	25.8	84	46	54.8	<.001	2.12	(1.42	3.17)	3.47	(1.83	6.59)	0.29	(0.15	0.43)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	11	18.0	64	37	57.8	<.001	3.21	(1.80	5.69)	6.23	(2.74	14.14)	0.40	(0.24	0.55)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	9	18.0	64	40	62.5	<.001	3.47	(1.87	6.46)	7.59	(3.15	18.33)	0.45	(0.29	0.60)	
Autoimmune ILDs	88	21	23.9	82	49	59.8	<.001	2.50	(1.66	3.79)	4.74	(2.45	9.16)	0.36	(0.22	0.50)	
Other ILDs	43	10	23.3	38	24	63.2	<.001	2.72	(1.50	4.92)	5.66	(2.15	14.88)	0.40	(0.20	0.60)	
Baseline bodyweight																	0.817
<=65 kg	89	22	24.7	91	58	63.7	<.001	2.58	(1.74	3.82)	5.35	(2.81	10.19)	0.39	(0.26	0.52)	
>65 kg	242	52	21.5	241	138	57.3	<.001	2.66	(2.05	3.47)	4.90	(3.28	7.30)	0.36	(0.28	0.44)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.726
Yes	21	5	23.8	18	12	66.7	0.007	2.80	(1.22	6.43)	6.40	(1.57	26.03)	0.43	(0.14	0.71)	

[1] p-value based on Chi-Square test.[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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 CTCAE grade. 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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over 52 weeks by subgroup - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	69	22.3	314	184	58.6	<.001	2.63	(2.10	3.31)	4.94	(3.49	7.01)	0.36	(0.29	0.43)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.484
Yes	28	7	25.0	21	11	52.4	0.049	2.10	(0.98	4.48)	3.30	(0.98	11.07)	0.27	(0.01	0.54)	
No	303	67	22.1	311	185	59.5	<.001	2.69	(2.14	3.39)	5.17	(3.63	7.36)	0.37	(0.30	0.45)	
Methotrexate use at baseline																	0.516
Yes	13	4	30.8	6	5	83.3	0.033	2.71	(1.11	6.60)	11.25	(0.97	>99.99)	0.53	(0.14	0.92)	
No	318	70	22.0	326	191	58.6	<.001	2.66	(2.12	3.34)	5.01	(3.55	7.08)	0.37	(0.30	0.44)	
HRCT pattern																	0.576
UIP-like pattern only	206	49	23.8	206	122	59.2	<.001	2.49	(1.90	3.26)	4.65	(3.04	7.11)	0.35	(0.27	0.44)	
Other fibrotic patterns	125	25	20.0	126	74	58.7	<.001	2.94	(2.01	4.29)	5.69	(3.24	10.00)	0.39	(0.28	0.50)	
Region																	0.036
Asia	76	19	25.0	79	55	69.6	<.001	2.78	(1.84	4.22)	6.88	(3.39	13.94)	0.45	(0.31	0.59)	
Europe	147	25	17.0	154	87	56.5	<.001	3.32	(2.26	4.87)	6.34	(3.71	10.82)	0.39	(0.30	0.49)	
Canada and United States	69	27	39.1	67	39	58.2	0.026	1.49	(1.04	2.13)	2.17	(1.09	4.30)	0.19	(0.03	0.36)	
Rest of World	39	3	7.7	32	15	46.9	<.001	6.09	(1.93	19.21)	10.59	(2.70	41.55)	0.39	(0.20	0.58)	

[1] p-value based on Chi-Square test.[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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 CTCAE grade. 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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	19	5.7	332	62	18.7	<.001	3.25	(1.99	5.32)	3.77	(2.20	6.47)	0.13	(0.08	0.18)	
Gender																	0.598
Male	177	8	4.5	179	31	17.3	<.001	3.83	(1.81	8.10)	4.42	(1.97	9.93)	0.13	(0.06	0.19)	
Female	154	11	7.1	153	31	20.3	<.001	2.84	(1.48	5.44)	3.30	(1.59	6.85)	0.13	(0.06	0.21)	
Age group																	0.548
<65 years	121	7	5.8	139	22	15.8	0.010	2.74	(1.21	6.18)	3.06	(1.26	7.45)	0.10	(0.03	0.17)	
>=65 years	210	12	5.7	193	40	20.7	<.001	3.63	(1.96	6.71)	4.31	(2.19	8.50)	0.15	(0.08	0.22)	
Baseline FVC % predicted																	0.206
<=70%	193	10	5.2	196	42	21.4	<.001	4.14	(2.14	8.00)	4.99	(2.42	10.28)	0.16	(0.10	0.23)	
>70%	138	9	6.5	136	20	14.7	0.028	2.25	(1.06	4.77)	2.47	(1.08	5.64)	0.08	(0.01	0.15)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.293
Hypersensitivity pneumonitis	89	4	4.5	84	19	22.6	<.001	5.03	(1.79	14.18)	6.21	(2.02	19.14)	0.18	(0.08	0.28)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	9	14.1	0.033	4.29	(0.97	19.06)	4.83	(1.00	23.33)	0.11	(0.01	0.20)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	2	4.0	64	14	21.9	0.006	5.47	(1.30	22.96)	6.72	(1.45	31.15)	0.18	(0.06	0.29)	
Autoimmune ILDs	88	6	6.8	82	15	18.3	0.023	2.68	(1.09	6.58)	3.06	(1.13	8.32)	0.11	(0.02	0.21)	
Other ILDs	43	5	11.6	38	5	13.2	0.835	1.13	(0.35	3.61)	1.15	(0.31	4.33)	0.02	(-0.13	0.16)	
Baseline bodyweight																	0.584
<=65 kg	89	3	3.4	91	14	15.4	0.006	4.56	(1.36	15.34)	5.21	(1.44	18.83)	0.12	(0.04	0.20)	
>65 kg	242	16	6.6	241	48	19.9	<.001	3.01	(1.76	5.15)	3.51	(1.93	6.39)	0.13	(0.07	0.19)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.400
Yes	21	0	0.0	18	2	11.1	0.117							0.11	(-0.03	0.26)	
No	310	19	6.1	314	60	19.1	<.001	3.12	(1.91	5.10)	3.62	(2.10	6.23)	0.13	(0.08	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.548
Yes	28	2	7.1	21	3	14.3	0.414	2.00	(0.37	10.92)	2.17	(0.33	14.31)	0.07	(-0.11	0.25)	
No	303	17	5.6	311	59	19.0	<.001	3.38	(2.02	5.66)	3.94	(2.24	6.93)	0.13	(0.08	0.18)	
Methotrexate use at baseline																	0.410
Yes	13	0	0.0	6	1	16.7	0.130							0.17	(-0.13	0.46)	
No	318	19	6.0	326	61	18.7	<.001	3.13	(1.92	5.12)	3.62	(2.11	6.22)	0.13	(0.08	0.18)	
HRCT pattern																	0.519
UIP-like pattern only	206	9	4.4	206	35	17.0	<.001	3.89	(1.92	7.88)	4.48	(2.09	9.59)	0.13	(0.07	0.18)	
Other fibrotic patterns	125	10	8.0	126	27	21.4	0.003	2.68	(1.35	5.30)	3.14	(1.45	6.80)	0.13	(0.05	0.22)	
Region																	0.844
Asia	76	4	5.3	79	11	13.9	0.068	2.65	(0.88	7.95)	2.91	(0.88	9.58)	0.09	(-0.00	0.18)	
Europe	147	8	5.4	154	25	16.2	0.003	2.98	(1.39	6.40)	3.37	(1.47	7.73)	0.11	(0.04	0.18)	
Canada and United States	69	6	8.7	67	23	34.3	<.001	3.95	(1.72	9.08)	5.49	(2.07	14.59)	0.26	(0.12	0.39)	
Rest of World	39	1	2.6	32	3	9.4	0.216	3.66	(0.40	33.48)	3.93	(0.39	39.77)	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.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	13	3.9	332	49	14.8	<.001	3.76	(2.08	6.79)	4.24	(2.25	7.97)	0.11	(0.06	0.15)	
Gender																	0.203
Male	177	5	2.8	179	12	6.7	0.086	2.37	(0.85	6.60)	2.47	(0.85	7.17)	0.04	(-0.01	0.08)	
Female	154	8	5.2	153	37	24.2	<.001	4.66	(2.24	9.67)	5.82	(2.61	12.98)	0.19	(0.11	0.27)	
Age group																	0.207
<65 years	121	8	6.6	139	23	16.5	0.014	2.50	(1.16	5.39)	2.80	(1.20	6.52)	0.10	(0.02	0.18)	
>=65 years	210	5	2.4	193	26	13.5	<.001	5.66	(2.22	14.44)	6.38	(2.40	16.99)	0.11	(0.06	0.16)	
Baseline FVC % predicted																	0.913
<=70%	193	9	4.7	196	33	16.8	<.001	3.61	(1.78	7.34)	4.14	(1.92	8.91)	0.12	(0.06	0.18)	
>70%	138	4	2.9	136	16	11.8	0.005	4.06	(1.39	11.83)	4.47	(1.45	13.73)	0.09	(0.03	0.15)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.739
Hypersensitivity pneumonitis	89	5	5.6	84	13	15.5	0.034	2.75	(1.03	7.39)	3.08	(1.05	9.05)	0.10	(0.01	0.19)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	10	15.6	0.019	4.77	(1.09	20.87)	5.46	(1.15	26.06)	0.12	(0.02	0.22)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	9	14.1	0.024	7.03	(0.92	53.68)	8.02	(0.98	65.58)	0.12	(0.03	0.21)	
Autoimmune ILDs	88	3	3.4	82	14	17.1	0.003	5.01	(1.49	16.80)	5.83	(1.61	21.13)	0.14	(0.05	0.23)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	3	7.9	0.545	1.70	(0.30	9.62)	1.76	(0.28	11.12)	0.03	(-0.07	0.14)	
Baseline bodyweight																	0.155
<=65 kg	89	3	3.4	91	21	23.1	<.001	6.85	(2.12	22.14)	8.60	(2.46	30.02)	0.20	(0.10	0.29)	
>65 kg	242	10	4.1	241	28	11.6	0.002	2.81	(1.40	5.66)	3.05	(1.45	6.43)	0.07	(0.03	0.12)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.959
Yes	21	1	4.8	18	3	16.7	0.222	3.50	(0.40	30.77)	4.00	(0.38	42.37)	0.12	(-0.08	0.31)	
No	310	12	3.9	314	46	14.6	<.001	3.78	(2.04	7.00)	4.26	(2.21	8.22)	0.11	(0.06	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.716
Yes	28	1	3.6	21	4	19.0	0.077	5.33	(0.64	44.30)	6.35	(0.65	61.73)	0.15	(-0.03	0.34)	
No	303	12	4.0	311	45	14.5	<.001	3.65	(1.97	6.77)	4.10	(2.12	7.92)	0.11	(0.06	0.15)	
Methotrexate use at baseline																	0.163
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	12	3.8	326	49	15.0	<.001	3.98	(2.16	7.35)	4.51	(2.35	8.66)	0.11	(0.07	0.16)	
HRCT pattern																	0.022
UIP-like pattern only	206	4	1.9	206	32	15.5	<.001	8.00	(2.88	22.22)	9.29	(3.22	26.78)	0.14	(0.08	0.19)	
Other fibrotic patterns	125	9	7.2	126	17	13.5	0.102	1.87	(0.87	4.04)	2.01	(0.86	4.70)	0.06	(-0.01	0.14)	
Region																	0.128
Asia	76	3	3.9	79	18	22.8	<.001	5.77	(1.77	18.80)	7.18	(2.02	25.53)	0.19	(0.09	0.29)	
Europe	147	4	2.7	154	14	9.1	0.020	3.34	(1.13	9.92)	3.58	(1.15	11.13)	0.06	(0.01	0.12)	
Canada and United States	69	6	8.7	67	10	14.9	0.260	1.72	(0.66	4.46)	1.84	(0.63	5.39)	0.06	(-0.05	0.17)	
Rest of World	39	0	0.0	32	7	21.9	0.002							0.22	(0.08	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Arterial thromboembolism

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	8	2.4	332	6	1.8	0.585	0.75	(0.26	2.13)	0.74	(0.25	2.17)	-0.01	(-0.03	0.02)	
Age group																	
<65 years	121	0	0.0	139	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
>=65 years	210	8	3.8	193	6	3.1	0.701	0.82	(0.29	2.31)	0.81	(0.28	2.38)	-0.01	(-0.04	0.03)	
Baseline bodyweight																	0.353
<=65 kg	89	1	1.1	91	2	2.2	0.574	1.96	(0.18	21.19)	1.98	(0.18	22.21)	0.01	(-0.03	0.05)	
>65 kg	242	7	2.9	241	4	1.7	0.364	0.57	(0.17	1.93)	0.57	(0.16	1.96)	-0.01	(-0.04	0.01)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.400
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	7	2.3	314	6	1.9	0.761	0.85	(0.29	2.49)	0.84	(0.28	2.54)	-0.00	(-0.03	0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.240
Yes	28	2	7.1	21	0	0.0	0.211	0.00			<0.01			-0.07	(-0.17	0.02)	
No	303	6	2.0	311	6	1.9	0.964	0.97	(0.32	2.99)	0.97	(0.31	3.05)	-0.00	(-0.02	0.02)	
Methotrexate use at baseline																	0.528
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	7	2.2	326	6	1.8	0.745	0.84	(0.28	2.46)	0.83	(0.28	2.51)	-0.00	(-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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	13	3.9	332	43	13.0	<.001	3.30	(1.81	6.02)	3.64	(1.92	6.91)	0.09	(0.05	0.13)	
Gender																	0.210
Male	177	6	3.4	179	13	7.3	0.104	2.14	(0.83	5.51)	2.23	(0.83	6.01)	0.04	(-0.01	0.09)	
Female	154	7	4.5	153	30	19.6	<.001	4.31	(1.95	9.52)	5.12	(2.17	12.07)	0.15	(0.08	0.22)	
Age group																	0.074
<65 years	121	8	6.6	139	17	12.2	0.125	1.85	(0.83	4.13)	1.97	(0.82	4.74)	0.06	(-0.01	0.13)	
>=65 years	210	5	2.4	193	26	13.5	<.001	5.66	(2.22	14.44)	6.38	(2.40	16.99)	0.11	(0.06	0.16)	
Baseline FVC % predicted																	0.952
<=70%	193	9	4.7	196	30	15.3	<.001	3.28	(1.60	6.73)	3.69	(1.70	8.01)	0.11	(0.05	0.16)	
>70%	138	4	2.9	136	13	9.6	0.022	3.30	(1.10	9.86)	3.54	(1.12	11.15)	0.07	(0.01	0.12)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.616
Hypersensitivity pneumonitis	89	4	4.5	84	12	14.3	0.026	3.18	(1.07	9.47)	3.54	(1.09	11.46)	0.10	(0.01	0.18)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	10	15.6	0.006	9.53	(1.26	72.25)	11.11	(1.38	89.67)	0.14	(0.05	0.23)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	2	4.0	64	8	12.5	0.111	3.13	(0.69	14.07)	3.43	(0.69	16.93)	0.09	(-0.01	0.18)	
Autoimmune ILDs	88	4	4.5	82	11	13.4	0.042	2.95	(0.98	8.90)	3.25	(0.99	10.66)	0.09	(0.00	0.17)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	2	5.3	0.899	1.13	(0.17	7.65)	1.14	(0.15	8.50)	0.01	(-0.09	0.10)	
Baseline bodyweight																	0.141
<=65 kg	89	3	3.4	91	19	20.9	<.001	6.19	(1.90	20.20)	7.56	(2.15	26.60)	0.18	(0.08	0.27)	
>65 kg	242	10	4.1	241	24	10.0	0.012	2.41	(1.18	4.93)	2.57	(1.20	5.49)	0.06	(0.01	0.10)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.760
Yes	21	1	4.8	18	2	11.1	0.458	2.33	(0.23	23.66)	2.50	(0.21	30.12)	0.06	(-0.11	0.23)	
No	310	12	3.9	314	41	13.1	<.001	3.37	(1.81	6.29)	3.73	(1.92	7.24)	0.09	(0.05	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.842
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	12	4.0	311	41	13.2	<.001	3.33	(1.78	6.21)	3.68	(1.90	7.16)	0.09	(0.05	0.14)	
Methotrexate use at baseline																	0.193
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	12	3.8	326	43	13.2	<.001	3.50	(1.88	6.50)	3.87	(2.00	7.50)	0.09	(0.05	0.14)	
HRCT pattern																	0.158
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	26	12.6	<.001	5.20	(2.04	13.28)	5.81	(2.18	15.44)	0.10	(0.05	0.15)	
Other fibrotic patterns	125	8	6.4	126	17	13.5	0.061	2.11	(0.94	4.71)	2.28	(0.95	5.50)	0.07	(-0.00	0.14)	
Region																	0.051
Asia	76	2	2.6	79	17	21.5	<.001	8.18	(1.96	34.20)	10.15	(2.26	45.63)	0.19	(0.09	0.29)	
Europe	147	5	3.4	154	12	7.8	0.099	2.29	(0.83	6.34)	2.40	(0.82	6.99)	0.04	(-0.01	0.10)	
Canada and United States	69	6	8.7	67	8	11.9	0.534	1.37	(0.50	3.75)	1.42	(0.47	4.35)	0.03	(-0.07	0.13)	
Rest of World	39	0	0.0	32	6	18.8	0.005							0.19	(0.05	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Bleeding

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	51	15.4	332	46	13.9	0.572	0.90	(0.62	1.30)	0.88	(0.57	1.36)	-0.02	(-0.07	0.04)	
Gender																	0.918
Male	177	27	15.3	179	25	14.0	0.731	0.92	(0.55	1.51)	0.90	(0.50	1.62)	-0.01	(-0.09	0.06)	
Female	154	24	15.6	153	21	13.7	0.645	0.88	(0.51	1.51)	0.86	(0.46	1.62)	-0.02	(-0.10	0.06)	
Age group																	0.085
<65 years	121	11	9.1	139	19	13.7	0.249	1.50	(0.75	3.03)	1.58	(0.72	3.48)	0.05	(-0.03	0.12)	
>=65 years	210	40	19.0	193	27	14.0	0.173	0.73	(0.47	1.15)	0.69	(0.41	1.18)	-0.05	(-0.12	0.02)	
Baseline FVC % predicted																	0.904
<=70%	193	29	15.0	196	27	13.8	0.725	0.92	(0.56	1.49)	0.90	(0.51	1.59)	-0.01	(-0.08	0.06)	
>70%	138	22	15.9	136	19	14.0	0.647	0.88	(0.50	1.54)	0.86	(0.44	1.67)	-0.02	(-0.10	0.06)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.174
Hypersensitivity pneumonitis	89	24	27.0	84	14	16.7	0.102	0.62	(0.34	1.11)	0.54	(0.26	1.14)	-0.10	(-0.22	0.02)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	8	12.5	0.057	3.81	(0.84	17.25)	4.21	(0.86	20.71)	0.09	(-0.00	0.18)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	8	16.0	64	8	12.5	0.593	0.78	(0.32	1.94)	0.75	(0.26	2.16)	-0.04	(-0.16	0.09)	
Autoimmune ILDs	88	12	13.6	82	12	14.6	0.852	1.07	(0.51	2.25)	1.09	(0.46	2.57)	0.01	(-0.09	0.11)	
Other ILDs	43	5	11.6	38	4	10.5	0.875	0.91	(0.26	3.13)	0.89	(0.22	3.60)	-0.01	(-0.15	0.13)	
Baseline bodyweight																	0.188
<=65 kg	89	14	15.7	91	8	8.8	0.155	0.56	(0.25	1.27)	0.52	(0.21	1.30)	-0.07	(-0.16	0.03)	
>65 kg	242	37	15.3	241	38	15.8	0.885	1.03	(0.68	1.56)	1.04	(0.63	1.70)	0.00	(-0.06	0.07)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.521
Yes	21	7	33.3	18	4	22.2	0.442	0.67	(0.23	1.91)	0.57	(0.14	2.40)	-0.11	(-0.39	0.17)	
No	310	44	14.2	314	42	13.4	0.767	0.94	(0.64	1.40)	0.93	(0.59	1.47)	-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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Bleeding

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.354
Yes	28	9	32.1	21	4	19.0	0.304	0.59	(0.21	1.66)	0.50	(0.13	1.91)	-0.13	(-0.37	0.11)	
No	303	42	13.9	311	42	13.5	0.898	0.97	(0.65	1.45)	0.97	(0.61	1.54)	-0.00	(-0.06	0.05)	
Methotrexate use at baseline																	0.235
Yes	13	6	46.2	6	1	16.7	0.216	0.36	(0.05	2.37)	0.23	(0.02	2.59)	-0.29	(-0.70	0.11)	
No	318	45	14.2	326	45	13.8	0.899	0.98	(0.66	1.43)	0.97	(0.62	1.52)	-0.00	(-0.06	0.05)	
HRCT pattern																	0.524
UIP-like pattern only	206	33	16.0	206	27	13.1	0.402	0.82	(0.51	1.31)	0.79	(0.46	1.37)	-0.03	(-0.10	0.04)	
Other fibrotic patterns	125	18	14.4	126	19	15.1	0.879	1.05	(0.58	1.90)	1.06	(0.53	2.12)	0.01	(-0.08	0.09)	
Region																	0.885
Asia	76	15	19.7	79	13	16.5	0.596	0.83	(0.43	1.63)	0.80	(0.35	1.82)	-0.03	(-0.15	0.09)	
Europe	147	17	11.6	154	19	12.3	0.836	1.07	(0.58	1.97)	1.08	(0.54	2.16)	0.01	(-0.07	0.08)	
Canada and United States	69	17	24.6	67	13	19.4	0.462	0.79	(0.42	1.49)	0.74	(0.33	1.67)	-0.05	(-0.19	0.09)	
Rest of World	39	2	5.1	32	1	3.1	0.676	0.61	(0.06	6.42)	0.60	(0.05	6.90)	-0.02	(-0.11	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Cardiac failure

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	7	2.1	332	7	2.1	0.995	1.00	(0.35	2.81)	1.00	(0.35	2.87)	-0.00	(-0.02	0.02)	
Gender																	0.521
Male	177	5	2.8	179	6	3.4	0.774	1.19	(0.37	3.82)	1.19	(0.36	3.98)	0.01	(-0.03	0.04)	
Female	154	2	1.3	153	1	0.7	0.566	0.50	(0.05	5.49)	0.50	(0.04	5.57)	-0.01	(-0.03	0.02)	
Age group																	0.349
<65 years	121	0	0.0	139	1	0.7	0.350							0.01	(-0.01	0.02)	
>=65 years	210	7	3.3	193	6	3.1	0.899	0.93	(0.32	2.73)	0.93	(0.31	2.82)	-0.00	(-0.04	0.03)	
Baseline FVC % predicted																	0.291
<=70%	193	7	3.6	196	6	3.1	0.756	0.84	(0.29	2.47)	0.84	(0.28	2.54)	-0.01	(-0.04	0.03)	
>70%	138	0	0.0	136	1	0.7	0.313							0.01	(-0.01	0.02)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.256
Yes	21	0	0.0	18	1	5.6	0.274							0.06	(-0.05	0.16)	
No	310	7	2.3	314	6	1.9	0.761	0.85	(0.29	2.49)	0.84	(0.28	2.54)	-0.00	(-0.03	0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.833
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	6	2.0	311	6	1.9	0.964	0.97	(0.32	2.99)	0.97	(0.31	3.05)	-0.00	(-0.02	0.02)	
Methotrexate use at baseline																	0.124
Yes	13	0	0.0	6	1	16.7	0.130							0.17	(-0.13	0.46)	
No	318	7	2.2	326	6	1.8	0.745	0.84	(0.28	2.46)	0.83	(0.28	2.51)	-0.00	(-0.03	0.02)	
HRCT pattern																	0.235
UIP-like pattern only	206	6	2.9	206	4	1.9	0.522	0.67	(0.19	2.33)	0.66	(0.18	2.37)	-0.01	(-0.04	0.02)	
Other fibrotic patterns	125	1	0.8	126	3	2.4	0.317	2.98	(0.31	28.23)	3.02	(0.31	29.48)	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 last drug intake +28 days.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	23	6.9	332	54	16.3	<.001	2.34	(1.47	3.72)	2.60	(1.56	4.35)	0.09	(0.04	0.14)	
Gender																	0.544
Male	177	13	7.3	179	27	15.1	0.021	2.05	(1.10	3.85)	2.24	(1.12	4.50)	0.08	(0.01	0.14)	
Female	154	10	6.5	153	27	17.6	0.003	2.72	(1.36	5.42)	3.09	(1.44	6.62)	0.11	(0.04	0.18)	
Age group																	0.014
<65 years	121	2	1.7	139	22	15.8	<.001	9.58	(2.30	39.89)	11.19	(2.57	48.65)	0.14	(0.08	0.21)	
>=65 years	210	21	10.0	193	32	16.6	0.051	1.66	(0.99	2.77)	1.79	(0.99	3.22)	0.07	(-0.00	0.13)	
Baseline FVC % predicted																	0.998
<=70%	193	13	6.7	196	31	15.8	0.005	2.35	(1.27	4.35)	2.60	(1.32	5.14)	0.09	(0.03	0.15)	
>70%	138	10	7.2	136	23	16.9	0.014	2.33	(1.15	4.72)	2.61	(1.19	5.71)	0.10	(0.02	0.17)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.006
Hypersensitivity pneumonitis	89	13	14.6	84	9	10.7	0.442	0.73	(0.33	1.63)	0.70	(0.28	1.74)	-0.04	(-0.14	0.06)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	3	4.9	64	10	15.6	0.050	3.18	(0.92	11.00)	3.58	(0.94	13.71)	0.11	(0.00	0.21)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	3	6.0	64	13	20.3	0.029	3.39	(1.02	11.24)	3.99	(1.07	14.90)	0.14	(0.02	0.26)	
Autoimmune ILDs	88	1	1.1	82	15	18.3	<.001	16.10	(2.17	>99.99)	19.48	(2.51	>99.99)	0.17	(0.09	0.26)	
Other ILDs	43	3	7.0	38	7	18.4	0.118	2.64	(0.73	9.50)	3.01	(0.72	12.60)	0.11	(-0.03	0.26)	
Baseline bodyweight																	0.425
<=65 kg	89	7	7.9	91	21	23.1	0.005	2.93	(1.31	6.56)	3.51	(1.41	8.76)	0.15	(0.05	0.26)	
>65 kg	242	16	6.6	241	33	13.7	0.010	2.07	(1.17	3.66)	2.24	(1.20	4.19)	0.07	(0.02	0.12)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.573
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	0.15)	
No	310	22	7.1	314	53	16.9	<.001	2.38	(1.48	3.81)	2.66	(1.57	4.49)	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.936
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	22	7.3	311	52	16.7	<.001	2.30	(1.44	3.69)	2.56	(1.52	4.34)	0.09	(0.04	0.15)	
Methotrexate use at baseline																	0.956
Yes	13	1	7.7	6	1	16.7	0.554	2.17	(0.16	29.10)	2.40	(0.12	46.39)	0.09	(-0.24	0.42)	
No	318	22	6.9	326	53	16.3	<.001	2.35	(1.47	3.77)	2.61	(1.55	4.41)	0.09	(0.04	0.14)	
HRCT pattern																	0.461
UIP-like pattern only	206	14	6.8	206	37	18.0	<.001	2.64	(1.47	4.74)	3.00	(1.57	5.74)	0.11	(0.05	0.17)	
Other fibrotic patterns	125	9	7.2	126	17	13.5	0.102	1.87	(0.87	4.04)	2.01	(0.86	4.70)	0.06	(-0.01	0.14)	
Region																	0.838
Asia	76	8	10.5	79	20	25.3	0.017	2.41	(1.13	5.13)	2.88	(1.18	7.02)	0.15	(0.03	0.27)	
Europe	147	7	4.8	154	19	12.3	0.019	2.59	(1.12	5.98)	2.81	(1.15	6.91)	0.08	(0.01	0.14)	
Canada and United States	69	8	11.6	67	14	20.9	0.141	1.80	(0.81	4.01)	2.01	(0.78	5.17)	0.09	(-0.03	0.22)	
Rest of World	39	0	0.0	32	1	3.1	0.266							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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Depression

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	13	3.9	332	9	2.7	0.382	0.69	(0.30	1.59)	0.68	(0.29	1.62)	-0.01	(-0.04	0.02)	
Gender																	0.903
Male	177	4	2.3	179	3	1.7	0.692	0.74	(0.17	3.27)	0.74	(0.16	3.34)	-0.01	(-0.03	0.02)	
Female	154	9	5.8	153	6	3.9	0.435	0.67	(0.24	1.84)	0.66	(0.23	1.89)	-0.02	(-0.07	0.03)	
Age group																	0.618
<65 years	121	5	4.1	139	3	2.2	0.358	0.52	(0.13	2.14)	0.51	(0.12	2.19)	-0.02	(-0.06	0.02)	
>=65 years	210	8	3.8	193	6	3.1	0.701	0.82	(0.29	2.31)	0.81	(0.28	2.38)	-0.01	(-0.04	0.03)	
Baseline FVC % predicted																	0.482
<=70%	193	9	4.7	196	5	2.6	0.263	0.55	(0.19	1.60)	0.54	(0.18	1.63)	-0.02	(-0.06	0.02)	
>70%	138	4	2.9	136	4	2.9	0.983	1.01	(0.26	3.98)	1.02	(0.25	4.14)	0.00	(-0.04	0.04)	
Baseline bodyweight																	0.944
<=65 kg	89	3	3.4	91	2	2.2	0.632	0.65	(0.11	3.81)	0.64	(0.11	3.95)	-0.01	(-0.06	0.04)	
>65 kg	242	10	4.1	241	7	2.9	0.464	0.70	(0.27	1.82)	0.69	(0.26	1.85)	-0.01	(-0.05	0.02)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.427
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	12	3.9	314	9	2.9	0.487	0.74	(0.32	1.73)	0.73	(0.30	1.76)	-0.01	(-0.04	0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.461
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	12	4.0	311	9	2.9	0.467	0.73	(0.31	1.71)	0.72	(0.30	1.74)	-0.01	(-0.04	0.02)	
Methotrexate use at baseline																	0.553
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	12	3.8	326	9	2.8	0.469	0.73	(0.31	1.71)	0.72	(0.30	1.74)	-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.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Depression

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
HRCT pattern																	0.962
UIP-like pattern only	206	10	4.9	206	7	3.4	0.457	0.70	(0.27	1.80)	0.69	(0.26	1.85)	-0.01	(-0.05	0.02)	
Other fibrotic patterns	125	3	2.4	126	2	1.6	0.645	0.66	(0.11	3.89)	0.66	(0.11	3.99)	-0.01	(-0.04	0.03)	
Region																	0.707
Asia	76	0	0.0	79	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
Europe	147	7	4.8	154	6	3.9	0.712	0.82	(0.28	2.38)	0.81	(0.27	2.47)	-0.01	(-0.05	0.04)	
Canada and United States	69	5	7.2	67	3	4.5	0.493	0.62	(0.15	2.48)	0.60	(0.14	2.62)	-0.03	(-0.11	0.05)	
Rest of World	39	1	2.6	32	0	0.0	0.362	0.00			<0.01			-0.03	(-0.08	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	85	25.7	332	240	72.3	<.001	2.82	(2.32	3.42)	7.55	(5.35	10.65)	0.47	(0.40	0.53)	
Gender																	0.868
Male	177	47	26.6	179	132	73.7	<.001	2.78	(2.14	3.60)	7.77	(4.85	12.45)	0.47	(0.38	0.56)	
Female	154	38	24.7	153	108	70.6	<.001	2.86	(2.13	3.84)	7.33	(4.42	12.14)	0.46	(0.36	0.56)	
Age group																	0.358
<65 years	121	25	20.7	139	99	71.2	<.001	3.45	(2.39	4.96)	9.50	(5.36	16.86)	0.51	(0.40	0.61)	
>=65 years	210	60	28.6	193	141	73.1	<.001	2.56	(2.03	3.22)	6.78	(4.38	10.49)	0.44	(0.36	0.53)	
Baseline FVC % predicted																	0.708
<=70%	193	50	25.9	196	140	71.4	<.001	2.76	(2.14	3.56)	7.15	(4.57	11.18)	0.46	(0.37	0.54)	
>70%	138	35	25.4	136	100	73.5	<.001	2.90	(2.14	3.93)	8.17	(4.76	14.04)	0.48	(0.38	0.59)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.610
Hypersensitivity pneumonitis	89	27	30.3	84	66	78.6	<.001	2.59	(1.85	3.62)	8.42	(4.22	16.78)	0.48	(0.35	0.61)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	13	21.3	64	43	67.2	<.001	3.15	(1.89	5.26)	7.56	(3.38	16.91)	0.46	(0.30	0.61)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	9	18.0	64	48	75.0	<.001	4.17	(2.27	7.66)	13.67	(5.46	34.19)	0.57	(0.42	0.72)	
Autoimmune ILDs	88	25	28.4	82	56	68.3	<.001	2.40	(1.67	3.46)	5.43	(2.82	10.46)	0.40	(0.26	0.54)	
Other ILDs	43	11	25.6	38	27	71.1	<.001	2.78	(1.60	4.81)	7.14	(2.68	19.03)	0.45	(0.26	0.65)	
Baseline bodyweight																	0.845
<=65 kg	89	25	28.1	91	67	73.6	<.001	2.62	(1.84	3.74)	7.15	(3.71	13.78)	0.46	(0.33	0.59)	
>65 kg	242	60	24.8	241	173	71.8	<.001	2.90	(2.29	3.66)	7.72	(5.15	11.57)	0.47	(0.39	0.55)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.908
Yes	21	7	33.3	18	14	77.8	0.006	2.33	(1.21	4.48)	7.00	(1.67	29.38)	0.44	(0.17	0.72)	
No	310	78	25.2	314	226	72.0	<.001	2.86	(2.33	3.51)	7.64	(5.35	10.90)	0.47	(0.40	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.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.173
Yes	28	9	32.1	21	13	61.9	0.038	1.93	(1.02	3.63)	3.43	(1.05	11.22)	0.30	(0.03	0.57)	
No	303	76	25.1	311	227	73.0	<.001	2.91	(2.37	3.58)	8.07	(5.63	11.58)	0.48	(0.41	0.55)	
Methotrexate use at baseline																	0.814
Yes	13	6	46.2	6	5	83.3	0.127	1.81	(0.91	3.59)	5.83	(0.52	64.82)	0.37	(-0.03	0.77)	
No	318	79	24.8	326	235	72.1	<.001	2.90	(2.37	3.55)	7.81	(5.50	11.10)	0.47	(0.40	0.54)	
HRCT pattern																	0.765
UIP-like pattern only	206	56	27.2	206	154	74.8	<.001	2.75	(2.17	3.49)	7.93	(5.11	12.31)	0.48	(0.39	0.56)	
Other fibrotic patterns	125	29	23.2	126	86	68.3	<.001	2.94	(2.09	4.14)	7.12	(4.07	12.46)	0.45	(0.34	0.56)	
Region																	0.263
Asia	76	21	27.6	79	62	78.5	<.001	2.84	(1.94	4.16)	9.55	(4.58	19.93)	0.51	(0.37	0.64)	
Europe	147	30	20.4	154	109	70.8	<.001	3.47	(2.48	4.85)	9.45	(5.56	16.06)	0.50	(0.41	0.60)	
Canada and United States	69	30	43.5	67	51	76.1	<.001	1.75	(1.30	2.36)	4.14	(1.98	8.65)	0.33	(0.17	0.48)	
Rest of World	39	4	10.3	32	18	56.3	<.001	5.48	(2.06	14.57)	11.25	(3.23	39.19)	0.46	(0.26	0.66)	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	7	2.1	332	22	6.6	0.005	3.13	(1.36	7.23)	3.28	(1.38	7.80)	0.05	(0.01	0.08)	
Gender																	0.201
Male	177	4	2.3	179	7	3.9	0.368	1.73	(0.52	5.81)	1.76	(0.51	6.12)	0.02	(-0.02	0.05)	
Female	154	3	1.9	153	15	9.8	0.003	5.03	(1.49	17.03)	5.47	(1.55	19.30)	0.08	(0.03	0.13)	
Age group																	0.577
<65 years	121	2	1.7	139	10	7.2	0.034	4.35	(0.97	19.48)	4.61	(0.99	21.48)	0.06	(0.01	0.10)	
>=65 years	210	5	2.4	193	12	6.2	0.056	2.61	(0.94	7.28)	2.72	(0.94	7.86)	0.04	(-0.00	0.08)	
Baseline FVC % predicted																	0.775
<=70%	193	4	2.1	196	14	7.1	0.017	3.45	(1.15	10.28)	3.63	(1.17	11.25)	0.05	(0.01	0.09)	
>70%	138	3	2.2	136	8	5.9	0.118	2.71	(0.73	9.98)	2.81	(0.73	10.84)	0.04	(-0.01	0.08)	
Baseline bodyweight																	0.087
<=65 kg	89	1	1.1	91	11	12.1	0.003	10.76	(1.42	81.60)	12.10	(1.53	95.83)	0.11	(0.04	0.18)	
>65 kg	242	6	2.5	241	11	4.6	0.214	1.84	(0.69	4.90)	1.88	(0.68	5.17)	0.02	(-0.01	0.05)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.089
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	6	1.9	314	22	7.0	0.002	3.62	(1.49	8.81)	3.82	(1.53	9.55)	0.05	(0.02	0.08)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.112
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	6	2.0	311	22	7.1	0.002	3.57	(1.47	8.69)	3.77	(1.51	9.43)	0.05	(0.02	0.08)	
Methotrexate use at baseline																	0.206
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	6	1.9	326	22	6.7	0.002	3.58	(1.47	8.70)	3.76	(1.51	9.41)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
HRCT pattern																	0.557
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	13	6.3	0.054	2.60	(0.94	7.16)	2.71	(0.95	7.74)	0.04	(-0.00	0.08)	
Other fibrotic patterns	125	2	1.6	126	9	7.1	0.032	4.46	(0.98	20.25)	4.73	(1.00	22.35)	0.06	(0.01	0.11)	
Region																	0.221
Asia	76	1	1.3	79	9	11.4	0.011	8.66	(1.12	66.71)	9.64	(1.19	78.08)	0.10	(0.03	0.18)	
Europe	147	2	1.4	154	8	5.2	0.064	3.82	(0.82	17.68)	3.97	(0.83	19.03)	0.04	(-0.00	0.08)	
Canada and United States	69	4	5.8	67	5	7.5	0.696	1.29	(0.36	4.59)	1.31	(0.34	5.11)	0.02	(-0.07	0.10)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	28	8.5	332	100	30.1	<.001	3.56	(2.41	5.26)	4.66	(2.97	7.33)	0.22	(0.16	0.27)	
Gender																	0.301
Male	177	14	7.9	179	43	24.0	<.001	3.04	(1.72	5.35)	3.68	(1.93	7.01)	0.16	(0.09	0.24)	
Female	154	14	9.1	153	57	37.3	<.001	4.10	(2.39	7.03)	5.94	(3.13	11.26)	0.28	(0.19	0.37)	
Age group																	0.821
<65 years	121	12	9.9	139	45	32.4	<.001	3.26	(1.81	5.88)	4.35	(2.17	8.70)	0.22	(0.13	0.32)	
>=65 years	210	16	7.6	193	55	28.5	<.001	3.74	(2.22	6.30)	4.83	(2.66	8.79)	0.21	(0.14	0.28)	
Baseline FVC % predicted																	0.758
<=70%	193	19	9.8	196	64	32.7	<.001	3.32	(2.07	5.32)	4.44	(2.54	7.77)	0.23	(0.15	0.31)	
>70%	138	9	6.5	136	36	26.5	<.001	4.06	(2.03	8.10)	5.16	(2.38	11.21)	0.20	(0.11	0.28)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.288
Hypersensitivity pneumonitis	89	10	11.2	84	24	28.6	0.004	2.54	(1.30	4.99)	3.16	(1.41	7.11)	0.17	(0.06	0.29)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	3	4.9	64	21	32.8	<.001	6.67	(2.10	21.24)	9.44	(2.65	33.70)	0.28	(0.15	0.41)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	3	6.0	64	25	39.1	<.001	6.51	(2.08	20.34)	10.04	(2.82	35.78)	0.33	(0.19	0.47)	
Autoimmune ILDs	88	9	10.2	82	25	30.5	<.001	2.98	(1.48	6.00)	3.85	(1.67	8.87)	0.20	(0.08	0.32)	
Other ILDs	43	3	7.0	38	5	13.2	0.352	1.89	(0.48	7.37)	2.02	(0.45	9.09)	0.06	(-0.07	0.19)	
Baseline bodyweight																	0.003
<=65 kg	89	7	7.9	91	48	52.7	<.001	6.71	(3.21	14.02)	13.08	(5.45	31.36)	0.45	(0.33	0.57)	
>65 kg	242	21	8.7	241	52	21.6	<.001	2.49	(1.55	4.00)	2.90	(1.68	4.98)	0.13	(0.07	0.19)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.336
Yes	21	2	9.5	18	3	16.7	0.506	1.75	(0.33	9.34)	1.90	(0.28	12.87)	0.07	(-0.14	0.28)	
No	310	26	8.4	314	97	30.9	<.001	3.68	(2.46	5.51)	4.88	(3.06	7.79)	0.23	(0.17	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.271
Yes	28	3	10.7	21	4	19.0	0.409	1.78	(0.44	7.11)	1.96	(0.39	9.90)	0.08	(-0.12	0.29)	
No	303	25	8.3	311	96	30.9	<.001	3.74	(2.48	5.64)	4.97	(3.09	7.98)	0.23	(0.17	0.29)	
Methotrexate use at baseline																	0.042
Yes	13	2	15.4	6	0	0.0	0.310	0.00			<0.01			-0.15	(-0.35	0.04)	
No	318	26	8.2	326	100	30.7	<.001	3.75	(2.51	5.61)	4.97	(3.12	7.91)	0.22	(0.17	0.28)	
HRCT pattern																	0.193
UIP-like pattern only	206	14	6.8	206	63	30.6	<.001	4.50	(2.61	7.77)	6.04	(3.26	11.21)	0.24	(0.17	0.31)	
Other fibrotic patterns	125	14	11.2	126	37	29.4	<.001	2.62	(1.49	4.60)	3.30	(1.68	6.48)	0.18	(0.08	0.28)	
Region																	<.001
Asia	76	7	9.2	79	50	63.3	<.001	6.87	(3.33	14.20)	17.00	(6.90	41.89)	0.54	(0.42	0.67)	
Europe	147	11	7.5	154	24	15.6	0.028	2.08	(1.06	4.10)	2.28	(1.07	4.85)	0.08	(0.01	0.15)	
Canada and United States	69	10	14.5	67	18	26.9	0.074	1.85	(0.92	3.72)	2.17	(0.92	5.13)	0.12	(-0.01	0.26)	
Rest of World	39	0	0.0	32	8	25.0	<.001							0.25	(0.10	0.40)	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	21	6.3	332	82	24.7	<.001	3.89	(2.47	6.13)	4.84	(2.91	8.04)	0.18	(0.13	0.24)	
Gender																	0.064
Male	177	11	6.2	179	29	16.2	0.003	2.61	(1.34	5.05)	2.92	(1.41	6.04)	0.10	(0.04	0.16)	
Female	154	10	6.5	153	53	34.6	<.001	5.33	(2.82	10.09)	7.63	(3.71	15.72)	0.28	(0.20	0.37)	
Age group																	0.385
<65 years	121	11	9.1	139	38	27.3	<.001	3.01	(1.61	5.62)	3.76	(1.83	7.76)	0.18	(0.09	0.27)	
>=65 years	210	10	4.8	193	44	22.8	<.001	4.79	(2.48	9.25)	5.91	(2.88	12.12)	0.18	(0.11	0.25)	
Baseline FVC % predicted																	0.774
<=70%	193	13	6.7	196	53	27.0	<.001	4.01	(2.26	7.12)	5.13	(2.69	9.78)	0.20	(0.13	0.27)	
>70%	138	8	5.8	136	29	21.3	<.001	3.68	(1.74	7.76)	4.40	(1.93	10.03)	0.16	(0.08	0.23)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.344
Hypersensitivity pneumonitis	89	8	9.0	84	19	22.6	0.014	2.52	(1.16	5.44)	2.96	(1.22	7.19)	0.14	(0.03	0.24)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	18	28.1	<.001	8.58	(2.08	35.42)	11.54	(2.55	52.30)	0.25	(0.13	0.37)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	2	4.0	64	20	31.3	<.001	7.81	(1.92	31.86)	10.91	(2.41	49.38)	0.27	(0.15	0.40)	
Autoimmune ILDs	88	7	8.0	82	21	25.6	0.002	3.22	(1.45	7.17)	3.98	(1.59	9.97)	0.18	(0.07	0.29)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	4	10.5	0.314	2.26	(0.44	11.67)	2.41	(0.42	13.98)	0.06	(-0.06	0.17)	
Baseline bodyweight																	0.003
<=65 kg	89	4	4.5	91	40	44.0	<.001	9.78	(3.65	26.20)	16.67	(5.63	49.32)	0.39	(0.28	0.51)	
>65 kg	242	17	7.0	241	42	17.4	<.001	2.48	(1.45	4.23)	2.79	(1.54	5.06)	0.10	(0.05	0.16)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.872
Yes	21	1	4.8	18	3	16.7	0.222	3.50	(0.40	30.77)	4.00	(0.38	42.37)	0.12	(-0.08	0.31)	
No	310	20	6.5	314	79	25.2	<.001	3.90	(2.45	6.21)	4.87	(2.90	8.20)	0.19	(0.13	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic enzyme increased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.606
Yes	28	2	7.1	21	4	19.0	0.208	2.67	(0.54	13.21)	3.06	(0.50	18.58)	0.12	(-0.07	0.31)	
No	303	19	6.3	311	78	25.1	<.001	4.00	(2.49	6.44)	5.00	(2.94	8.51)	0.19	(0.13	0.24)	
Methotrexate use at baseline																	0.141
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	20	6.3	326	82	25.2	<.001	4.00	(2.52	6.36)	5.01	(2.99	8.40)	0.19	(0.13	0.24)	
HRCT pattern																	0.215
UIP-like pattern only	206	10	4.9	206	51	24.8	<.001	5.10	(2.66	9.77)	6.45	(3.17	13.11)	0.20	(0.13	0.26)	
Other fibrotic patterns	125	11	8.8	126	31	24.6	<.001	2.80	(1.47	5.31)	3.38	(1.61	7.09)	0.16	(0.07	0.25)	
Region																	0.005
Asia	76	5	6.6	79	40	50.6	<.001	7.70	(3.21	18.46)	14.56	(5.31	39.92)	0.44	(0.32	0.56)	
Europe	147	8	5.4	154	19	12.3	0.036	2.27	(1.02	5.02)	2.45	(1.04	5.77)	0.07	(0.01	0.13)	
Canada and United States	69	8	11.6	67	15	22.4	0.093	1.93	(0.88	4.25)	2.20	(0.86	5.60)	0.11	(-0.02	0.23)	
Rest of World	39	0	0.0	32	8	25.0	<.001							0.25	(0.10	0.40)	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	5	1.5	332	18	5.4	0.006	3.59	(1.35	9.55)	3.74	(1.37	10.19)	0.04	(0.01	0.07)	
Gender																	0.277
Male	177	2	1.1	179	12	6.7	0.007	5.93	(1.35	26.13)	6.29	(1.39	28.52)	0.06	(0.02	0.10)	
Female	154	3	1.9	153	6	3.9	0.305	2.01	(0.51	7.90)	2.05	(0.50	8.37)	0.02	(-0.02	0.06)	
Age group																	0.060
<65 years	121	0	0.0	139	9	6.5	0.004							0.06	(0.02	0.11)	
>=65 years	210	5	2.4	193	9	4.7	0.211	1.96	(0.67	5.74)	2.01	(0.66	6.09)	0.02	(-0.01	0.06)	
Baseline FVC % predicted																	0.916
<=70%	193	4	2.1	196	14	7.1	0.017	3.45	(1.15	10.28)	3.63	(1.17	11.25)	0.05	(0.01	0.09)	
>70%	138	1	0.7	136	4	2.9	0.171	4.06	(0.46	35.85)	4.15	(0.46	37.63)	0.02	(-0.01	0.05)	
Baseline bodyweight																	0.676
<=65 kg	89	2	2.2	91	9	9.9	0.032	4.40	(0.98	19.80)	4.77	(1.00	22.76)	0.08	(0.01	0.15)	
>65 kg	242	3	1.2	241	9	3.7	0.078	3.01	(0.83	10.99)	3.09	(0.83	11.56)	0.02	(-0.00	0.05)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.068
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	4	1.3	314	18	5.7	0.003	4.44	(1.52	12.98)	4.65	(1.56	13.91)	0.04	(0.02	0.07)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.088
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	4	1.3	311	18	5.8	0.003	4.38	(1.50	12.80)	4.59	(1.54	13.73)	0.04	(0.02	0.07)	
Methotrexate use at baseline																	0.173
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	4	1.3	326	18	5.5	0.003	4.39	(1.50	12.83)	4.59	(1.54	13.71)	0.04	(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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hepatic failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
HRCT pattern																	0.856
UIP-like pattern only	206	3	1.5	206	10	4.9	0.049	3.33	(0.93	11.94)	3.45	(0.94	12.73)	0.03	(0.00	0.07)	
Other fibrotic patterns	125	2	1.6	126	8	6.3	0.054	3.97	(0.86	18.32)	4.17	(0.87	20.04)	0.05	(-0.00	0.10)	
Region																	0.322
Asia	76	1	1.3	79	10	12.7	0.006	9.62	(1.26	73.35)	10.87	(1.36	87.13)	0.11	(0.04	0.19)	
Europe	147	2	1.4	154	5	3.2	0.278	2.39	(0.47	12.11)	2.43	(0.46	12.74)	0.02	(-0.01	0.05)	
Canada and United States	69	2	2.9	67	3	4.5	0.625	1.54	(0.27	8.95)	1.57	(0.25	9.71)	0.02	(-0.05	0.08)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hypertension

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	23	6.9	332	19	5.7	0.517	0.82	(0.46	1.48)	0.81	(0.43	1.52)	-0.01	(-0.05	0.02)	
Gender																	0.854
Male	177	9	5.1	179	8	4.5	0.785	0.88	(0.35	2.23)	0.87	(0.33	2.32)	-0.01	(-0.05	0.04)	
Female	154	14	9.1	153	11	7.2	0.542	0.79	(0.37	1.69)	0.77	(0.34	1.76)	-0.02	(-0.08	0.04)	
Age group																	0.406
<65 years	121	8	6.6	139	10	7.2	0.854	1.09	(0.44	2.67)	1.09	(0.42	2.87)	0.01	(-0.06	0.07)	
>=65 years	210	15	7.1	193	9	4.7	0.293	0.65	(0.29	1.46)	0.64	(0.27	1.49)	-0.02	(-0.07	0.02)	
Baseline FVC % predicted																	0.891
<=70%	193	16	8.3	196	13	6.6	0.534	0.80	(0.40	1.62)	0.79	(0.37	1.68)	-0.02	(-0.07	0.04)	
>70%	138	7	5.1	136	6	4.4	0.797	0.87	(0.30	2.52)	0.86	(0.28	2.64)	-0.01	(-0.06	0.04)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.827
Hypersensitivity pneumonitis	89	5	5.6	84	7	8.3	0.482	1.48	(0.49	4.49)	1.53	(0.47	5.01)	0.03	(-0.05	0.10)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	6	9.8	64	4	6.3	0.460	0.64	(0.19	2.14)	0.61	(0.16	2.28)	-0.04	(-0.13	0.06)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	1	1.6	0.860	0.78	(0.05	12.18)	0.78	(0.05	12.75)	-0.00	(-0.05	0.04)	
Autoimmune ILDs	88	7	8.0	82	5	6.1	0.637	0.77	(0.25	2.32)	0.75	(0.23	2.47)	-0.02	(-0.10	0.06)	
Other ILDs	43	4	9.3	38	2	5.3	0.488	0.57	(0.11	2.92)	0.54	(0.09	3.14)	-0.04	(-0.15	0.07)	
Baseline bodyweight																	0.494
<=65 kg	89	3	3.4	91	4	4.4	0.722	1.30	(0.30	5.66)	1.32	(0.29	6.06)	0.01	(-0.05	0.07)	
>65 kg	242	20	8.3	241	15	6.2	0.387	0.75	(0.40	1.44)	0.74	(0.37	1.48)	-0.02	(-0.07	0.03)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.710
Yes	21	2	9.5	18	2	11.1	0.871	1.17	(0.18	7.47)	1.19	(0.15	9.41)	0.02	(-0.18	0.21)	
No	310	21	6.8	314	17	5.4	0.477	0.80	(0.43	1.49)	0.79	(0.41	1.52)	-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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Hypertension

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.603
Yes	28	2	7.1	21	2	9.5	0.763	1.33	(0.20	8.71)	1.37	(0.18	10.60)	0.02	(-0.13	0.18)	
No	303	21	6.9	311	17	5.5	0.451	0.79	(0.42	1.47)	0.78	(0.40	1.50)	-0.01	(-0.05	0.02)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	23	7.2	326	19	5.8	0.470	0.81	(0.45	1.45)	0.79	(0.42	1.49)	-0.01	(-0.05	0.02)	
HRCT pattern																	0.730
UIP-like pattern only	206	11	5.3	206	10	4.9	0.823	0.91	(0.39	2.09)	0.90	(0.38	2.18)	-0.00	(-0.05	0.04)	
Other fibrotic patterns	125	12	9.6	126	9	7.1	0.482	0.74	(0.33	1.70)	0.72	(0.29	1.79)	-0.02	(-0.09	0.04)	
Region																	0.364
Asia	76	1	1.3	79	4	5.1	0.187	3.85	(0.44	33.65)	4.00	(0.44	36.63)	0.04	(-0.02	0.09)	
Europe	147	13	8.8	154	9	5.8	0.318	0.66	(0.29	1.50)	0.64	(0.26	1.55)	-0.03	(-0.09	0.03)	
Canada and United States	69	7	10.1	67	4	6.0	0.372	0.59	(0.18	1.92)	0.56	(0.16	2.02)	-0.04	(-0.13	0.05)	
Rest of World	39	2	5.1	32	2	6.3	0.838	1.22	(0.18	8.18)	1.23	(0.16	9.28)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	112	33.8	332	88	26.5	0.040	0.78	(0.62	0.99)	0.71	(0.51	0.98)	-0.07	(-0.14	-0.00)	
Gender																	0.527
Male	177	60	33.9	179	51	28.5	0.271	0.84	(0.62	1.15)	0.78	(0.50	1.22)	-0.05	(-0.15	0.04)	
Female	154	52	33.8	153	37	24.2	0.064	0.72	(0.50	1.02)	0.63	(0.38	1.03)	-0.10	(-0.20	0.01)	
Age group																	0.036
<65 years	121	33	27.3	139	41	29.5	0.692	1.08	(0.73	1.59)	1.12	(0.65	1.92)	0.02	(-0.09	0.13)	
>=65 years	210	79	37.6	193	47	24.4	0.004	0.65	(0.48	0.88)	0.53	(0.35	0.82)	-0.13	(-0.22	-0.04)	
Baseline FVC % predicted																	0.430
<=70%	193	71	36.8	196	61	31.1	0.238	0.85	(0.64	1.12)	0.78	(0.51	1.18)	-0.06	(-0.15	0.04)	
>70%	138	41	29.7	136	27	19.9	0.059	0.67	(0.44	1.02)	0.59	(0.34	1.02)	-0.10	(-0.20	0.00)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.677
Hypersensitivity pneumonitis	89	28	31.5	84	22	26.2	0.445	0.83	(0.52	1.33)	0.77	(0.40	1.50)	-0.05	(-0.19	0.08)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	22	36.1	64	12	18.8	0.030	0.52	(0.28	0.96)	0.41	(0.18	0.93)	-0.17	(-0.33	-0.02)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	16	32.0	64	18	28.1	0.654	0.88	(0.50	1.54)	0.83	(0.37	1.86)	-0.04	(-0.21	0.13)	
Autoimmune ILDs	88	33	37.5	82	25	30.5	0.335	0.81	(0.53	1.24)	0.73	(0.39	1.38)	-0.07	(-0.21	0.07)	
Other ILDs	43	13	30.2	38	11	28.9	0.899	0.96	(0.49	1.88)	0.94	(0.36	2.45)	-0.01	(-0.21	0.19)	
Baseline bodyweight																	0.442
<=65 kg	89	32	36.0	91	22	24.2	0.085	0.67	(0.43	1.06)	0.57	(0.30	1.08)	-0.12	(-0.25	0.02)	
>65 kg	242	80	33.1	241	66	27.4	0.175	0.83	(0.63	1.09)	0.76	(0.52	1.13)	-0.06	(-0.14	0.03)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.349
Yes	21	13	61.9	18	7	38.9	0.152	0.63	(0.32	1.23)	0.39	(0.11	1.43)	-0.23	(-0.54	0.08)	
No	310	99	31.9	314	81	25.8	0.091	0.81	(0.63	1.04)	0.74	(0.52	1.05)	-0.06	(-0.13	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.662
Yes	28	16	57.1	21	9	42.9	0.322	0.75	(0.42	1.35)	0.56	(0.18	1.76)	-0.14	(-0.42	0.14)	
No	303	96	31.7	311	79	25.4	0.085	0.80	(0.62	1.03)	0.73	(0.52	1.04)	-0.06	(-0.13	0.01)	
Methotrexate use at baseline																	0.857
Yes	13	7	53.8	6	3	50.0	0.876	0.93	(0.36	2.39)	0.86	(0.12	5.94)	-0.04	(-0.52	0.44)	
No	318	105	33.0	326	85	26.1	0.053	0.79	(0.62	1.00)	0.72	(0.51	1.01)	-0.07	(-0.14	0.00)	
HRCT pattern																	0.174
UIP-like pattern only	206	70	34.0	206	62	30.1	0.398	0.89	(0.67	1.17)	0.84	(0.55	1.27)	-0.04	(-0.13	0.05)	
Other fibrotic patterns	125	42	33.6	126	26	20.6	0.021	0.61	(0.40	0.94)	0.51	(0.29	0.91)	-0.13	(-0.24	-0.02)	
Region																	0.934
Asia	76	26	34.2	79	18	22.8	0.115	0.67	(0.40	1.11)	0.57	(0.28	1.15)	-0.11	(-0.26	0.03)	
Europe	147	61	41.5	154	53	34.4	0.206	0.83	(0.62	1.11)	0.74	(0.46	1.18)	-0.07	(-0.18	0.04)	
Canada and United States	69	16	23.2	67	11	16.4	0.322	0.71	(0.36	1.41)	0.65	(0.28	1.53)	-0.07	(-0.20	0.07)	
Rest of World	39	9	23.1	32	6	18.8	0.657	0.81	(0.32	2.04)	0.77	(0.24	2.45)	-0.04	(-0.23	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: MACE

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	17	5.1	332	21	6.3	0.510	1.23	(0.66	2.29)	1.25	(0.65	2.41)	0.01	(-0.02	0.05)	
Gender																	0.489
Male	177	13	7.3	179	14	7.8	0.865	1.06	(0.52	2.20)	1.07	(0.49	2.35)	0.00	(-0.05	0.06)	
Female	154	4	2.6	153	7	4.6	0.351	1.76	(0.53	5.89)	1.80	(0.52	6.27)	0.02	(-0.02	0.06)	
Age group																	0.859
<65 years	121	3	2.5	139	5	3.6	0.603	1.45	(0.35	5.95)	1.47	(0.34	6.27)	0.01	(-0.03	0.05)	
>=65 years	210	14	6.7	193	16	8.3	0.535	1.24	(0.62	2.48)	1.27	(0.60	2.67)	0.02	(-0.04	0.07)	
Baseline FVC % predicted																	0.930
<=70%	193	9	4.7	196	11	5.6	0.672	1.20	(0.51	2.84)	1.22	(0.49	3.00)	0.01	(-0.03	0.05)	
>70%	138	8	5.8	136	10	7.4	0.603	1.27	(0.52	3.12)	1.29	(0.49	3.37)	0.02	(-0.04	0.07)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.576
Hypersensitivity pneumonitis	89	4	4.5	84	3	3.6	0.758	0.79	(0.18	3.45)	0.79	(0.17	3.63)	-0.01	(-0.07	0.05)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	5	7.8	0.270	2.38	(0.48	11.82)	2.50	(0.47	13.40)	0.05	(-0.03	0.12)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	4	8.0	64	5	7.8	0.971	0.98	(0.28	3.45)	0.97	(0.25	3.84)	-0.00	(-0.10	0.10)	
Autoimmune ILDs	88	4	4.5	82	7	8.5	0.291	1.88	(0.57	6.18)	1.96	(0.55	6.96)	0.04	(-0.03	0.11)	
Other ILDs	43	3	7.0	38	1	2.6	0.368	0.38	(0.04	3.48)	0.36	(0.04	3.62)	-0.04	(-0.14	0.05)	
Baseline bodyweight																	0.209
<=65 kg	89	2	2.2	91	6	6.6	0.157	2.93	(0.61	14.15)	3.07	(0.60	15.64)	0.04	(-0.02	0.10)	
>65 kg	242	15	6.2	241	15	6.2	0.991	1.00	(0.50	2.01)	1.00	(0.48	2.10)	0.00	(-0.04	0.04)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.968
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	0.15)	
No	310	16	5.2	314	20	6.4	0.518	1.23	(0.65	2.34)	1.25	(0.64	2.46)	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 last drug intake +28 days.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: MACE

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.154
Yes	28	2	7.1	21	0	0.0	0.211	0.00			<0.01			-0.07	(-0.17	0.02)	
No	303	15	5.0	311	21	6.8	0.342	1.36	(0.72	2.60)	1.39	(0.70	2.75)	0.02	(-0.02	0.06)	
Methotrexate use at baseline																	0.432
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	16	5.0	326	21	6.4	0.442	1.28	(0.68	2.41)	1.30	(0.67	2.54)	0.01	(-0.02	0.05)	
HRCT pattern																	0.637
UIP-like pattern only	206	11	5.3	206	15	7.3	0.418	1.36	(0.64	2.90)	1.39	(0.62	3.11)	0.02	(-0.03	0.07)	
Other fibrotic patterns	125	6	4.8	126	6	4.8	0.989	0.99	(0.33	2.99)	0.99	(0.31	3.16)	-0.00	(-0.05	0.05)	
Region																	0.401
Asia	76	2	2.6	79	6	7.6	0.163	2.89	(0.60	13.86)	3.04	(0.59	15.56)	0.05	(-0.02	0.12)	
Europe	147	10	6.8	154	9	5.8	0.732	0.86	(0.36	2.05)	0.85	(0.34	2.16)	-0.01	(-0.06	0.05)	
Canada and United States	69	5	7.2	67	5	7.5	0.961	1.03	(0.31	3.40)	1.03	(0.28	3.74)	0.00	(-0.09	0.09)	
Rest of World	39	0	0.0	32	1	3.1	0.266							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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Myocardial infarction

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	5	1.5	332	6	1.8	0.765	1.20	(0.37	3.88)	1.20	(0.36	3.97)	0.00	(-0.02	0.02)	
Age group																	
<65 years	121	0	0.0	139	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
>=65 years	210	5	2.4	193	6	3.1	0.654	1.31	(0.40	4.21)	1.32	(0.39	4.38)	0.01	(-0.02	0.04)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	5	1.6	314	6	1.9	0.777	1.18	(0.37	3.84)	1.19	(0.36	3.93)	0.00	(-0.02	0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.314
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	4	1.3	311	6	1.9	0.551	1.46	(0.42	5.13)	1.47	(0.41	5.26)	0.01	(-0.01	0.03)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	5	1.6	326	6	1.8	0.793	1.17	(0.36	3.80)	1.17	(0.35	3.89)	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Nausea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	33	10.0	332	100	30.1	<.001	3.02	(2.10	4.34)	3.89	(2.53	5.98)	0.20	(0.14	0.26)	
Gender																	0.401
Male	177	14	7.9	179	39	21.8	<.001	2.75	(1.55	4.89)	3.24	(1.69	6.22)	0.14	(0.07	0.21)	
Female	154	19	12.3	153	61	39.9	<.001	3.23	(2.03	5.14)	4.71	(2.64	8.41)	0.28	(0.18	0.37)	
Age group																	0.718
<65 years	121	11	9.1	139	42	30.2	<.001	3.32	(1.79	6.16)	4.33	(2.11	8.88)	0.21	(0.12	0.30)	
>=65 years	210	22	10.5	193	58	30.1	<.001	2.87	(1.83	4.50)	3.67	(2.14	6.29)	0.20	(0.12	0.27)	
Baseline FVC % predicted																	0.542
<=70%	193	22	11.4	196	61	31.1	<.001	2.73	(1.75	4.26)	3.51	(2.05	6.01)	0.20	(0.12	0.28)	
>70%	138	11	8.0	136	39	28.7	<.001	3.60	(1.92	6.73)	4.64	(2.26	9.53)	0.21	(0.12	0.30)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.050
Hypersensitivity pneumonitis	89	13	14.6	84	25	29.8	0.016	2.04	(1.12	3.71)	2.48	(1.17	5.25)	0.15	(0.03	0.27)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	18	28.1	<.001	17.16	(2.36	>99.99)	23.48	(3.02	>99.99)	0.26	(0.15	0.38)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	3	6.0	64	26	40.6	<.001	6.77	(2.17	21.09)	10.72	(3.01	38.14)	0.35	(0.21	0.48)	
Autoimmune ILDs	88	11	12.5	82	22	26.8	0.018	2.15	(1.11	4.15)	2.57	(1.15	5.70)	0.14	(0.03	0.26)	
Other ILDs	43	5	11.6	38	9	23.7	0.152	2.04	(0.75	5.55)	2.36	(0.71	7.79)	0.12	(-0.05	0.29)	
Baseline bodyweight																	0.275
<=65 kg	89	8	9.0	91	33	36.3	<.001	4.03	(1.97	8.25)	5.76	(2.48	13.38)	0.27	(0.16	0.39)	
>65 kg	242	25	10.3	241	67	27.8	<.001	2.69	(1.76	4.11)	3.34	(2.03	5.51)	0.17	(0.11	0.24)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.594
Yes	21	4	19.0	18	7	38.9	0.170	2.04	(0.71	5.86)	2.70	(0.64	11.46)	0.20	(-0.08	0.48)	
No	310	29	9.4	314	93	29.6	<.001	3.17	(2.15	4.66)	4.08	(2.59	6.41)	0.20	(0.14	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.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Nausea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.593
Yes	28	5	17.9	21	8	38.1	0.112	2.13	(0.81	5.59)	2.83	(0.77	10.47)	0.20	(-0.05	0.45)	
No	303	28	9.2	311	92	29.6	<.001	3.20	(2.16	4.74)	4.13	(2.61	6.53)	0.20	(0.14	0.26)	
Methotrexate use at baseline																	0.646
Yes	13	3	23.1	6	4	66.7	0.067	2.89	(0.92	9.05)	6.67	(0.79	56.22)	0.44	(-0.01	0.88)	
No	318	30	9.4	326	96	29.4	<.001	3.12	(2.14	4.56)	4.01	(2.57	6.25)	0.20	(0.14	0.26)	
HRCT pattern																	0.489
UIP-like pattern only	206	17	8.3	206	59	28.6	<.001	3.47	(2.10	5.74)	4.46	(2.50	7.98)	0.20	(0.13	0.28)	
Other fibrotic patterns	125	16	12.8	126	41	32.5	<.001	2.54	(1.51	4.28)	3.29	(1.73	6.25)	0.20	(0.10	0.30)	
Region																	0.056
Asia	76	2	2.6	79	28	35.4	<.001	13.47	(3.32	54.59)	20.31	(4.63	89.08)	0.33	(0.22	0.44)	
Europe	147	14	9.5	154	39	25.3	<.001	2.66	(1.51	4.69)	3.22	(1.67	6.23)	0.16	(0.07	0.24)	
Canada and United States	69	16	23.2	67	29	43.3	0.013	1.87	(1.12	3.11)	2.53	(1.21	5.29)	0.20	(0.05	0.36)	
Rest of World	39	1	2.6	32	4	12.5	0.103	4.88	(0.57	41.47)	5.43	(0.58	51.25)	0.10	(-0.03	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Proteinuria

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	6	1.8	332	6	1.8	0.996	1.00	(0.32	3.06)	1.00	(0.32	3.12)	-0.00	(-0.02	0.02)	
Age group																	0.884
<65 years	121	1	0.8	139	1	0.7	0.922	0.87	(0.06	13.77)	0.87	(0.05	14.05)	-0.00	(-0.02	0.02)	
>=65 years	210	5	2.4	193	5	2.6	0.892	1.09	(0.32	3.70)	1.09	(0.31	3.83)	0.00	(-0.03	0.03)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	6	1.9	314	6	1.9	0.982	0.99	(0.32	3.03)	0.99	(0.31	3.09)	-0.00	(-0.02	0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	
Yes	28	0	0.0	21	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	303	6	2.0	311	6	1.9	0.964	0.97	(0.32	2.99)	0.97	(0.31	3.05)	-0.00	(-0.02	0.02)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	6	1.9	326	6	1.8	0.965	0.98	(0.32	2.99)	0.98	(0.31	3.06)	-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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pruritus

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	18	5.4	332	12	3.6	0.259	0.66	(0.33	1.36)	0.65	(0.31	1.38)	-0.02	(-0.05	0.01)	
Gender																	0.742
Male	177	10	5.6	179	6	3.4	0.295	0.59	(0.22	1.60)	0.58	(0.21	1.63)	-0.02	(-0.07	0.02)	
Female	154	8	5.2	153	6	3.9	0.593	0.75	(0.27	2.12)	0.74	(0.25	2.20)	-0.01	(-0.06	0.03)	
Age group																	0.087
<65 years	121	2	1.7	139	5	3.6	0.334	2.18	(0.43	11.01)	2.22	(0.42	11.66)	0.02	(-0.02	0.06)	
>=65 years	210	16	7.6	193	7	3.6	0.084	0.48	(0.20	1.13)	0.46	(0.18	1.13)	-0.04	(-0.08	0.00)	
Baseline FVC % predicted																	0.843
<=70%	193	11	5.7	196	7	3.6	0.318	0.63	(0.25	1.58)	0.61	(0.23	1.62)	-0.02	(-0.06	0.02)	
>70%	138	7	5.1	136	5	3.7	0.572	0.72	(0.24	2.23)	0.71	(0.22	2.31)	-0.01	(-0.06	0.03)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.863
Hypersensitivity pneumonitis	89	7	7.9	84	3	3.6	0.226	0.45	(0.12	1.70)	0.43	(0.11	1.74)	-0.04	(-0.11	0.03)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	4	6.6	64	4	6.3	0.944	0.95	(0.25	3.64)	0.95	(0.23	3.98)	-0.00	(-0.09	0.08)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	3	6.0	64	2	3.1	0.457	0.52	(0.09	3.00)	0.51	(0.08	3.15)	-0.03	(-0.11	0.05)	
Autoimmune ILDs	88	4	4.5	82	3	3.7	0.771	0.80	(0.19	3.49)	0.80	(0.17	3.68)	-0.01	(-0.07	0.05)	
Other ILDs	43	0	0.0	38	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
Baseline bodyweight																	0.259
<=65 kg	89	4	4.5	91	5	5.5	0.758	1.22	(0.34	4.41)	1.24	(0.32	4.76)	0.01	(-0.05	0.07)	
>65 kg	242	14	5.8	241	7	2.9	0.121	0.50	(0.21	1.22)	0.49	(0.19	1.23)	-0.03	(-0.07	0.01)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.440
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	17	5.5	314	12	3.8	0.324	0.70	(0.34	1.43)	0.68	(0.32	1.46)	-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 last drug intake +28 days.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Pruritus

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.594
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	17	5.6	311	11	3.5	0.218	0.63	(0.30	1.32)	0.62	(0.28	1.34)	-0.02	(-0.05	0.01)	
Methotrexate use at baseline																	0.565
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	17	5.3	326	12	3.7	0.308	0.69	(0.33	1.42)	0.68	(0.32	1.44)	-0.02	(-0.05	0.02)	
HRCT pattern																	0.105
UIP-like pattern only	206	10	4.9	206	10	4.9	1.000	1.00	(0.43	2.35)	1.00	(0.41	2.46)	0.00	(-0.04	0.04)	
Other fibrotic patterns	125	8	6.4	126	2	1.6	0.051	0.25	(0.05	1.14)	0.24	(0.05	1.13)	-0.05	(-0.10	0.00)	
Region																	0.232
Asia	76	4	5.3	79	6	7.6	0.555	1.44	(0.42	4.91)	1.48	(0.40	5.46)	0.02	(-0.05	0.10)	
Europe	147	9	6.1	154	3	1.9	0.064	0.32	(0.09	1.15)	0.30	(0.08	1.15)	-0.04	(-0.09	0.00)	
Canada and United States	69	5	7.2	67	3	4.5	0.493	0.62	(0.15	2.48)	0.60	(0.14	2.62)	-0.03	(-0.11	0.05)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Rash

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	11	3.3	332	16	4.8	0.330	1.45	(0.68	3.08)	1.47	(0.67	3.22)	0.01	(-0.02	0.05)	
Gender																	0.137
Male	177	3	1.7	179	9	5.0	0.081	2.97	(0.82	10.78)	3.07	(0.82	11.54)	0.03	(-0.00	0.07)	
Female	154	8	5.2	153	7	4.6	0.801	0.88	(0.33	2.37)	0.88	(0.31	2.48)	-0.01	(-0.05	0.04)	
Age group																	0.604
<65 years	121	6	5.0	139	8	5.8	0.776	1.16	(0.41	3.25)	1.17	(0.39	3.47)	0.01	(-0.05	0.06)	
>=65 years	210	5	2.4	193	8	4.1	0.317	1.74	(0.58	5.23)	1.77	(0.57	5.52)	0.02	(-0.02	0.05)	
Baseline FVC % predicted																	0.279
<=70%	193	7	3.6	196	7	3.6	0.977	0.98	(0.35	2.75)	0.98	(0.34	2.86)	-0.00	(-0.04	0.04)	
>70%	138	4	2.9	136	9	6.6	0.148	2.28	(0.72	7.24)	2.37	(0.71	7.90)	0.04	(-0.01	0.09)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.432
Hypersensitivity pneumonitis	89	4	4.5	84	8	9.5	0.193	2.12	(0.66	6.78)	2.24	(0.65	7.73)	0.05	(-0.03	0.13)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	2	3.1	0.587	1.91	(0.18	20.49)	1.94	(0.17	21.91)	0.01	(-0.04	0.07)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	4	6.3	0.272	3.13	(0.36	27.09)	3.27	(0.35	30.18)	0.04	(-0.03	0.11)	
Autoimmune ILDs	88	4	4.5	82	2	2.4	0.457	0.54	(0.10	2.85)	0.53	(0.09	2.95)	-0.02	(-0.08	0.03)	
Other ILDs	43	1	2.3	38	0	0.0	0.344	0.00			<0.01			-0.02	(-0.07	0.02)	
Baseline bodyweight																	0.311
<=65 kg	89	2	2.2	91	1	1.1	0.547	0.49	(0.05	5.30)	0.48	(0.04	5.43)	-0.01	(-0.05	0.03)	
>65 kg	242	9	3.7	241	15	6.2	0.205	1.67	(0.75	3.75)	1.72	(0.74	4.01)	0.03	(-0.01	0.06)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	11	3.5	314	16	5.1	0.342	1.44	(0.68	3.04)	1.46	(0.67	3.20)	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 last drug intake +28 days.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Rash

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	
Yes	28	0	0.0	21	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	303	11	3.6	311	16	5.1	0.360	1.42	(0.67	3.00)	1.44	(0.66	3.16)	0.02	(-0.02	0.05)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	11	3.5	326	16	4.9	0.359	1.42	(0.67	3.01)	1.44	(0.66	3.15)	0.01	(-0.02	0.05)	
HRCT pattern																	0.572
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	9	4.4	0.277	1.80	(0.61	5.28)	1.84	(0.60	5.58)	0.02	(-0.02	0.05)	
Other fibrotic patterns	125	6	4.8	126	7	5.6	0.787	1.16	(0.40	3.35)	1.17	(0.38	3.57)	0.01	(-0.05	0.06)	
Region																	0.344
Asia	76	1	1.3	79	3	3.8	0.330	2.89	(0.31	27.14)	2.96	(0.30	29.11)	0.02	(-0.02	0.07)	
Europe	147	5	3.4	154	4	2.6	0.682	0.76	(0.21	2.79)	0.76	(0.20	2.88)	-0.01	(-0.05	0.03)	
Canada and United States	69	4	5.8	67	9	13.4	0.130	2.32	(0.75	7.16)	2.52	(0.74	8.63)	0.08	(-0.02	0.17)	
Rest of World	39	1	2.6	32	0	0.0	0.362	0.00			<0.01			-0.03	(-0.08	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Upper and NOS respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	108	32.6	332	114	34.3	0.641	1.05	(0.85	1.30)	1.08	(0.78	1.49)	0.02	(-0.05	0.09)	
Gender																	0.551
Male	177	56	31.6	179	56	31.3	0.943	0.99	(0.73	1.34)	0.98	(0.63	1.54)	-0.00	(-0.10	0.09)	
Female	154	52	33.8	153	58	37.9	0.449	1.12	(0.83	1.52)	1.20	(0.75	1.91)	0.04	(-0.07	0.15)	
Age group																	0.826
<65 years	121	45	37.2	139	55	39.6	0.694	1.06	(0.78	1.45)	1.11	(0.67	1.83)	0.02	(-0.09	0.14)	
>=65 years	210	63	30.0	193	59	30.6	0.901	1.02	(0.76	1.37)	1.03	(0.67	1.57)	0.01	(-0.08	0.10)	
Baseline FVC % predicted																	0.288
<=70%	193	67	34.7	196	65	33.2	0.747	0.96	(0.72	1.26)	0.93	(0.61	1.42)	-0.02	(-0.11	0.08)	
>70%	138	41	29.7	136	49	36.0	0.265	1.21	(0.86	1.70)	1.33	(0.80	2.21)	0.06	(-0.05	0.17)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.964
Hypersensitivity pneumonitis	89	38	42.7	84	35	41.7	0.891	0.98	(0.69	1.38)	0.96	(0.52	1.75)	-0.01	(-0.16	0.14)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	19	31.1	64	22	34.4	0.701	1.10	(0.67	1.83)	1.16	(0.55	2.45)	0.03	(-0.13	0.20)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	13	26.0	64	20	31.3	0.540	1.20	(0.66	2.17)	1.29	(0.57	2.95)	0.05	(-0.11	0.22)	
Autoimmune ILDs	88	30	34.1	82	28	34.1	0.994	1.00	(0.66	1.52)	1.00	(0.53	1.89)	0.00	(-0.14	0.14)	
Other ILDs	43	8	18.6	38	9	23.7	0.575	1.27	(0.55	2.97)	1.36	(0.46	3.97)	0.05	(-0.13	0.23)	
Baseline bodyweight																	0.057
<=65 kg	89	31	34.8	91	23	25.3	0.162	0.73	(0.46	1.14)	0.63	(0.33	1.20)	-0.10	(-0.23	0.04)	
>65 kg	242	77	31.8	241	91	37.8	0.170	1.19	(0.93	1.52)	1.30	(0.89	1.89)	0.06	(-0.03	0.14)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.773
Yes	21	8	38.1	18	8	44.4	0.688	1.17	(0.55	2.47)	1.30	(0.36	4.68)	0.06	(-0.25	0.37)	
No	310	100	32.3	314	106	33.8	0.690	1.05	(0.84	1.31)	1.07	(0.77	1.49)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Upper and NOS respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.500
Yes	28	10	35.7	21	6	28.6	0.598	0.80	(0.35	1.85)	0.72	(0.21	2.44)	-0.07	(-0.33	0.19)	
No	303	98	32.3	311	108	34.7	0.532	1.07	(0.86	1.34)	1.11	(0.80	1.56)	0.02	(-0.05	0.10)	
Methotrexate use at baseline																	0.948
Yes	13	6	46.2	6	3	50.0	0.876	1.08	(0.40	2.92)	1.17	(0.17	8.09)	0.04	(-0.44	0.52)	
No	318	102	32.1	326	111	34.0	0.595	1.06	(0.85	1.32)	1.09	(0.79	1.52)	0.02	(-0.05	0.09)	
HRCT pattern																	0.936
UIP-like pattern only	206	66	32.0	206	69	33.5	0.753	1.05	(0.79	1.38)	1.07	(0.71	1.61)	0.01	(-0.08	0.11)	
Other fibrotic patterns	125	42	33.6	126	45	35.7	0.725	1.06	(0.76	1.49)	1.10	(0.65	1.85)	0.02	(-0.10	0.14)	
Region																	0.161
Asia	76	32	42.1	79	28	35.4	0.395	0.84	(0.57	1.25)	0.75	(0.39	1.44)	-0.07	(-0.22	0.09)	
Europe	147	49	33.3	154	57	37.0	0.504	1.11	(0.82	1.51)	1.18	(0.73	1.89)	0.04	(-0.07	0.14)	
Canada and United States	69	20	29.0	67	27	40.3	0.165	1.39	(0.87	2.23)	1.65	(0.81	3.37)	0.11	(-0.05	0.27)	
Rest of World	39	7	17.9	32	2	6.3	0.140	0.35	(0.08	1.56)	0.30	(0.06	1.58)	-0.12	(-0.26	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Venous thromboembolism

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	8	2.4	332	3	0.9	0.127	0.37	(0.10	1.40)	0.37	(0.10	1.40)	-0.02	(-0.03	0.00)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.548
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	7	2.3	314	3	1.0	0.195	0.42	(0.11	1.62)	0.42	(0.11	1.63)	-0.01	(-0.03	0.01)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.577
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	7	2.3	311	3	1.0	0.188	0.42	(0.11	1.60)	0.41	(0.11	1.61)	-0.01	(-0.03	0.01)	
Methotrexate use at baseline																	0.652
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	7	2.2	326	3	0.9	0.189	0.42	(0.11	1.60)	0.41	(0.11	1.61)	-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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Vomiting

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	16	4.8	332	64	19.3	<.001	3.99	(2.36	6.75)	4.70	(2.65	8.33)	0.14	(0.10	0.19)	
Gender																	0.081
Male	177	8	4.5	179	20	11.2	0.020	2.47	(1.12	5.46)	2.66	(1.14	6.20)	0.07	(0.01	0.12)	
Female	154	8	5.2	153	44	28.8	<.001	5.54	(2.70	11.37)	7.37	(3.33	16.28)	0.24	(0.16	0.32)	
Age group																	0.970
<65 years	121	5	4.1	139	24	17.3	<.001	4.18	(1.65	10.61)	4.84	(1.79	13.13)	0.13	(0.06	0.20)	
>=65 years	210	11	5.2	193	40	20.7	<.001	3.96	(2.09	7.49)	4.73	(2.35	9.52)	0.15	(0.09	0.22)	
Baseline FVC % predicted																	0.380
<=70%	193	9	4.7	196	43	21.9	<.001	4.70	(2.36	9.38)	5.75	(2.71	12.16)	0.17	(0.11	0.24)	
>70%	138	7	5.1	136	21	15.4	0.005	3.04	(1.34	6.93)	3.42	(1.40	8.33)	0.10	(0.03	0.17)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.405
Hypersensitivity pneumonitis	89	6	6.7	84	21	25.0	<.001	3.71	(1.57	8.74)	4.61	(1.76	12.10)	0.18	(0.08	0.29)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	12	18.8	0.006	5.72	(1.33	24.51)	6.81	(1.46	31.84)	0.15	(0.05	0.26)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	0	0.0	64	12	18.8	0.001							0.19	(0.09	0.28)	
Autoimmune ILDs	88	6	6.8	82	15	18.3	0.023	2.68	(1.09	6.58)	3.06	(1.13	8.32)	0.11	(0.02	0.21)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	4	10.5	0.314	2.26	(0.44	11.67)	2.41	(0.42	13.98)	0.06	(-0.06	0.17)	
Baseline bodyweight																	0.202
<=65 kg	89	3	3.4	91	22	24.2	<.001	7.17	(2.23	23.12)	9.14	(2.63	31.81)	0.21	(0.11	0.30)	
>65 kg	242	13	5.4	241	42	17.4	<.001	3.24	(1.79	5.89)	3.72	(1.94	7.12)	0.12	(0.06	0.18)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.301
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	0.15)	
No	310	15	4.8	314	63	20.1	<.001	4.15	(2.41	7.12)	4.94	(2.74	8.88)	0.15	(0.10	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Vomiting

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.358
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	15	5.0	311	63	20.3	<.001	4.09	(2.38	7.02)	4.88	(2.71	8.78)	0.15	(0.10	0.20)	
Methotrexate use at baseline																	0.145
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	15	4.7	326	64	19.6	<.001	4.16	(2.42	7.15)	4.93	(2.75	8.87)	0.15	(0.10	0.20)	
HRCT pattern																	0.074
UIP-like pattern only	206	13	6.3	206	37	18.0	<.001	2.85	(1.56	5.19)	3.25	(1.67	6.32)	0.12	(0.05	0.18)	
Other fibrotic patterns	125	3	2.4	126	27	21.4	<.001	8.93	(2.78	28.68)	11.09	(3.27	37.64)	0.19	(0.11	0.27)	
Region																	0.297
Asia	76	1	1.3	79	12	15.2	0.002	11.54	(1.54	86.64)	13.43	(1.70	>99.99)	0.14	(0.06	0.22)	
Europe	147	8	5.4	154	27	17.5	0.001	3.22	(1.51	6.86)	3.69	(1.62	8.43)	0.12	(0.05	0.19)	
Canada and United States	69	7	10.1	67	19	28.4	0.007	2.80	(1.26	6.21)	3.51	(1.36	9.02)	0.18	(0.05	0.31)	
Rest of World	39	0	0.0	32	6	18.8	0.005							0.19	(0.05	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	18	5.4	332	50	15.1	<.001	2.77	(1.65	4.64)	3.08	(1.76	5.41)	0.10	(0.05	0.14)	
Gender																	0.792
Male	177	9	5.1	179	27	15.1	0.002	2.97	(1.44	6.13)	3.32	(1.51	7.27)	0.10	(0.04	0.16)	
Female	154	9	5.8	153	23	15.0	0.008	2.57	(1.23	5.38)	2.85	(1.27	6.38)	0.09	(0.02	0.16)	
Age group																	0.072
<65 years	121	2	1.7	139	19	13.7	<.001	8.27	(1.97	34.78)	9.42	(2.15	41.34)	0.12	(0.06	0.18)	
>=65 years	210	16	7.6	193	31	16.1	0.008	2.11	(1.19	3.73)	2.32	(1.23	4.39)	0.08	(0.02	0.15)	
Baseline FVC % predicted																	0.106
<=70%	193	13	6.7	196	26	13.3	0.032	1.97	(1.04	3.72)	2.12	(1.05	4.26)	0.07	(0.01	0.12)	
>70%	138	5	3.6	136	24	17.6	<.001	4.87	(1.91	12.39)	5.70	(2.11	15.43)	0.14	(0.07	0.21)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.323
Hypersensitivity pneumonitis	89	7	7.9	84	12	14.3	0.177	1.82	(0.75	4.39)	1.95	(0.73	5.23)	0.06	(-0.03	0.16)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	3	4.9	64	12	18.8	0.017	3.81	(1.13	12.86)	4.46	(1.19	16.69)	0.14	(0.03	0.25)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	6	12.0	64	12	18.8	0.327	1.56	(0.63	3.87)	1.69	(0.59	4.88)	0.07	(-0.06	0.20)	
Autoimmune ILDs	88	2	2.3	82	10	12.2	0.012	5.37	(1.21	23.76)	5.97	(1.27	28.14)	0.10	(0.02	0.18)	
Other ILDs	43	0	0.0	38	4	10.5	0.029							0.11	(0.01	0.20)	
Baseline bodyweight																	0.943
<=65 kg	89	6	6.7	91	17	18.7	0.016	2.77	(1.15	6.71)	3.18	(1.19	8.48)	0.12	(0.02	0.21)	
>65 kg	242	12	5.0	241	33	13.7	<.001	2.76	(1.46	5.22)	3.04	(1.53	6.04)	0.09	(0.04	0.14)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.867
Yes	21	1	4.8	18	2	11.1	0.458	2.33	(0.23	23.66)	2.50	(0.21	30.12)	0.06	(-0.11	0.23)	
No	310	17	5.5	314	48	15.3	<.001	2.79	(1.64	4.74)	3.11	(1.75	5.54)	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.4 Proportion of patients with any adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall Population

Safety Topic: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.952
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	17	5.6	311	48	15.4	<.001	2.75	(1.62	4.67)	3.07	(1.72	5.47)	0.10	(0.05	0.15)	
Methotrexate use at baseline																	0.862
Yes	13	1	7.7	6	1	16.7	0.554	2.17	(0.16	29.10)	2.40	(0.12	46.39)	0.09	(-0.24	0.42)	
No	318	17	5.3	326	49	15.0	<.001	2.81	(1.66	4.77)	3.13	(1.76	5.57)	0.10	(0.05	0.14)	
HRCT pattern																	0.024
UIP-like pattern only	206	7	3.4	206	34	16.5	<.001	4.86	(2.20	10.70)	5.62	(2.43	13.00)	0.13	(0.07	0.19)	
Other fibrotic patterns	125	11	8.8	126	16	12.7	0.319	1.44	(0.70	2.98)	1.51	(0.67	3.39)	0.04	(-0.04	0.12)	
Region																	0.499
Asia	76	7	9.2	79	18	22.8	0.022	2.47	(1.10	5.58)	2.91	(1.14	7.44)	0.14	(0.02	0.25)	
Europe	147	7	4.8	154	26	16.9	<.001	3.55	(1.59	7.92)	4.06	(1.70	9.68)	0.12	(0.05	0.19)	
Canada and United States	69	4	5.8	67	6	9.0	0.481	1.54	(0.46	5.23)	1.60	(0.43	5.94)	0.03	(-0.06	0.12)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

Safety Topic: Arterial thromboembolism

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	8	2.4	332	6	1.8	0.585	0.75	(0.26	2.13)	0.74	(0.25	2.17)	-0.01	(-0.03	0.02)	
Age group																	
<65 years	121	0	0.0	139	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
>=65 years	210	8	3.8	193	6	3.1	0.701	0.82	(0.29	2.31)	0.81	(0.28	2.38)	-0.01	(-0.04	0.03)	
Baseline bodyweight																	0.353
<=65 kg	89	1	1.1	91	2	2.2	0.574	1.96	(0.18	21.19)	1.98	(0.18	22.21)	0.01	(-0.03	0.05)	
>65 kg	242	7	2.9	241	4	1.7	0.364	0.57	(0.17	1.93)	0.57	(0.16	1.96)	-0.01	(-0.04	0.01)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.400
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	7	2.3	314	6	1.9	0.761	0.85	(0.29	2.49)	0.84	(0.28	2.54)	-0.00	(-0.03	0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.240
Yes	28	2	7.1	21	0	0.0	0.211	0.00			<0.01			-0.07	(-0.17	0.02)	
No	303	6	2.0	311	6	1.9	0.964	0.97	(0.32	2.99)	0.97	(0.31	3.05)	-0.00	(-0.02	0.02)	
Methotrexate use at baseline																	0.528
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	7	2.2	326	6	1.8	0.745	0.84	(0.28	2.46)	0.83	(0.28	2.51)	-0.00	(-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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

Safety Topic: Cardiac failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	7	2.1	332	6	1.8	0.775	0.85	(0.29	2.52)	0.85	(0.28	2.56)	-0.00	(-0.02	0.02)	
Gender																	0.620
Male	177	5	2.8	179	5	2.8	0.986	0.99	(0.29	3.36)	0.99	(0.28	3.48)	-0.00	(-0.03	0.03)	
Female	154	2	1.3	153	1	0.7	0.566	0.50	(0.05	5.49)	0.50	(0.04	5.57)	-0.01	(-0.03	0.02)	
Age group																	0.308
<65 years	121	0	0.0	139	1	0.7	0.350							0.01	(-0.01	0.02)	
>=65 years	210	7	3.3	193	5	2.6	0.661	0.78	(0.25	2.41)	0.77	(0.24	2.47)	-0.01	(-0.04	0.03)	
Baseline FVC % predicted																	0.252
<=70%	193	7	3.6	196	5	2.6	0.539	0.70	(0.23	2.18)	0.70	(0.22	2.23)	-0.01	(-0.05	0.02)	
>70%	138	0	0.0	136	1	0.7	0.313							0.01	(-0.01	0.02)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.219
Yes	21	0	0.0	18	1	5.6	0.274							0.06	(-0.05	0.16)	
No	310	7	2.3	314	5	1.6	0.545	0.71	(0.23	2.20)	0.70	(0.22	2.23)	-0.01	(-0.03	0.01)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.742
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	6	2.0	311	5	1.6	0.728	0.81	(0.25	2.63)	0.81	(0.24	2.68)	-0.00	(-0.02	0.02)	
Methotrexate use at baseline																	0.098
Yes	13	0	0.0	6	1	16.7	0.130							0.17	(-0.13	0.46)	
No	318	7	2.2	326	5	1.5	0.531	0.70	(0.22	2.17)	0.69	(0.22	2.20)	-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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

Safety Topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	5	1.5	332	15	4.5	0.024	2.99	(1.10	8.14)	3.09	(1.11	8.59)	0.03	(0.00	0.06)	
Gender																	0.781
Male	177	3	1.7	179	8	4.5	0.130	2.64	(0.71	9.78)	2.71	(0.71	10.40)	0.03	(-0.01	0.06)	
Female	154	2	1.3	153	7	4.6	0.089	3.52	(0.74	16.69)	3.64	(0.74	17.83)	0.03	(-0.00	0.07)	
Age group																	0.533
<65 years	121	1	0.8	139	6	4.3	0.083	5.22	(0.64	42.78)	5.41	(0.64	45.62)	0.03	(-0.00	0.07)	
>=65 years	210	4	1.9	193	9	4.7	0.117	2.45	(0.77	7.82)	2.52	(0.76	8.32)	0.03	(-0.01	0.06)	
Baseline FVC % predicted																	0.560
<=70%	193	4	2.1	196	10	5.1	0.109	2.46	(0.79	7.72)	2.54	(0.78	8.24)	0.03	(-0.01	0.07)	
>70%	138	1	0.7	136	5	3.7	0.095	5.07	(0.60	42.86)	5.23	(0.60	45.36)	0.03	(-0.01	0.06)	
Baseline bodyweight																	0.188
<=65 kg	89	1	1.1	91	8	8.8	0.018	7.82	(1.00	61.28)	8.48	(1.04	69.29)	0.08	(0.01	0.14)	
>65 kg	242	4	1.7	241	7	2.9	0.357	1.76	(0.52	5.93)	1.78	(0.51	6.16)	0.01	(-0.01	0.04)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.841
Yes	21	1	4.8	18	2	11.1	0.458	2.33	(0.23	23.66)	2.50	(0.21	30.12)	0.06	(-0.11	0.23)	
No	310	4	1.3	314	13	4.1	0.029	3.21	(1.06	9.73)	3.30	(1.07	10.25)	0.03	(0.00	0.05)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.921
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	4	1.3	311	13	4.2	0.031	3.17	(1.04	9.60)	3.26	(1.05	10.12)	0.03	(0.00	0.05)	
Methotrexate use at baseline																	0.211
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	4	1.3	326	15	4.6	0.012	3.66	(1.23	10.90)	3.79	(1.24	11.53)	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 last drug intake +28 days.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

Safety Topic: Hepatic disorders combined

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
HRCT pattern																	0.792
UIP-like pattern only	206	3	1.5	206	8	3.9	0.126	2.67	(0.72	9.91)	2.73	(0.71	10.45)	0.02	(-0.01	0.06)	
Other fibrotic patterns	125	2	1.6	126	7	5.6	0.092	3.47	(0.74	16.39)	3.62	(0.74	17.77)	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

Safety Topic: Hepatic failure

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	3	0.9	332	10	3.0	0.051	3.32	(0.92	11.97)	3.40	(0.93	12.45)	0.02	(0.00	0.04)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	3	1.0	314	10	3.2	0.053	3.29	(0.91	11.84)	3.37	(0.92	12.35)	0.02	(-0.00	0.04)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	
Yes	28	0	0.0	21	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	303	3	1.0	311	10	3.2	0.055	3.25	(0.90	11.69)	3.32	(0.91	12.19)	0.02	(-0.00	0.04)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	3	0.9	326	10	3.1	0.055	3.25	(0.90	11.71)	3.32	(0.91	12.19)	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	34	10.3	332	32	9.6	0.785	0.94	(0.59	1.48)	0.93	(0.56	1.55)	-0.01	(-0.05	0.04)	
Gender																	0.593
Male	177	19	10.7	179	20	11.2	0.895	1.04	(0.58	1.88)	1.05	(0.54	2.03)	0.00	(-0.06	0.07)	
Female	154	15	9.7	153	12	7.8	0.557	0.81	(0.39	1.66)	0.79	(0.36	1.75)	-0.02	(-0.08	0.04)	
Age group																	0.389
<65 years	121	8	6.6	139	12	8.6	0.542	1.31	(0.55	3.09)	1.33	(0.53	3.38)	0.02	(-0.04	0.08)	
>=65 years	210	26	12.4	193	20	10.4	0.524	0.84	(0.48	1.45)	0.82	(0.44	1.52)	-0.02	(-0.08	0.04)	
Baseline FVC % predicted																	0.160
<=70%	193	28	14.5	196	22	11.2	0.333	0.77	(0.46	1.30)	0.75	(0.41	1.35)	-0.03	(-0.10	0.03)	
>70%	138	6	4.3	136	10	7.4	0.289	1.69	(0.63	4.52)	1.75	(0.62	4.95)	0.03	(-0.03	0.09)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.176
Hypersensitivity pneumonitis	89	9	10.1	84	6	7.1	0.488	0.71	(0.26	1.90)	0.68	(0.23	2.01)	-0.03	(-0.11	0.05)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	9	14.8	64	4	6.3	0.119	0.42	(0.14	1.30)	0.39	(0.11	1.32)	-0.09	(-0.19	0.02)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	7	10.9	0.064	5.47	(0.70	43.01)	6.02	(0.72	50.63)	0.09	(0.00	0.18)	
Autoimmune ILDs	88	13	14.8	82	13	15.9	0.845	1.07	(0.53	2.18)	1.09	(0.47	2.51)	0.01	(-0.10	0.12)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	2	5.3	0.899	1.13	(0.17	7.65)	1.14	(0.15	8.50)	0.01	(-0.09	0.10)	
Baseline bodyweight																	0.236
<=65 kg	89	16	18.0	91	11	12.1	0.269	0.67	(0.33	1.37)	0.63	(0.27	1.44)	-0.06	(-0.16	0.05)	
>65 kg	242	18	7.4	241	21	8.7	0.607	1.17	(0.64	2.14)	1.19	(0.62	2.29)	0.01	(-0.04	0.06)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.685
Yes	21	6	28.6	18	4	22.2	0.651	0.78	(0.26	2.33)	0.71	(0.17	3.08)	-0.06	(-0.34	0.21)	
No	310	28	9.0	314	28	8.9	0.960	0.99	(0.60	1.63)	0.99	(0.57	1.71)	-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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

Safety Topic: Lower respiratory tract infection

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.508
Yes	28	9	32.1	21	5	23.8	0.523	0.74	(0.29	1.89)	0.66	(0.18	2.37)	-0.08	(-0.33	0.17)	
No	303	25	8.3	311	27	8.7	0.848	1.05	(0.63	1.77)	1.06	(0.60	1.87)	0.00	(-0.04	0.05)	
Methotrexate use at baseline																	0.894
Yes	13	4	30.8	6	2	33.3	0.911	1.08	(0.27	4.37)	1.13	(0.14	8.88)	0.03	(-0.43	0.48)	
No	318	30	9.4	326	30	9.2	0.920	0.98	(0.60	1.58)	0.97	(0.57	1.66)	-0.00	(-0.05	0.04)	
HRCT pattern																	0.910
UIP-like pattern only	206	23	11.2	206	22	10.7	0.874	0.96	(0.55	1.66)	0.95	(0.51	1.77)	-0.00	(-0.07	0.06)	
Other fibrotic patterns	125	11	8.8	126	10	7.9	0.805	0.90	(0.40	2.05)	0.89	(0.37	2.19)	-0.01	(-0.08	0.06)	
Region																	0.870
Asia	76	11	14.5	79	10	12.7	0.741	0.87	(0.39	1.94)	0.86	(0.34	2.15)	-0.02	(-0.13	0.09)	
Europe	147	17	11.6	154	19	12.3	0.836	1.07	(0.58	1.97)	1.08	(0.54	2.16)	0.01	(-0.07	0.08)	
Canada and United States	69	2	2.9	67	1	1.5	0.577	0.51	(0.05	5.55)	0.51	(0.04	5.73)	-0.01	(-0.06	0.04)	
Rest of World	39	4	10.3	32	2	6.3	0.546	0.61	(0.12	3.12)	0.58	(0.10	3.41)	-0.04	(-0.17	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

Safety Topic: MACE

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	14	4.2	332	13	3.9	0.838	0.93	(0.44	1.94)	0.92	(0.43	1.99)	-0.00	(-0.03	0.03)	
Gender																	0.880
Male	177	10	5.6	179	9	5.0	0.794	0.89	(0.37	2.14)	0.88	(0.35	2.23)	-0.01	(-0.05	0.04)	
Female	154	4	2.6	153	4	2.6	0.993	1.01	(0.26	3.95)	1.01	(0.25	4.10)	0.00	(-0.04	0.04)	
Age group																	0.614
<65 years	121	1	0.8	139	2	1.4	0.645	1.74	(0.16	18.96)	1.75	(0.16	19.56)	0.01	(-0.02	0.03)	
>=65 years	210	13	6.2	193	11	5.7	0.835	0.92	(0.42	2.01)	0.92	(0.40	2.10)	-0.00	(-0.05	0.04)	
Baseline FVC % predicted																	0.868
<=70%	193	7	3.6	196	7	3.6	0.977	0.98	(0.35	2.75)	0.98	(0.34	2.86)	-0.00	(-0.04	0.04)	
>70%	138	7	5.1	136	6	4.4	0.797	0.87	(0.30	2.52)	0.86	(0.28	2.64)	-0.01	(-0.06	0.04)	
Baseline bodyweight																	0.568
<=65 kg	89	2	2.2	91	3	3.3	0.668	1.47	(0.25	8.57)	1.48	(0.24	9.09)	0.01	(-0.04	0.06)	
>65 kg	242	12	5.0	241	10	4.1	0.670	0.84	(0.37	1.90)	0.83	(0.35	1.96)	-0.01	(-0.05	0.03)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.359
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	13	4.2	314	13	4.1	0.973	0.99	(0.47	2.10)	0.99	(0.45	2.16)	-0.00	(-0.03	0.03)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.212
Yes	28	2	7.1	21	0	0.0	0.211	0.00			<0.01			-0.07	(-0.17	0.02)	
No	303	12	4.0	311	13	4.2	0.890	1.06	(0.49	2.28)	1.06	(0.47	2.36)	0.00	(-0.03	0.03)	
Methotrexate use at baseline																	0.494
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	13	4.1	326	13	4.0	0.948	0.98	(0.46	2.07)	0.97	(0.44	2.14)	-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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

Safety Topic: MACE

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
HRCT pattern																	0.585
UIP-like pattern only	206	10	4.9	206	8	3.9	0.630	0.80	(0.32	1.99)	0.79	(0.31	2.05)	-0.01	(-0.05	0.03)	
Other fibrotic patterns	125	4	3.2	126	5	4.0	0.743	1.24	(0.34	4.51)	1.25	(0.33	4.77)	0.01	(-0.04	0.05)	
Region																	0.176
Asia	76	1	1.3	79	4	5.1	0.187	3.85	(0.44	33.65)	4.00	(0.44	36.63)	0.04	(-0.02	0.09)	
Europe	147	10	6.8	154	5	3.2	0.156	0.48	(0.17	1.36)	0.46	(0.15	1.38)	-0.04	(-0.08	0.01)	
Canada and United States	69	3	4.3	67	3	4.5	0.971	1.03	(0.22	4.92)	1.03	(0.20	5.30)	0.00	(-0.07	0.07)	
Rest of World	39	0	0.0	32	1	3.1	0.266							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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.5 Proportion of patients with any serious adverse event by safety topic over the whole trial by subgroup
- Treated Set - Overall Population

Safety Topic: Myocardial infarction

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	5	1.5	332	6	1.8	0.765	1.20	(0.37	3.88)	1.20	(0.36	3.97)	0.00	(-0.02	0.02)	
Age group																	
<65 years	121	0	0.0	139	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
>=65 years	210	5	2.4	193	6	3.1	0.654	1.31	(0.40	4.21)	1.32	(0.39	4.38)	0.01	(-0.02	0.04)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	5	1.6	314	6	1.9	0.777	1.18	(0.37	3.84)	1.19	(0.36	3.93)	0.00	(-0.02	0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.314
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	4	1.3	311	6	1.9	0.551	1.46	(0.42	5.13)	1.47	(0.41	5.26)	0.01	(-0.01	0.03)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	5	1.6	326	6	1.8	0.793	1.17	(0.36	3.80)	1.17	(0.35	3.89)	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade >= 3 over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	6	1.8	332	33	9.9	<.001	5.48	(2.33	12.91)	5.98	(2.47	14.47)	0.08	(0.05	0.12)	
Gender																	0.794
Male	177	3	1.7	179	15	8.4	0.004	4.94	(1.46	16.78)	5.30	(1.51	18.66)	0.07	(0.02	0.11)	
Female	154	3	1.9	153	18	11.8	<.001	6.04	(1.82	20.08)	6.71	(1.93	23.29)	0.10	(0.04	0.15)	
Age group																	0.212
<65 years	121	3	2.5	139	10	7.2	0.082	2.90	(0.82	10.30)	3.05	(0.82	11.35)	0.05	(-0.00	0.10)	
>=65 years	210	3	1.4	193	23	11.9	<.001	8.34	(2.55	27.34)	9.34	(2.76	31.62)	0.10	(0.06	0.15)	
Baseline FVC % predicted																	0.023
<=70%	193	6	3.1	196	17	8.7	0.020	2.79	(1.12	6.93)	2.96	(1.14	7.68)	0.06	(0.01	0.10)	
>70%	138	0	0.0	136	16	11.8	<.001							0.12	(0.06	0.17)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.230
Hypersensitivity pneumonitis	89	1	1.1	84	14	16.7	<.001	14.83	(1.99	>99.99)	17.60	(2.26	>99.99)	0.16	(0.07	0.24)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	5	7.8	0.107	4.77	(0.57	39.63)	5.08	(0.58	44.84)	0.06	(-0.01	0.13)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	0	0.0	64	7	10.9	0.016							0.11	(0.03	0.19)	
Autoimmune ILDs	88	3	3.4	82	5	6.1	0.408	1.79	(0.44	7.25)	1.84	(0.43	7.96)	0.03	(-0.04	0.09)	
Other ILDs	43	1	2.3	38	2	5.3	0.485	2.26	(0.21	23.98)	2.33	(0.20	26.81)	0.03	(-0.05	0.11)	
Baseline bodyweight																	0.711
<=65 kg	89	1	1.1	91	8	8.8	0.018	7.82	(1.00	61.28)	8.48	(1.04	69.29)	0.08	(0.01	0.14)	
>65 kg	242	5	2.1	241	25	10.4	<.001	5.02	(1.95	12.90)	5.49	(2.06	14.58)	0.08	(0.04	0.13)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.204
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.12 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade >= 3 over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	5	1.6	314	32	10.2	<.001	6.32	(2.49	16.00)	6.92	(2.66	18.01)	0.09	(0.05	0.12)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.249
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	5	1.7	311	32	10.3	<.001	6.24	(2.46	15.79)	6.84	(2.63	17.79)	0.09	(0.05	0.12)	
Methotrexate use at baseline																	0.095
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	5	1.6	326	33	10.1	<.001	6.44	(2.55	16.28)	7.05	(2.72	18.30)	0.09	(0.05	0.12)	
HRCT pattern																	0.175
UIP-like pattern only	206	3	1.5	206	25	12.1	<.001	8.33	(2.56	27.17)	9.35	(2.78	31.47)	0.11	(0.06	0.15)	
Other fibrotic patterns	125	3	2.4	126	8	6.3	0.126	2.65	(0.72	9.74)	2.76	(0.71	10.64)	0.04	(-0.01	0.09)	
Region																	0.519
Asia	76	0	0.0	79	4	5.1	0.047							0.05	(0.00	0.10)	
Europe	147	3	2.0	154	16	10.4	0.003	5.09	(1.51	17.11)	5.57	(1.59	19.52)	0.08	(0.03	0.14)	
Canada and United States	69	2	2.9	67	12	17.9	0.004	6.18	(1.44	26.57)	7.31	(1.57	34.05)	0.15	(0.05	0.25)	
Rest of World	39	1	2.6	32	1	3.1	0.887	1.22	(0.08	18.73)	1.23	(0.07	20.40)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	79	23.9	332	207	62.3	<.001	2.61	(2.12	3.22)	5.28	(3.77	7.39)	0.38	(0.32	0.45)	
Gender																	0.641
Male	177	44	24.9	179	117	65.4	<.001	2.63	(1.99	3.47)	5.70	(3.60	9.03)	0.41	(0.31	0.50)	
Female	154	35	22.7	153	90	58.8	<.001	2.59	(1.88	3.56)	4.86	(2.96	7.97)	0.36	(0.26	0.46)	
Age group																	0.078
<65 years	121	22	18.2	139	89	64.0	<.001	3.52	(2.37	5.24)	8.01	(4.50	14.27)	0.46	(0.35	0.56)	
>=65 years	210	57	27.1	193	118	61.1	<.001	2.25	(1.76	2.89)	4.22	(2.78	6.43)	0.34	(0.25	0.43)	
Baseline FVC % predicted																	0.599
<=70%	193	44	22.8	196	123	62.8	<.001	2.75	(2.08	3.65)	5.71	(3.66	8.89)	0.40	(0.31	0.49)	
>70%	138	35	25.4	136	84	61.8	<.001	2.44	(1.78	3.34)	4.75	(2.84	7.97)	0.36	(0.25	0.47)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.735
Hypersensitivity pneumonitis	89	26	29.2	84	52	61.9	<.001	2.12	(1.47	3.05)	3.94	(2.09	7.43)	0.33	(0.19	0.47)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	12	19.7	64	38	59.4	<.001	3.02	(1.75	5.21)	5.97	(2.67	13.34)	0.40	(0.24	0.55)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	9	18.0	64	41	64.1	<.001	3.56	(1.92	6.61)	8.12	(3.36	19.65)	0.46	(0.30	0.62)	
Autoimmune ILDs	88	22	25.0	82	51	62.2	<.001	2.49	(1.67	3.71)	4.94	(2.56	9.52)	0.37	(0.23	0.51)	
Other ILDs	43	10	23.3	38	25	65.8	<.001	2.83	(1.57	5.10)	6.35	(2.39	16.82)	0.43	(0.23	0.62)	
Baseline bodyweight																	0.834
<=65 kg	89	24	27.0	91	59	64.8	<.001	2.40	(1.65	3.49)	4.99	(2.64	9.43)	0.38	(0.24	0.51)	
>65 kg	242	55	22.7	241	148	61.4	<.001	2.70	(2.10	3.48)	5.41	(3.64	8.05)	0.39	(0.31	0.47)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.771
Yes	21	6	28.6	18	13	72.2	0.007	2.53	(1.21	5.27)	6.50	(1.60	26.36)	0.44	(0.15	0.72)	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.13 Proportion of patients with Diarrhoea CTCAE-Grade < 3 over the whole trial by subgroup - Treated Set
Overall population

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	73	23.5	314	194	61.8	<.001	2.62	(2.11	3.26)	5.25	(3.71	7.43)	0.38	(0.31	0.45)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.430
Yes	28	8	28.6	21	12	57.1	0.044	2.00	(1.00	4.00)	3.33	(1.01	10.97)	0.29	(0.02	0.56)	
No	303	71	23.4	311	195	62.7	<.001	2.68	(2.15	3.34)	5.49	(3.87	7.81)	0.39	(0.32	0.46)	
Methotrexate use at baseline																	0.749
Yes	13	5	38.5	6	5	83.3	0.069	2.17	(1.00	4.70)	8.00	(0.71	90.00)	0.45	(0.05	0.85)	
No	318	74	23.3	326	202	62.0	<.001	2.66	(2.14	3.31)	5.37	(3.81	7.57)	0.39	(0.32	0.46)	
HRCT pattern																	0.492
UIP-like pattern only	206	53	25.7	206	129	62.6	<.001	2.43	(1.89	3.14)	4.84	(3.17	7.37)	0.37	(0.28	0.46)	
Other fibrotic patterns	125	26	20.8	126	78	61.9	<.001	2.98	(2.06	4.30)	6.19	(3.53	10.85)	0.41	(0.30	0.52)	
Region																	0.011
Asia	76	21	27.6	79	58	73.4	<.001	2.66	(1.80	3.91)	7.23	(3.56	14.69)	0.46	(0.32	0.60)	
Europe	147	27	18.4	154	93	60.4	<.001	3.29	(2.28	4.73)	6.78	(4.00	11.49)	0.42	(0.32	0.52)	
Canada and United States	69	28	40.6	67	39	58.2	0.040	1.43	(1.01	2.04)	2.04	(1.03	4.04)	0.18	(0.01	0.34)	
Rest of World	39	3	7.7	32	17	53.1	<.001	6.91	(2.22	21.48)	13.60	(3.47	53.37)	0.45	(0.26	0.65)	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.8 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	149	45.0	332	268	80.7	<.001	1.79	(1.57	2.04)	5.11	(3.61	7.25)	0.36	(0.29	0.43)	
Gender																	0.555
Male	177	80	45.2	179	142	79.3	<.001	1.76	(1.47	2.10)	4.65	(2.92	7.43)	0.34	(0.25	0.44)	
Female	154	69	44.8	153	126	82.4	<.001	1.84	(1.52	2.22)	5.75	(3.41	9.70)	0.38	(0.28	0.47)	
Age group																	0.855
<65 years	121	47	38.8	139	108	77.7	<.001	2.00	(1.57	2.54)	5.49	(3.19	9.43)	0.39	(0.28	0.50)	
>=65 years	210	102	48.6	193	160	82.9	<.001	1.71	(1.46	1.99)	5.13	(3.23	8.15)	0.34	(0.26	0.43)	
Baseline FVC % predicted																	0.588
<=70%	193	92	47.7	196	159	81.1	<.001	1.70	(1.45	2.00)	4.72	(2.99	7.44)	0.33	(0.25	0.42)	
>70%	138	57	41.3	136	109	80.1	<.001	1.94	(1.56	2.41)	5.74	(3.34	9.85)	0.39	(0.28	0.49)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.043
Hypersensitivity pneumonitis	89	51	57.3	84	69	82.1	<.001	1.43	(1.17	1.76)	3.43	(1.70	6.89)	0.25	(0.12	0.38)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	15	24.6	64	46	71.9	<.001	2.92	(1.84	4.66)	7.84	(3.53	17.40)	0.47	(0.32	0.63)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	19	38.0	64	59	92.2	<.001	2.43	(1.69	3.48)	19.25	(6.56	56.51)	0.54	(0.39	0.69)	
Autoimmune ILDs	88	44	50.0	82	64	78.0	<.001	1.56	(1.23	1.98)	3.56	(1.82	6.94)	0.28	(0.14	0.42)	
Other ILDs	43	20	46.5	38	30	78.9	0.003	1.70	(1.18	2.43)	4.31	(1.61	11.53)	0.32	(0.13	0.52)	
Baseline bodyweight																	0.395
<=65 kg	89	42	47.2	91	78	85.7	<.001	1.82	(1.44	2.30)	6.71	(3.27	13.79)	0.39	(0.26	0.51)	
>65 kg	242	107	44.2	241	190	78.8	<.001	1.78	(1.53	2.08)	4.70	(3.15	7.01)	0.35	(0.27	0.43)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.924

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.8 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Yes	21	10	47.6	18	15	83.3	0.020	1.75	(1.07	2.87)	5.50	(1.22	24.81)	0.36	(0.08	0.63)	
No	310	139	44.8	314	253	80.6	<.001	1.80	(1.57	2.06)	5.10	(3.57	7.30)	0.36	(0.29	0.43)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.567
Yes	28	15	53.6	21	19	90.5	0.006	1.69	(1.16	2.45)	8.23	(1.60	42.25)	0.37	(0.15	0.59)	
No	303	134	44.2	311	249	80.1	<.001	1.81	(1.58	2.08)	5.07	(3.54	7.25)	0.36	(0.29	0.43)	
Methotrexate use at baseline																	0.399
Yes	13	8	61.5	6	6	100.0	0.077	1.63	(1.06	2.50)				0.38	(0.12	0.65)	
No	318	141	44.3	326	262	80.4	<.001	1.81	(1.58	2.07)	5.14	(3.62	7.30)	0.36	(0.29	0.43)	
HRCT pattern																	0.819
UIP-like pattern only	206	97	47.1	206	168	81.6	<.001	1.73	(1.48	2.03)	4.97	(3.18	7.76)	0.34	(0.26	0.43)	
Other fibrotic patterns	125	52	41.6	126	100	79.4	<.001	1.91	(1.52	2.39)	5.40	(3.09	9.44)	0.38	(0.27	0.49)	
Region																	0.034
Asia	76	37	48.7	79	74	93.7	<.001	1.92	(1.52	2.44)	15.60	(5.68	42.88)	0.45	(0.33	0.57)	
Europe	147	56	38.1	154	116	75.3	<.001	1.98	(1.58	2.48)	4.96	(3.02	8.14)	0.37	(0.27	0.48)	
Canada and United States	69	50	72.5	67	58	86.6	0.042	1.19	(1.00	1.42)	2.45	(1.02	5.90)	0.14	(0.01	0.27)	
Rest of World	39	6	15.4	32	20	62.5	<.001	4.06	(1.86	8.89)	9.17	(2.97	28.28)	0.47	(0.27	0.67)	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.8 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	10	3.0	332	38	11.4	<.001	3.79	(1.92	7.48)	4.15	(2.03	8.48)	0.08	(0.05	0.12)	
Gender																	0.539
Male	177	5	2.8	179	23	12.8	<.001	4.55	(1.77	11.70)	5.07	(1.88	13.66)	0.10	(0.05	0.16)	
Female	154	5	3.2	153	15	9.8	0.020	3.02	(1.13	8.10)	3.24	(1.15	9.15)	0.07	(0.01	0.12)	
Age group																	0.385
<65 years	121	2	1.7	139	15	10.8	0.003	6.53	(1.52	27.98)	7.20	(1.61	32.15)	0.09	(0.04	0.15)	
>=65 years	210	8	3.8	193	23	11.9	0.002	3.13	(1.43	6.83)	3.42	(1.49	7.83)	0.08	(0.03	0.13)	
Baseline FVC % predicted																	0.476
<=70%	193	8	4.1	196	26	13.3	0.001	3.20	(1.49	6.89)	3.54	(1.56	8.02)	0.09	(0.04	0.15)	
>70%	138	2	1.4	136	12	8.8	0.006	6.09	(1.39	26.69)	6.58	(1.44	29.99)	0.07	(0.02	0.13)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.011
Hypersensitivity pneumonitis	89	5	5.6	84	3	3.6	0.522	0.64	(0.16	2.58)	0.62	(0.14	2.69)	-0.02	(-0.08	0.04)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	9	14.1	0.010	8.58	(1.12	65.71)	9.82	(1.20	80.03)	0.12	(0.03	0.22)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	0	0.0	64	16	25.0	<.001							0.25	(0.14	0.36)	
Autoimmune ILDs	88	3	3.4	82	7	8.5	0.156	2.50	(0.67	9.36)	2.64	(0.66	10.59)	0.05	(-0.02	0.12)	
Other ILDs	43	1	2.3	38	3	7.9	0.248	3.39	(0.37	31.28)	3.60	(0.36	36.17)	0.06	(-0.04	0.15)	
Baseline bodyweight																	0.080
<=65 kg	89	3	3.4	91	22	24.2	<.001	7.17	(2.23	23.12)	9.14	(2.63	31.81)	0.21	(0.11	0.30)	
>65 kg	242	7	2.9	241	16	6.6	0.053	2.30	(0.96	5.48)	2.39	(0.96	5.91)	0.04	(-0.00	0.08)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.348

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.8 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	0.15)	
No	310	9	2.9	314	37	11.8	<.001	4.06	(1.99	8.27)	4.47	(2.12	9.42)	0.09	(0.05	0.13)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.086
Yes	28	2	7.1	21	1	4.8	0.731	0.67	(0.06	6.87)	0.65	(0.05	7.69)	-0.02	(-0.16	0.11)	
No	303	8	2.6	311	37	11.9	<.001	4.51	(2.13	9.52)	4.98	(2.28	10.88)	0.09	(0.05	0.13)	
Methotrexate use at baseline																	0.165
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	9	2.8	326	38	11.7	<.001	4.12	(2.02	8.38)	4.53	(2.15	9.53)	0.09	(0.05	0.13)	
HRCT pattern																	0.581
UIP-like pattern only	206	7	3.4	206	23	11.2	0.002	3.29	(1.44	7.49)	3.57	(1.50	8.52)	0.08	(0.03	0.13)	
Other fibrotic patterns	125	3	2.4	126	15	11.9	0.004	4.96	(1.47	16.71)	5.50	(1.55	19.49)	0.10	(0.03	0.16)	
Region																	0.025
Asia	76	2	2.6	79	26	32.9	<.001	12.51	(3.07	50.88)	18.15	(4.13	79.80)	0.30	(0.19	0.41)	
Europe	147	4	2.7	154	7	4.5	0.399	1.67	(0.50	5.59)	1.70	(0.49	5.94)	0.02	(-0.02	0.06)	
Canada and United States	69	3	4.3	67	4	6.0	0.669	1.37	(0.32	5.91)	1.40	(0.30	6.49)	0.02	(-0.06	0.09)	
Rest of World	39	1	2.6	32	1	3.1	0.887	1.22	(0.08	18.73)	1.23	(0.07	20.40)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.8 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	56	16.9	332	114	34.3	<.001	2.03	(1.53	2.69)	2.57	(1.78	3.70)	0.17	(0.11	0.24)	
Gender																	0.945
Male	177	25	14.1	179	54	30.2	<.001	2.14	(1.39	3.27)	2.63	(1.55	4.46)	0.16	(0.08	0.25)	
Female	154	31	20.1	153	60	39.2	<.001	1.95	(1.34	2.82)	2.56	(1.54	4.26)	0.19	(0.09	0.29)	
Age group																	0.523
<65 years	121	18	14.9	139	48	34.5	<.001	2.32	(1.43	3.77)	3.02	(1.64	5.56)	0.20	(0.10	0.30)	
>=65 years	210	38	18.1	193	66	34.2	<.001	1.89	(1.33	2.68)	2.35	(1.48	3.73)	0.16	(0.08	0.25)	
Baseline FVC % predicted																	0.027
<=70%	193	40	20.7	196	64	32.7	0.008	1.58	(1.12	2.22)	1.85	(1.17	2.93)	0.12	(0.03	0.21)	
>70%	138	16	11.6	136	50	36.8	<.001	3.17	(1.90	5.28)	4.43	(2.37	8.30)	0.25	(0.15	0.35)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.095
Hypersensitivity pneumonitis	89	21	23.6	84	30	35.7	0.081	1.51	(0.94	2.42)	1.80	(0.93	3.49)	0.12	(-0.01	0.26)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	5	8.2	64	17	26.6	0.007	3.24	(1.27	8.24)	4.05	(1.39	11.81)	0.18	(0.06	0.31)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	13	26.0	64	21	32.8	0.430	1.26	(0.70	2.26)	1.39	(0.61	3.15)	0.07	(-0.10	0.24)	
Autoimmune ILDs	88	11	12.5	82	36	43.9	<.001	3.51	(1.92	6.43)	5.48	(2.54	11.80)	0.31	(0.19	0.44)	
Other ILDs	43	6	14.0	38	10	26.3	0.163	1.89	(0.76	4.70)	2.20	(0.72	6.78)	0.12	(-0.05	0.30)	
Baseline bodyweight																	0.058
<=65 kg	89	13	14.6	91	40	44.0	<.001	3.01	(1.73	5.23)	4.59	(2.23	9.41)	0.29	(0.17	0.42)	
>65 kg	242	43	17.8	241	74	30.7	<.001	1.73	(1.24	2.41)	2.05	(1.34	3.15)	0.13	(0.05	0.20)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.476

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.8 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	2	9.5	18	6	33.3	0.066	3.50	(0.80	15.24)	4.75	(0.82	27.50)	0.24	(-0.01	0.49)	
No	310	54	17.4	314	108	34.4	<.001	1.97	(1.48	2.63)	2.49	(1.71	3.62)	0.17	(0.10	0.24)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.338
Yes	28	3	10.7	21	8	38.1	0.023	3.56	(1.07	11.81)	5.13	(1.16	22.68)	0.27	(0.04	0.51)	
No	303	53	17.5	311	106	34.1	<.001	1.95	(1.46	2.60)	2.44	(1.67	3.56)	0.17	(0.10	0.23)	
Methotrexate use at baseline																	0.516
Yes	13	1	7.7	6	2	33.3	0.154	4.33	(0.48	38.99)	6.00	(0.42	85.25)	0.26	(-0.15	0.66)	
No	318	55	17.3	326	112	34.4	<.001	1.99	(1.50	2.64)	2.50	(1.73	3.62)	0.17	(0.10	0.24)	
HRCT pattern																	0.002
UIP-like pattern only	206	27	13.1	206	79	38.3	<.001	2.93	(1.98	4.33)	4.12	(2.52	6.75)	0.25	(0.17	0.33)	
Other fibrotic patterns	125	29	23.2	126	35	27.8	0.405	1.20	(0.78	1.83)	1.27	(0.72	2.25)	0.05	(-0.06	0.15)	
Region																	0.013
Asia	76	13	17.1	79	40	50.6	<.001	2.96	(1.72	5.08)	4.97	(2.37	10.44)	0.34	(0.20	0.47)	
Europe	147	17	11.6	154	41	26.6	<.001	2.30	(1.37	3.87)	2.77	(1.49	5.15)	0.15	(0.06	0.24)	
Canada and United States	69	26	37.7	67	28	41.8	0.624	1.11	(0.73	1.68)	1.19	(0.60	2.36)	0.04	(-0.12	0.21)	
Rest of World	39	0	0.0	32	5	15.6	0.010							0.16	(0.03	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.8 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	38	11.5	332	69	20.8	0.001	1.81	(1.26	2.61)	2.02	(1.32	3.11)	0.09	(0.04	0.15)	
Gender																	0.409
Male	177	22	12.4	179	35	19.6	0.067	1.57	(0.96	2.57)	1.71	(0.96	3.06)	0.07	(-0.00	0.15)	
Female	154	16	10.4	153	34	22.2	0.005	2.14	(1.23	3.71)	2.46	(1.30	4.69)	0.12	(0.04	0.20)	
Age group																	0.024
<65 years	121	5	4.1	139	26	18.7	<.001	4.53	(1.79	11.42)	5.34	(1.98	14.39)	0.15	(0.07	0.22)	
>=65 years	210	33	15.7	193	43	22.3	0.092	1.42	(0.94	2.13)	1.54	(0.93	2.54)	0.07	(-0.01	0.14)	
Baseline FVC % predicted																	0.213
<=70%	193	25	13.0	196	38	19.4	0.085	1.50	(0.94	2.38)	1.62	(0.93	2.80)	0.06	(-0.01	0.14)	
>70%	138	13	9.4	136	31	22.8	0.003	2.42	(1.32	4.42)	2.84	(1.41	5.70)	0.13	(0.05	0.22)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.149
Hypersensitivity pneumonitis	89	15	16.9	84	13	15.5	0.806	0.92	(0.47	1.81)	0.90	(0.40	2.03)	-0.01	(-0.12	0.10)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	5	8.2	64	10	15.6	0.201	1.91	(0.69	5.26)	2.07	(0.67	6.46)	0.07	(-0.04	0.19)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	6	12.0	64	17	26.6	0.055	2.21	(0.94	5.20)	2.65	(0.96	7.34)	0.15	(0.00	0.29)	
Autoimmune ILDs	88	6	6.8	82	20	24.4	0.001	3.58	(1.51	8.46)	4.41	(1.67	11.63)	0.18	(0.07	0.28)	
Other ILDs	43	6	14.0	38	9	23.7	0.261	1.70	(0.67	4.33)	1.91	(0.61	5.99)	0.10	(-0.07	0.27)	
Baseline bodyweight																	0.798
<=65 kg	89	13	14.6	91	22	24.2	0.105	1.66	(0.89	3.08)	1.86	(0.87	3.98)	0.10	(-0.02	0.21)	
>65 kg	242	25	10.3	241	47	19.5	0.005	1.89	(1.20	2.96)	2.10	(1.25	3.55)	0.09	(0.03	0.15)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.279

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.8 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	2	9.5	18	1	5.6	0.643	0.58	(0.06	5.91)	0.56	(0.05	6.73)	-0.04	(-0.20	0.12)	
No	310	36	11.6	314	68	21.7	<.001	1.86	(1.29	2.71)	2.10	(1.36	3.26)	0.10	(0.04	0.16)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.367
Yes	28	3	10.7	21	2	9.5	0.892	0.89	(0.16	4.85)	0.88	(0.13	5.78)	-0.01	(-0.18	0.16)	
No	303	35	11.6	311	67	21.5	<.001	1.87	(1.28	2.72)	2.10	(1.35	3.28)	0.10	(0.04	0.16)	
Methotrexate use at baseline																	0.640
Yes	13	2	15.4	6	1	16.7	0.943	1.08	(0.12	9.75)	1.10	(0.08	15.15)	0.01	(-0.34	0.37)	
No	318	36	11.3	326	68	20.9	0.001	1.84	(1.27	2.68)	2.06	(1.33	3.20)	0.10	(0.04	0.15)	
HRCT pattern																	0.997
UIP-like pattern only	206	25	12.1	206	45	21.8	0.009	1.80	(1.15	2.82)	2.02	(1.19	3.45)	0.10	(0.03	0.17)	
Other fibrotic patterns	125	13	10.4	126	24	19.0	0.053	1.83	(0.98	3.43)	2.03	(0.98	4.19)	0.09	(-0.00	0.17)	
Region																	0.278
Asia	76	14	18.4	79	21	26.6	0.224	1.44	(0.79	2.63)	1.60	(0.75	3.45)	0.08	(-0.05	0.21)	
Europe	147	9	6.1	154	28	18.2	0.001	2.97	(1.45	6.08)	3.41	(1.55	7.50)	0.12	(0.05	0.19)	
Canada and United States	69	15	21.7	67	20	29.9	0.279	1.37	(0.77	2.45)	1.53	(0.71	3.33)	0.08	(-0.07	0.23)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.9 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 population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	3	0.9	332	11	3.3	0.031	3.66	(1.03	12.98)	3.75	(1.04	13.55)	0.02	(0.00	0.05)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	3	1.0	314	11	3.5	0.032	3.62	(1.02	12.85)	3.72	(1.03	13.45)	0.03	(0.00	0.05)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	
Yes	28	0	0.0	21	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	303	3	1.0	311	11	3.5	0.035	3.57	(1.01	12.68)	3.67	(1.01	13.27)	0.03	(0.00	0.05)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	3	0.9	326	11	3.4	0.034	3.58	(1.01	12.70)	3.67	(1.01	13.27)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.9 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 population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	64	19.3	332	44	13.3	0.034	0.69	(0.48	0.97)	0.64	(0.42	0.97)	-0.06	(-0.12	-0.00)	
Gender																	0.284
Male	177	37	20.9	179	30	16.8	0.317	0.80	(0.52	1.24)	0.76	(0.45	1.30)	-0.04	(-0.12	0.04)	
Female	154	27	17.5	153	14	9.2	0.031	0.52	(0.28	0.96)	0.47	(0.24	0.94)	-0.08	(-0.16	-0.01)	
Age group																	0.878
<65 years	121	17	14.0	139	14	10.1	0.324	0.72	(0.37	1.39)	0.69	(0.32	1.46)	-0.04	(-0.12	0.04)	
>=65 years	210	47	22.4	193	30	15.5	0.081	0.69	(0.46	1.05)	0.64	(0.38	1.06)	-0.07	(-0.14	0.01)	
Baseline FVC % predicted																	0.692
<=70%	193	49	25.4	196	33	16.8	0.039	0.66	(0.45	0.98)	0.59	(0.36	0.98)	-0.09	(-0.17	-0.00)	
>70%	138	15	10.9	136	11	8.1	0.432	0.74	(0.35	1.56)	0.72	(0.32	1.63)	-0.03	(-0.10	0.04)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.262
Hypersensitivity pneumonitis	89	17	19.1	84	13	15.5	0.529	0.81	(0.42	1.56)	0.78	(0.35	1.71)	-0.04	(-0.15	0.08)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	11	18.0	64	7	10.9	0.259	0.61	(0.25	1.46)	0.56	(0.20	1.55)	-0.07	(-0.19	0.05)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	11	22.0	64	14	21.9	0.987	0.99	(0.49	2.00)	0.99	(0.41	2.43)	-0.00	(-0.15	0.15)	
Autoimmune ILDs	88	17	19.3	82	4	4.9	0.004	0.25	(0.09	0.72)	0.21	(0.07	0.67)	-0.14	(-0.24	-0.05)	
Other ILDs	43	8	18.6	38	6	15.8	0.738	0.85	(0.32	2.23)	0.82	(0.26	2.62)	-0.03	(-0.19	0.14)	
Baseline bodyweight																	0.176
<=65 kg	89	24	27.0	91	12	13.2	0.021	0.49	(0.26	0.92)	0.41	(0.19	0.89)	-0.14	(-0.25	-0.02)	
>65 kg	242	40	16.5	241	32	13.3	0.316	0.80	(0.52	1.23)	0.77	(0.47	1.28)	-0.03	(-0.10	0.03)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.106

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.9 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 population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Yes	21	4	19.0	18	0	0.0	0.051	0.00			<0.01			-0.19	(-0.36	-0.02)	
No	310	60	19.4	314	44	14.0	0.073	0.72	(0.51	1.03)	0.68	(0.44	1.04)	-0.05	(-0.11	0.00)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.059
Yes	28	6	21.4	21	0	0.0	0.024	0.00			<0.01			-0.21	(-0.37	-0.06)	
No	303	58	19.1	311	44	14.1	0.096	0.74	(0.52	1.06)	0.70	(0.45	1.07)	-0.05	(-0.11	0.01)	
Methotrexate use at baseline																	0.410
Yes	13	2	15.4	6	0	0.0	0.310	0.00			<0.01			-0.15	(-0.35	0.04)	
No	318	62	19.5	326	44	13.5	0.040	0.69	(0.49	0.99)	0.64	(0.42	0.98)	-0.06	(-0.12	-0.00)	
HRCT pattern																	0.312
UIP-like pattern only	206	46	22.3	206	28	13.6	0.021	0.61	(0.40	0.93)	0.55	(0.33	0.92)	-0.09	(-0.16	-0.01)	
Other fibrotic patterns	125	18	14.4	126	16	12.7	0.694	0.88	(0.47	1.65)	0.86	(0.42	1.78)	-0.02	(-0.10	0.07)	
Region																	0.678
Asia	76	23	30.3	79	13	16.5	0.042	0.54	(0.30	0.99)	0.45	(0.21	0.98)	-0.14	(-0.27	-0.01)	
Europe	147	28	19.0	154	23	14.9	0.342	0.78	(0.47	1.30)	0.75	(0.41	1.37)	-0.04	(-0.13	0.04)	
Canada and United States	69	12	17.4	67	8	11.9	0.370	0.69	(0.30	1.57)	0.64	(0.25	1.69)	-0.05	(-0.17	0.06)	
Rest of World	39	1	2.6	32	0	0.0	0.362	0.00			<0.01			-0.03	(-0.08	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	8	2.4	332	34	10.2	<.001	4.24	(1.99	9.01)	4.61	(2.10	10.11)	0.08	(0.04	0.11)	
Gender																	0.354
Male	177	3	1.7	179	19	10.6	<.001	6.26	(1.89	20.79)	6.89	(2.00	23.72)	0.09	(0.04	0.14)	
Female	154	5	3.2	153	15	9.8	0.020	3.02	(1.13	8.10)	3.24	(1.15	9.15)	0.07	(0.01	0.12)	
Age group																	0.929
<65 years	121	3	2.5	139	14	10.1	0.013	4.06	(1.20	13.80)	4.41	(1.23	15.72)	0.08	(0.02	0.13)	
>=65 years	210	5	2.4	193	20	10.4	<.001	4.35	(1.67	11.37)	4.74	(1.74	12.89)	0.08	(0.03	0.13)	
Baseline FVC % predicted																	0.803
<=70%	193	4	2.1	196	19	9.7	0.001	4.68	(1.62	13.50)	5.07	(1.69	15.20)	0.08	(0.03	0.12)	
>70%	138	4	2.9	136	15	11.0	0.008	3.81	(1.30	11.17)	4.15	(1.34	12.86)	0.08	(0.02	0.14)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.098
Hypersensitivity pneumonitis	89	2	2.2	84	14	16.7	0.001	7.42	(1.74	31.66)	8.70	(1.91	39.57)	0.14	(0.06	0.23)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	2	3.1	0.587	1.91	(0.18	20.49)	1.94	(0.17	21.91)	0.01	(-0.04	0.07)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	0	0.0	64	9	14.1	0.006							0.14	(0.06	0.23)	
Autoimmune ILDs	88	2	2.3	82	7	8.5	0.068	3.76	(0.80	17.56)	4.01	(0.81	19.91)	0.06	(-0.01	0.13)	
Other ILDs	43	3	7.0	38	2	5.3	0.749	0.75	(0.13	4.28)	0.74	(0.12	4.69)	-0.02	(-0.12	0.09)	
Baseline bodyweight																	0.428
<=65 kg	89	2	2.2	91	5	5.5	0.260	2.45	(0.49	12.28)	2.53	(0.48	13.39)	0.03	(-0.02	0.09)	
>65 kg	242	6	2.5	241	29	12.0	<.001	4.85	(2.05	11.48)	5.38	(2.19	13.21)	0.10	(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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.600
Yes	21	0	0.0	18	1	5.6	0.274							0.06	(-0.05	0.16)	
No	310	8	2.6	314	33	10.5	<.001	4.07	(1.91	8.68)	4.43	(2.01	9.76)	0.08	(0.04	0.12)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.357
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	7	2.3	311	33	10.6	<.001	4.59	(2.06	10.22)	5.02	(2.18	11.53)	0.08	(0.04	0.12)	
Methotrexate use at baseline																	0.453
Yes	13	0	0.0	6	1	16.7	0.130							0.17	(-0.13	0.46)	
No	318	8	2.5	326	33	10.1	<.001	4.02	(1.89	8.58)	4.36	(1.98	9.60)	0.08	(0.04	0.11)	
HRCT pattern																	0.276
UIP-like pattern only	206	3	1.5	206	20	9.7	<.001	6.67	(2.01	22.09)	7.28	(2.13	24.89)	0.08	(0.04	0.13)	
Other fibrotic patterns	125	5	4.0	126	14	11.1	0.033	2.78	(1.03	7.48)	3.00	(1.05	8.60)	0.07	(0.01	0.14)	
Region																	0.929
Asia	76	1	1.3	79	3	3.8	0.330	2.89	(0.31	27.14)	2.96	(0.30	29.11)	0.02	(-0.02	0.07)	
Europe	147	3	2.0	154	15	9.7	0.005	4.77	(1.41	16.15)	5.18	(1.47	18.29)	0.08	(0.02	0.13)	
Canada and United States	69	4	5.8	67	15	22.4	0.005	3.86	(1.35	11.04)	4.69	(1.47	14.98)	0.17	(0.05	0.28)	
Rest of World	39	0	0.0	32	1	3.1	0.266							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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain upper

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	6	1.8	332	30	9.0	<.001	4.98	(2.10	11.82)	5.38	(2.21	13.11)	0.07	(0.04	0.11)	
Gender																	0.487
Male	177	3	1.7	179	11	6.1	0.031	3.63	(1.03	12.78)	3.80	(1.04	13.85)	0.04	(0.00	0.08)	
Female	154	3	1.9	153	19	12.4	<.001	6.37	(1.93	21.10)	7.14	(2.07	24.65)	0.10	(0.05	0.16)	
Age group																	0.212
<65 years	121	3	2.5	139	9	6.5	0.126	2.61	(0.72	9.43)	2.72	(0.72	10.30)	0.04	(-0.01	0.09)	
>=65 years	210	3	1.4	193	21	10.9	<.001	7.62	(2.31	25.13)	8.42	(2.47	28.72)	0.09	(0.05	0.14)	
Baseline FVC % predicted																	0.056
<=70%	193	2	1.0	196	22	11.2	<.001	10.83	(2.58	45.44)	12.07	(2.80	52.10)	0.10	(0.06	0.15)	
>70%	138	4	2.9	136	8	5.9	0.228	2.03	(0.63	6.58)	2.09	(0.62	7.12)	0.03	(-0.02	0.08)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.991
Hypersensitivity pneumonitis	89	1	1.1	84	5	6.0	0.083	5.30	(0.63	44.41)	5.57	(0.64	48.70)	0.05	(-0.01	0.10)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	7	10.9	0.034	6.67	(0.85	52.65)	7.37	(0.88	61.78)	0.09	(0.01	0.18)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	5	7.8	0.168	3.91	(0.47	32.38)	4.15	(0.47	36.74)	0.06	(-0.02	0.13)	
Autoimmune ILDs	88	2	2.3	82	10	12.2	0.012	5.37	(1.21	23.76)	5.97	(1.27	28.14)	0.10	(0.02	0.18)	
Other ILDs	43	1	2.3	38	3	7.9	0.248	3.39	(0.37	31.28)	3.60	(0.36	36.17)	0.06	(-0.04	0.15)	
Baseline bodyweight																	0.418
<=65 kg	89	1	1.1	91	10	11.0	0.006	9.78	(1.28	74.82)	10.86	(1.36	86.76)	0.10	(0.03	0.17)	
>65 kg	242	5	2.1	241	20	8.3	0.002	4.02	(1.53	10.53)	4.29	(1.58	11.63)	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain upper

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.473
Yes	21	0	0.0	18	2	11.1	0.117							0.11	(-0.03	0.26)	
No	310	6	1.9	314	28	8.9	<.001	4.61	(1.93	10.97)	4.96	(2.02	12.16)	0.07	(0.03	0.10)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.858
Yes	28	1	3.6	21	3	14.3	0.175	4.00	(0.45	35.79)	4.50	(0.43	46.74)	0.11	(-0.06	0.27)	
No	303	5	1.7	311	27	8.7	<.001	5.26	(2.05	13.48)	5.67	(2.15	14.92)	0.07	(0.04	0.10)	
Methotrexate use at baseline																	0.486
Yes	13	0	0.0	6	1	16.7	0.130							0.17	(-0.13	0.46)	
No	318	6	1.9	326	29	8.9	<.001	4.71	(1.98	11.20)	5.08	(2.08	12.40)	0.07	(0.04	0.10)	
HRCT pattern																	0.276
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	18	8.7	0.005	3.60	(1.36	9.51)	3.85	(1.40	10.57)	0.06	(0.02	0.11)	
Other fibrotic patterns	125	1	0.8	126	12	9.5	0.002	11.90	(1.57	90.19)	13.05	(1.67	>99.99)	0.09	(0.03	0.14)	
Region																	0.470
Asia	76	3	3.9	79	9	11.4	0.083	2.89	(0.81	10.26)	3.13	(0.81	12.03)	0.07	(-0.01	0.16)	
Europe	147	2	1.4	154	12	7.8	0.008	5.73	(1.30	25.15)	6.13	(1.35	27.87)	0.06	(0.02	0.11)	
Canada and United States	69	0	0.0	67	7	10.4	0.006							0.10	(0.03	0.18)	
Rest of World	39	1	2.6	32	2	6.3	0.442	2.44	(0.23	25.67)	2.53	(0.22	29.29)	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	79	23.9	332	222	66.9	<.001	2.80	(2.28	3.45)	6.44	(4.58	9.05)	0.43	(0.36	0.50)	
Gender																	0.681
Male	177	43	24.3	179	118	65.9	<.001	2.71	(2.05	3.59)	6.03	(3.80	9.57)	0.42	(0.32	0.51)	
Female	154	36	23.4	153	104	68.0	<.001	2.91	(2.14	3.95)	6.96	(4.20	11.52)	0.45	(0.35	0.55)	
Age group																	0.588
<65 years	121	24	19.8	139	90	64.7	<.001	3.26	(2.24	4.77)	7.42	(4.21	13.08)	0.45	(0.34	0.56)	
>=65 years	210	55	26.2	193	132	68.4	<.001	2.61	(2.04	3.34)	6.10	(3.96	9.39)	0.42	(0.33	0.51)	
Baseline FVC % predicted																	0.971
<=70%	193	45	23.3	196	130	66.3	<.001	2.84	(2.16	3.74)	6.48	(4.15	10.12)	0.43	(0.34	0.52)	
>70%	138	34	24.6	136	92	67.6	<.001	2.75	(2.01	3.76)	6.40	(3.77	10.85)	0.43	(0.32	0.54)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.617
Hypersensitivity pneumonitis	89	24	27.0	84	59	70.2	<.001	2.60	(1.80	3.77)	6.39	(3.30	12.39)	0.43	(0.30	0.57)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	11	18.0	64	41	64.1	<.001	3.55	(2.02	6.25)	8.10	(3.54	18.56)	0.46	(0.31	0.61)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	9	18.0	64	45	70.3	<.001	3.91	(2.12	7.21)	10.79	(4.39	26.51)	0.52	(0.37	0.68)	
Autoimmune ILDs	88	24	27.3	82	52	63.4	<.001	2.33	(1.59	3.40)	4.62	(2.41	8.85)	0.36	(0.22	0.50)	
Other ILDs	43	11	25.6	38	25	65.8	<.001	2.57	(1.47	4.50)	5.59	(2.15	14.59)	0.40	(0.20	0.60)	
Baseline bodyweight																	0.995
<=65 kg	89	23	25.8	91	63	69.2	<.001	2.68	(1.84	3.91)	6.46	(3.37	12.38)	0.43	(0.30	0.57)	
>65 kg	242	56	23.1	241	159	66.0	<.001	2.85	(2.23	3.65)	6.44	(4.32	9.61)	0.43	(0.35	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.720
Yes	21	5	23.8	18	13	72.2	0.002	3.03	(1.34	6.87)	8.32	(1.97	35.10)	0.48	(0.21	0.76)	
No	310	74	23.9	314	209	66.6	<.001	2.79	(2.25	3.45)	6.35	(4.47	9.02)	0.43	(0.36	0.50)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.428
Yes	28	7	25.0	21	12	57.1	0.022	2.29	(1.09	4.79)	4.00	(1.19	13.49)	0.32	(0.06	0.59)	
No	303	72	23.8	311	210	67.5	<.001	2.84	(2.29	3.53)	6.67	(4.68	9.52)	0.44	(0.37	0.51)	
Methotrexate use at baseline																	0.657
Yes	13	4	30.8	6	5	83.3	0.033	2.71	(1.11	6.60)	11.25	(0.97	>99.99)	0.53	(0.14	0.92)	
No	318	75	23.6	326	217	66.6	<.001	2.82	(2.28	3.49)	6.45	(4.56	9.12)	0.43	(0.36	0.50)	
HRCT pattern																	0.637
UIP-like pattern only	206	51	24.8	206	143	69.4	<.001	2.80	(2.17	3.62)	6.90	(4.47	10.64)	0.45	(0.36	0.53)	
Other fibrotic patterns	125	28	22.4	126	79	62.7	<.001	2.80	(1.97	3.98)	5.82	(3.35	10.14)	0.40	(0.29	0.51)	
Region																	0.452
Asia	76	19	25.0	79	58	73.4	<.001	2.94	(1.95	4.43)	8.29	(4.03	17.03)	0.48	(0.35	0.62)	
Europe	147	27	18.4	154	99	64.3	<.001	3.50	(2.44	5.02)	8.00	(4.70	13.62)	0.46	(0.36	0.56)	
Canada and United States	69	29	42.0	67	50	74.6	<.001	1.78	(1.30	2.42)	4.06	(1.96	8.41)	0.33	(0.17	0.48)	
Rest of World	39	4	10.3	32	15	46.9	<.001	4.57	(1.68	12.41)	7.72	(2.22	26.84)	0.37	(0.17	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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	31	9.4	332	96	28.9	<.001	3.09	(2.12	4.49)	3.94	(2.54	6.11)	0.20	(0.14	0.25)	
Gender																	0.502
Male	177	13	7.3	179	38	21.2	<.001	2.89	(1.60	5.24)	3.40	(1.74	6.64)	0.14	(0.07	0.21)	
Female	154	18	11.7	153	58	37.9	<.001	3.24	(2.01	5.24)	4.61	(2.56	8.32)	0.26	(0.17	0.35)	
Age group																	0.583
<65 years	121	10	8.3	139	41	29.5	<.001	3.57	(1.87	6.82)	4.64	(2.21	9.76)	0.21	(0.12	0.30)	
>=65 years	210	21	10.0	193	55	28.5	<.001	2.85	(1.79	4.53)	3.59	(2.07	6.21)	0.18	(0.11	0.26)	
Baseline FVC % predicted																	0.752
<=70%	193	20	10.4	196	59	30.1	<.001	2.90	(1.82	4.63)	3.73	(2.14	6.49)	0.20	(0.12	0.27)	
>70%	138	11	8.0	136	37	27.2	<.001	3.41	(1.82	6.41)	4.31	(2.09	8.89)	0.19	(0.10	0.28)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.102
Hypersensitivity pneumonitis	89	13	14.6	84	24	28.6	0.025	1.96	(1.07	3.58)	2.34	(1.10	4.98)	0.14	(0.02	0.26)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	16	25.0	<.001	15.25	(2.09	>99.99)	20.00	(2.56	>99.99)	0.23	(0.12	0.34)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	3	6.0	64	25	39.1	<.001	6.51	(2.08	20.34)	10.04	(2.82	35.78)	0.33	(0.19	0.47)	
Autoimmune ILDs	88	10	11.4	82	22	26.8	0.010	2.36	(1.19	4.68)	2.86	(1.26	6.49)	0.15	(0.04	0.27)	
Other ILDs	43	4	9.3	38	9	23.7	0.078	2.55	(0.85	7.60)	3.03	(0.85	10.80)	0.14	(-0.02	0.30)	
Baseline bodyweight																	0.202
<=65 kg	89	7	7.9	91	32	35.2	<.001	4.47	(2.08	9.60)	6.35	(2.63	15.37)	0.27	(0.16	0.39)	
>65 kg	242	24	9.9	241	64	26.6	<.001	2.68	(1.74	4.13)	3.28	(1.97	5.47)	0.17	(0.10	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.959
Yes	21	3	14.3	18	7	38.9	0.079	2.72	(0.82	9.01)	3.82	(0.81	17.93)	0.25	(-0.02	0.52)	
No	310	28	9.0	314	89	28.3	<.001	3.14	(2.11	4.66)	3.98	(2.52	6.31)	0.19	(0.13	0.25)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.905
Yes	28	4	14.3	21	8	38.1	0.055	2.67	(0.93	7.69)	3.69	(0.93	14.63)	0.24	(-0.01	0.48)	
No	303	27	8.9	311	88	28.3	<.001	3.18	(2.13	4.74)	4.03	(2.53	6.43)	0.19	(0.13	0.25)	
Methotrexate use at baseline																	0.376
Yes	13	2	15.4	6	4	66.7	0.025	4.33	(1.07	17.48)	11.00	(1.14	>99.99)	0.51	(0.09	0.94)	
No	318	29	9.1	326	92	28.2	<.001	3.09	(2.10	4.56)	3.92	(2.49	6.15)	0.19	(0.13	0.25)	
HRCT pattern																	0.474
UIP-like pattern only	206	16	7.8	206	57	27.7	<.001	3.56	(2.12	5.99)	4.54	(2.51	8.23)	0.20	(0.13	0.27)	
Other fibrotic patterns	125	15	12.0	126	39	31.0	<.001	2.58	(1.50	4.43)	3.29	(1.70	6.35)	0.19	(0.09	0.29)	
Region																	0.064
Asia	76	2	2.6	79	27	34.2	<.001	12.99	(3.20	52.74)	19.21	(4.38	84.35)	0.32	(0.20	0.43)	
Europe	147	12	8.2	154	37	24.0	<.001	2.94	(1.60	5.42)	3.56	(1.77	7.14)	0.16	(0.08	0.24)	
Canada and United States	69	16	23.2	67	28	41.8	0.020	1.80	(1.08	3.01)	2.38	(1.13	4.99)	0.19	(0.03	0.34)	
Rest of World	39	1	2.6	32	4	12.5	0.103	4.88	(0.57	41.47)	5.43	(0.58	51.25)	0.10	(-0.03	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	17	5.1	332	61	18.4	<.001	3.58	(2.14	5.99)	4.16	(2.37	7.29)	0.13	(0.08	0.18)	
Gender																	0.090
Male	177	8	4.5	179	18	10.1	0.045	2.22	(0.99	4.98)	2.36	(1.00	5.58)	0.06	(0.00	0.11)	
Female	154	9	5.8	153	43	28.1	<.001	4.81	(2.43	9.52)	6.30	(2.95	13.47)	0.22	(0.14	0.30)	
Age group																	0.835
<65 years	121	5	4.1	139	23	16.5	0.001	4.00	(1.57	10.21)	4.60	(1.69	12.51)	0.12	(0.05	0.20)	
>=65 years	210	12	5.7	193	38	19.7	<.001	3.45	(1.86	6.40)	4.05	(2.04	8.00)	0.14	(0.08	0.20)	
Baseline FVC % predicted																	0.398
<=70%	193	10	5.2	196	42	21.4	<.001	4.14	(2.14	8.00)	4.99	(2.42	10.28)	0.16	(0.10	0.23)	
>70%	138	7	5.1	136	19	14.0	0.012	2.75	(1.20	6.34)	3.04	(1.23	7.49)	0.09	(0.02	0.16)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.339
Hypersensitivity pneumonitis	89	7	7.9	84	21	25.0	0.002	3.18	(1.43	7.09)	3.90	(1.56	9.76)	0.17	(0.06	0.28)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	11	17.2	0.011	5.24	(1.21	22.69)	6.12	(1.30	28.89)	0.14	(0.04	0.24)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	0	0.0	64	12	18.8	0.001							0.19	(0.09	0.28)	
Autoimmune ILDs	88	6	6.8	82	14	17.1	0.038	2.50	(1.01	6.21)	2.81	(1.03	7.72)	0.10	(0.01	0.20)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	3	7.9	0.545	1.70	(0.30	9.62)	1.76	(0.28	11.12)	0.03	(-0.07	0.14)	
Baseline bodyweight																	0.361
<=65 kg	89	4	4.5	91	21	23.1	<.001	5.13	(1.84	14.36)	6.38	(2.09	19.44)	0.19	(0.09	0.28)	
>65 kg	242	13	5.4	241	40	16.6	<.001	3.09	(1.70	5.63)	3.51	(1.82	6.74)	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.352
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	0.15)	
No	310	16	5.2	314	60	19.1	<.001	3.70	(2.18	6.28)	4.34	(2.44	7.72)	0.14	(0.09	0.19)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.412
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	16	5.3	311	60	19.3	<.001	3.65	(2.15	6.20)	4.29	(2.41	7.63)	0.14	(0.09	0.19)	
Methotrexate use at baseline																	0.169
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	16	5.0	326	61	18.7	<.001	3.72	(2.19	6.31)	4.34	(2.45	7.72)	0.14	(0.09	0.19)	
HRCT pattern																	0.105
UIP-like pattern only	206	13	6.3	206	34	16.5	0.001	2.62	(1.42	4.81)	2.93	(1.50	5.74)	0.10	(0.04	0.16)	
Other fibrotic patterns	125	4	3.2	126	27	21.4	<.001	6.70	(2.41	18.58)	8.25	(2.79	24.37)	0.18	(0.10	0.26)	
Region																	0.195
Asia	76	1	1.3	79	12	15.2	0.002	11.54	(1.54	86.64)	13.43	(1.70	>99.99)	0.14	(0.06	0.22)	
Europe	147	8	5.4	154	26	16.9	0.002	3.10	(1.45	6.63)	3.53	(1.54	8.08)	0.11	(0.04	0.18)	
Canada and United States	69	8	11.6	67	17	25.4	0.038	2.19	(1.01	4.73)	2.59	(1.03	6.50)	0.14	(0.01	0.27)	
Rest of World	39	0	0.0	32	6	18.8	0.005							0.19	(0.05	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Hepatic function abnormal

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	3	0.9	332	19	5.7	<.001	6.31	(1.89	21.13)	6.64	(1.94	22.65)	0.05	(0.02	0.08)	
Gender																	0.638
Male	177	2	1.1	179	10	5.6	0.020	4.94	(1.10	22.24)	5.18	(1.12	23.98)	0.04	(0.01	0.08)	
Female	154	1	0.6	153	9	5.9	0.010	9.06	(1.16	70.64)	9.56	(1.20	76.43)	0.05	(0.01	0.09)	
Age group																	0.907
<65 years	121	1	0.8	139	8	5.8	0.030	6.96	(0.88	54.89)	7.33	(0.90	59.46)	0.05	(0.01	0.09)	
>=65 years	210	2	1.0	193	11	5.7	0.007	5.98	(1.34	26.66)	6.29	(1.38	28.73)	0.05	(0.01	0.08)	
Baseline FVC % predicted																	0.338
<=70%	193	1	0.5	196	12	6.1	0.002	11.82	(1.55	90.00)	12.52	(1.61	97.27)	0.06	(0.02	0.09)	
>70%	138	2	1.4	136	7	5.1	0.086	3.55	(0.75	16.79)	3.69	(0.75	18.09)	0.04	(-0.01	0.08)	
Baseline bodyweight																	0.142
<=65 kg	89	1	1.1	91	14	15.4	<.001	13.69	(1.84	>99.99)	16.00	(2.06	>99.99)	0.14	(0.07	0.22)	
>65 kg	242	2	0.8	241	5	2.1	0.251	2.51	(0.49	12.81)	2.54	(0.49	13.23)	0.01	(-0.01	0.03)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	3	1.0	314	19	6.1	<.001	6.25	(1.87	20.92)	6.59	(1.93	22.51)	0.05	(0.02	0.08)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.023
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	2	0.7	311	19	6.1	<.001	9.26	(2.17	39.39)	9.79	(2.26	42.42)	0.05	(0.03	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Hepatic function abnormal

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	3	0.9	326	19	5.8	<.001	6.18	(1.85	20.67)	6.50	(1.90	22.18)	0.05	(0.02	0.08)	
HRCT pattern																	0.158
UIP-like pattern only	206	3	1.5	206	11	5.3	0.030	3.67	(1.04	12.95)	3.82	(1.05	13.89)	0.04	(0.00	0.07)	
Other fibrotic patterns	125	0	0.0	126	8	6.3	0.004							0.06	(0.02	0.11)	
Region																	0.081
Asia	76	2	2.6	79	18	22.8	<.001	8.66	(2.08	36.05)	10.92	(2.44	48.92)	0.20	(0.10	0.30)	
Europe	147	1	0.7	154	1	0.6	0.974	0.95	(0.06	15.12)	0.95	(0.06	15.40)	-0.00	(-0.02	0.02)	
Canada and United States	69	0	0.0	67	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	12	3.6	332	43	13.0	<.001	3.57	(1.92	6.65)	3.96	(2.05	7.65)	0.09	(0.05	0.13)	
Gender																	0.193
Male	177	5	2.8	179	11	6.1	0.131	2.18	(0.77	6.13)	2.25	(0.77	6.62)	0.03	(-0.01	0.08)	
Female	154	7	4.5	153	32	20.9	<.001	4.60	(2.10	10.10)	5.55	(2.37	13.03)	0.16	(0.09	0.24)	
Age group																	0.377
<65 years	121	7	5.8	139	21	15.1	0.016	2.61	(1.15	5.93)	2.90	(1.19	7.08)	0.09	(0.02	0.17)	
>=65 years	210	5	2.4	193	22	11.4	<.001	4.79	(1.85	12.39)	5.27	(1.96	14.22)	0.09	(0.04	0.14)	
Baseline FVC % predicted																	0.916
<=70%	193	8	4.1	196	28	14.3	<.001	3.45	(1.61	7.37)	3.85	(1.71	8.69)	0.10	(0.04	0.16)	
>70%	138	4	2.9	136	15	11.0	0.008	3.81	(1.30	11.17)	4.15	(1.34	12.86)	0.08	(0.02	0.14)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.657
Hypersensitivity pneumonitis	89	4	4.5	84	11	13.1	0.045	2.91	(0.97	8.80)	3.20	(0.98	10.49)	0.09	(0.00	0.17)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	8	12.5	0.057	3.81	(0.84	17.25)	4.21	(0.86	20.71)	0.09	(-0.00	0.18)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	8	12.5	0.039	6.25	(0.81	48.34)	7.00	(0.85	57.96)	0.11	(0.02	0.19)	
Autoimmune ILDs	88	3	3.4	82	14	17.1	0.003	5.01	(1.49	16.80)	5.83	(1.61	21.13)	0.14	(0.05	0.23)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	2	5.3	0.899	1.13	(0.17	7.65)	1.14	(0.15	8.50)	0.01	(-0.09	0.10)	
Baseline bodyweight																	0.251
<=65 kg	89	3	3.4	91	18	19.8	<.001	5.87	(1.79	19.23)	7.07	(2.00	24.95)	0.16	(0.07	0.25)	
>65 kg	242	9	3.7	241	25	10.4	0.004	2.79	(1.33	5.85)	3.00	(1.37	6.56)	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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.995
Yes	21	1	4.8	18	3	16.7	0.222	3.50	(0.40	30.77)	4.00	(0.38	42.37)	0.12	(-0.08	0.31)	
No	310	11	3.5	314	40	12.7	<.001	3.59	(1.88	6.87)	3.97	(2.00	7.89)	0.09	(0.05	0.13)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.670
Yes	28	1	3.6	21	4	19.0	0.077	5.33	(0.64	44.30)	6.35	(0.65	61.73)	0.15	(-0.03	0.34)	
No	303	11	3.6	311	39	12.5	<.001	3.45	(1.80	6.62)	3.81	(1.91	7.58)	0.09	(0.05	0.13)	
Methotrexate use at baseline																	0.176
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	11	3.5	326	43	13.2	<.001	3.81	(2.00	7.26)	4.24	(2.14	8.38)	0.10	(0.06	0.14)	
HRCT pattern																	0.044
UIP-like pattern only	206	4	1.9	206	28	13.6	<.001	7.00	(2.50	19.60)	7.94	(2.73	23.09)	0.12	(0.07	0.17)	
Other fibrotic patterns	125	8	6.4	126	15	11.9	0.131	1.86	(0.82	4.23)	1.98	(0.81	4.84)	0.06	(-0.02	0.13)	
Region																	0.210
Asia	76	3	3.9	79	17	21.5	0.001	5.45	(1.66	17.85)	6.67	(1.87	23.83)	0.18	(0.08	0.28)	
Europe	147	4	2.7	154	13	8.4	0.032	3.10	(1.04	9.30)	3.30	(1.05	10.35)	0.06	(0.01	0.11)	
Canada and United States	69	5	7.2	67	8	11.9	0.352	1.65	(0.57	4.78)	1.74	(0.54	5.60)	0.05	(-0.05	0.15)	
Rest of World	39	0	0.0	32	5	15.6	0.010							0.16	(0.03	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	12	3.6	332	38	11.4	<.001	3.16	(1.68	5.93)	3.44	(1.76	6.70)	0.08	(0.04	0.12)	
Gender																	0.189
Male	177	6	3.4	179	12	6.7	0.154	1.98	(0.76	5.15)	2.05	(0.75	5.58)	0.03	(-0.01	0.08)	
Female	154	6	3.9	153	26	17.0	<.001	4.36	(1.85	10.30)	5.05	(2.01	12.66)	0.13	(0.06	0.20)	
Age group																	0.183
<65 years	121	7	5.8	139	16	11.5	0.105	1.99	(0.85	4.67)	2.12	(0.84	5.34)	0.06	(-0.01	0.12)	
>=65 years	210	5	2.4	193	22	11.4	<.001	4.79	(1.85	12.39)	5.27	(1.96	14.22)	0.09	(0.04	0.14)	
Baseline FVC % predicted																	0.904
<=70%	193	8	4.1	196	26	13.3	0.001	3.20	(1.49	6.89)	3.54	(1.56	8.02)	0.09	(0.04	0.15)	
>70%	138	4	2.9	136	12	8.8	0.037	3.04	(1.01	9.20)	3.24	(1.02	10.32)	0.06	(0.00	0.11)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.453
Hypersensitivity pneumonitis	89	3	3.4	84	11	13.1	0.019	3.88	(1.12	13.44)	4.32	(1.16	16.08)	0.10	(0.02	0.18)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	8	12.5	0.019	7.63	(0.98	59.17)	8.57	(1.04	70.74)	0.11	(0.02	0.20)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	2	4.0	64	7	10.9	0.173	2.73	(0.59	12.59)	2.95	(0.58	14.86)	0.07	(-0.02	0.16)	
Autoimmune ILDs	88	4	4.5	82	11	13.4	0.042	2.95	(0.98	8.90)	3.25	(0.99	10.66)	0.09	(0.00	0.17)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	1	2.6	0.631	0.57	(0.05	5.99)	0.55	(0.05	6.36)	-0.02	(-0.10	0.06)	
Baseline bodyweight																	0.258
<=65 kg	89	3	3.4	91	16	17.6	0.002	5.22	(1.57	17.28)	6.12	(1.72	21.81)	0.14	(0.06	0.23)	
>65 kg	242	9	3.7	241	22	9.1	0.015	2.45	(1.15	5.22)	2.60	(1.17	5.77)	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.795
Yes	21	1	4.8	18	2	11.1	0.458	2.33	(0.23	23.66)	2.50	(0.21	30.12)	0.06	(-0.11	0.23)	
No	310	11	3.5	314	36	11.5	<.001	3.23	(1.68	6.23)	3.52	(1.76	7.05)	0.08	(0.04	0.12)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.878
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	11	3.6	311	36	11.6	<.001	3.19	(1.65	6.15)	3.48	(1.73	6.96)	0.08	(0.04	0.12)	
Methotrexate use at baseline																	0.205
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	11	3.5	326	38	11.7	<.001	3.37	(1.75	6.47)	3.68	(1.85	7.34)	0.08	(0.04	0.12)	
HRCT pattern																	0.327
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	22	10.7	<.001	4.40	(1.70	11.40)	4.81	(1.78	12.95)	0.08	(0.04	0.13)	
Other fibrotic patterns	125	7	5.6	126	16	12.7	0.051	2.27	(0.97	5.32)	2.45	(0.97	6.19)	0.07	(0.00	0.14)	
Region																	0.110
Asia	76	2	2.6	79	16	20.3	<.001	7.70	(1.83	32.35)	9.40	(2.08	42.45)	0.18	(0.08	0.27)	
Europe	147	5	3.4	154	11	7.1	0.148	2.10	(0.75	5.90)	2.18	(0.74	6.45)	0.04	(-0.01	0.09)	
Canada and United States	69	5	7.2	67	7	10.4	0.510	1.44	(0.48	4.32)	1.49	(0.45	4.96)	0.03	(-0.06	0.13)	
Rest of World	39	0	0.0	32	4	12.5	0.023							0.13	(0.01	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	7	2.1	332	19	5.7	0.017	2.71	(1.15	6.35)	2.81	(1.16	6.78)	0.04	(0.01	0.07)	
Gender																	0.325
Male	177	4	2.3	179	7	3.9	0.368	1.73	(0.52	5.81)	1.76	(0.51	6.12)	0.02	(-0.02	0.05)	
Female	154	3	1.9	153	12	7.8	0.017	4.03	(1.16	13.99)	4.28	(1.18	15.50)	0.06	(0.01	0.11)	
Age group																	0.383
<65 years	121	2	1.7	139	10	7.2	0.034	4.35	(0.97	19.48)	4.61	(0.99	21.48)	0.06	(0.01	0.10)	
>=65 years	210	5	2.4	193	9	4.7	0.211	1.96	(0.67	5.74)	2.01	(0.66	6.09)	0.02	(-0.01	0.06)	
Baseline FVC % predicted																	0.602
<=70%	193	4	2.1	196	13	6.6	0.028	3.20	(1.06	9.64)	3.36	(1.07	10.48)	0.05	(0.01	0.09)	
>70%	138	3	2.2	136	6	4.4	0.299	2.03	(0.52	7.95)	2.08	(0.51	8.48)	0.02	(-0.02	0.06)	
Baseline bodyweight																	0.182
<=65 kg	89	1	1.1	91	8	8.8	0.018	7.82	(1.00	61.28)	8.48	(1.04	69.29)	0.08	(0.01	0.14)	
>65 kg	242	6	2.5	241	11	4.6	0.214	1.84	(0.69	4.90)	1.88	(0.68	5.17)	0.02	(-0.01	0.05)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.114
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	6	1.9	314	19	6.1	0.009	3.13	(1.27	7.72)	3.26	(1.29	8.28)	0.04	(0.01	0.07)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.140
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	6	2.0	311	19	6.1	0.010	3.09	(1.25	7.62)	3.22	(1.27	8.18)	0.04	(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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Methotrexate use at baseline																	0.239
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	6	1.9	326	19	5.8	0.010	3.09	(1.25	7.63)	3.22	(1.27	8.17)	0.04	(0.01	0.07)	
HRCT pattern																	0.382
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	10	4.9	0.188	2.00	(0.70	5.75)	2.05	(0.69	6.11)	0.02	(-0.01	0.06)	
Other fibrotic patterns	125	2	1.6	126	9	7.1	0.032	4.46	(0.98	20.25)	4.73	(1.00	22.35)	0.06	(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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	11	3.3	332	41	12.3	<.001	3.72	(1.94	7.10)	4.10	(2.07	8.12)	0.09	(0.05	0.13)	
Gender																	0.536
Male	177	5	2.8	179	23	12.8	<.001	4.55	(1.77	11.70)	5.07	(1.88	13.66)	0.10	(0.05	0.16)	
Female	154	6	3.9	153	18	11.8	0.010	3.02	(1.23	7.40)	3.29	(1.27	8.53)	0.08	(0.02	0.14)	
Age group																	0.316
<65 years	121	2	1.7	139	16	11.5	0.002	6.96	(1.63	29.68)	7.74	(1.74	34.39)	0.10	(0.04	0.16)	
>=65 years	210	9	4.3	193	25	13.0	0.002	3.02	(1.45	6.31)	3.32	(1.51	7.32)	0.09	(0.03	0.14)	
Baseline FVC % predicted																	0.076
<=70%	193	9	4.7	196	22	11.2	0.017	2.41	(1.14	5.09)	2.58	(1.16	5.77)	0.07	(0.01	0.12)	
>70%	138	2	1.4	136	19	14.0	<.001	9.64	(2.29	40.59)	11.04	(2.52	48.41)	0.13	(0.06	0.19)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.368
Hypersensitivity pneumonitis	89	4	4.5	84	9	10.7	0.121	2.38	(0.76	7.45)	2.55	(0.75	8.62)	0.06	(-0.02	0.14)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	7	10.9	0.034	6.67	(0.85	52.65)	7.37	(0.88	61.78)	0.09	(0.01	0.18)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	5	10.0	64	12	18.8	0.193	1.88	(0.71	4.97)	2.08	(0.68	6.35)	0.09	(-0.04	0.21)	
Autoimmune ILDs	88	1	1.1	82	10	12.2	0.003	10.73	(1.40	82.00)	12.08	(1.51	96.64)	0.11	(0.04	0.18)	
Other ILDs	43	0	0.0	38	3	7.9	0.060							0.08	(-0.01	0.16)	
Baseline bodyweight																	0.494
<=65 kg	89	5	5.6	91	14	15.4	0.033	2.74	(1.03	7.28)	3.05	(1.05	8.88)	0.10	(0.01	0.19)	
>65 kg	242	6	2.5	241	27	11.2	<.001	4.52	(1.90	10.75)	4.96	(2.01	12.25)	0.09	(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 (i) Last drug intake +28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.416
Yes	21	0	0.0	18	2	11.1	0.117							0.11	(-0.03	0.26)	
No	310	11	3.5	314	39	12.4	<.001	3.50	(1.83	6.71)	3.85	(1.94	7.68)	0.09	(0.05	0.13)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.387
Yes	28	0	0.0	21	2	9.5	0.095							0.10	(-0.03	0.22)	
No	303	11	3.6	311	39	12.5	<.001	3.45	(1.80	6.62)	3.81	(1.91	7.58)	0.09	(0.05	0.13)	
Methotrexate use at baseline																	0.428
Yes	13	0	0.0	6	1	16.7	0.130							0.17	(-0.13	0.46)	
No	318	11	3.5	326	40	12.3	<.001	3.55	(1.85	6.79)	3.90	(1.96	7.75)	0.09	(0.05	0.13)	
HRCT pattern																	0.202
UIP-like pattern only	206	6	2.9	206	30	14.6	<.001	5.00	(2.13	11.76)	5.68	(2.31	13.97)	0.12	(0.06	0.17)	
Other fibrotic patterns	125	5	4.0	126	11	8.7	0.125	2.18	(0.78	6.10)	2.30	(0.77	6.81)	0.05	(-0.01	0.11)	
Region																	0.138
Asia	76	6	7.9	79	15	19.0	0.044	2.41	(0.98	5.87)	2.73	(1.00	7.47)	0.11	(0.01	0.22)	
Europe	147	2	1.4	154	21	13.6	<.001	10.02	(2.39	41.99)	11.45	(2.63	49.76)	0.12	(0.07	0.18)	
Canada and United States	69	3	4.3	67	5	7.5	0.440	1.72	(0.43	6.90)	1.77	(0.41	7.74)	0.03	(-0.05	0.11)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	17	5.1	332	48	14.5	<.001	2.82	(1.65	4.79)	3.12	(1.75	5.55)	0.09	(0.05	0.14)	
Gender																	0.339
Male	177	11	6.2	179	25	14.0	0.015	2.25	(1.14	4.43)	2.45	(1.17	5.15)	0.08	(0.02	0.14)	
Female	154	6	3.9	153	23	15.0	<.001	3.86	(1.62	9.21)	4.36	(1.72	11.05)	0.11	(0.05	0.18)	
Age group																	0.010
<65 years	121	1	0.8	139	21	15.1	<.001	18.28	(2.50	>99.99)	21.36	(2.83	>99.99)	0.14	(0.08	0.20)	
>=65 years	210	16	7.6	193	27	14.0	0.039	1.84	(1.02	3.30)	1.97	(1.03	3.79)	0.06	(0.00	0.12)	
Baseline FVC % predicted																	0.996
<=70%	193	9	4.7	196	26	13.3	0.003	2.84	(1.37	5.91)	3.13	(1.42	6.86)	0.09	(0.03	0.14)	
>70%	138	8	5.8	136	22	16.2	0.006	2.79	(1.29	6.05)	3.14	(1.34	7.32)	0.10	(0.03	0.18)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.022
Hypersensitivity pneumonitis	89	9	10.1	84	8	9.5	0.897	0.94	(0.38	2.33)	0.94	(0.34	2.55)	-0.01	(-0.09	0.08)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	3	4.9	64	8	12.5	0.135	2.54	(0.71	9.14)	2.76	(0.70	10.94)	0.08	(-0.02	0.17)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	11	17.2	0.009	8.59	(1.15	64.36)	10.17	(1.27	81.70)	0.15	(0.05	0.25)	
Autoimmune ILDs	88	1	1.1	82	15	18.3	<.001	16.10	(2.17	>99.99)	19.48	(2.51	>99.99)	0.17	(0.09	0.26)	
Other ILDs	43	3	7.0	38	6	15.8	0.208	2.26	(0.61	8.43)	2.50	(0.58	10.78)	0.09	(-0.05	0.23)	
Baseline bodyweight																	0.691
<=65 kg	89	7	7.9	91	17	18.7	0.033	2.38	(1.04	5.45)	2.69	(1.06	6.85)	0.11	(0.01	0.21)	
>65 kg	242	10	4.1	241	31	12.9	<.001	3.11	(1.56	6.21)	3.42	(1.64	7.16)	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.481
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	0.15)	
No	310	16	5.2	314	47	15.0	<.001	2.90	(1.68	5.00)	3.23	(1.79	5.84)	0.10	(0.05	0.14)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.944
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	16	5.3	311	46	14.8	<.001	2.80	(1.62	4.84)	3.11	(1.72	5.63)	0.10	(0.05	0.14)	
Methotrexate use at baseline																	0.855
Yes	13	1	7.7	6	1	16.7	0.554	2.17	(0.16	29.10)	2.40	(0.12	46.39)	0.09	(-0.24	0.42)	
No	318	16	5.0	326	47	14.4	<.001	2.87	(1.66	4.95)	3.18	(1.76	5.74)	0.09	(0.05	0.14)	
HRCT pattern																	0.379
UIP-like pattern only	206	13	6.3	206	31	15.0	0.004	2.38	(1.29	4.42)	2.63	(1.33	5.19)	0.09	(0.03	0.15)	
Other fibrotic patterns	125	4	3.2	126	17	13.5	0.003	4.22	(1.46	12.18)	4.72	(1.54	14.45)	0.10	(0.04	0.17)	
Region																	0.576
Asia	76	7	9.2	79	16	20.3	0.053	2.20	(0.96	5.05)	2.50	(0.97	6.48)	0.11	(0.00	0.22)	
Europe	147	4	2.7	154	19	12.3	0.002	4.53	(1.58	13.01)	5.03	(1.67	15.17)	0.10	(0.04	0.15)	
Canada and United States	69	6	8.7	67	13	19.4	0.072	2.23	(0.90	5.53)	2.53	(0.90	7.10)	0.11	(-0.01	0.22)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Acute respiratory failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	2	0.6	332	10	3.0	0.020	4.98	(1.10	22.58)	5.11	(1.11	23.50)	0.02	(0.00	0.04)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	2	0.6	314	10	3.2	0.021	4.94	(1.09	22.35)	5.07	(1.10	23.31)	0.03	(0.00	0.05)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.038
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	1	0.3	311	10	3.2	0.007	9.74	(1.25	75.65)	10.03	(1.28	78.86)	0.03	(0.01	0.05)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	2	0.6	326	10	3.1	0.022	4.88	(1.08	22.08)	5.00	(1.09	23.00)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	39	11.8	332	16	4.8	0.001	0.41	(0.23	0.72)	0.38	(0.21	0.69)	-0.07	(-0.11	-0.03)	
Gender																	0.194
Male	177	24	13.6	179	7	3.9	0.001	0.29	(0.13	0.65)	0.26	(0.11	0.62)	-0.10	(-0.15	-0.04)	
Female	154	15	9.7	153	9	5.9	0.208	0.60	(0.27	1.34)	0.58	(0.25	1.37)	-0.04	(-0.10	0.02)	
Age group																	0.111
<65 years	121	14	11.6	139	3	2.2	0.002	0.19	(0.05	0.63)	0.17	(0.05	0.60)	-0.09	(-0.16	-0.03)	
>=65 years	210	25	11.9	193	13	6.7	0.076	0.57	(0.30	1.07)	0.53	(0.27	1.08)	-0.05	(-0.11	0.00)	
Baseline FVC % predicted																	0.366
<=70%	193	24	12.4	196	12	6.1	0.032	0.49	(0.25	0.96)	0.46	(0.22	0.95)	-0.06	(-0.12	-0.01)	
>70%	138	15	10.9	136	4	2.9	0.010	0.27	(0.09	0.79)	0.25	(0.08	0.77)	-0.08	(-0.14	-0.02)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.674
Hypersensitivity pneumonitis	89	10	11.2	84	3	3.6	0.056	0.32	(0.09	1.12)	0.29	(0.08	1.10)	-0.08	(-0.15	0.00)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	9	14.8	64	5	7.8	0.219	0.53	(0.19	1.49)	0.49	(0.15	1.55)	-0.07	(-0.18	0.04)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	8	16.0	64	5	7.8	0.172	0.49	(0.17	1.40)	0.44	(0.14	1.46)	-0.08	(-0.20	0.04)	
Autoimmune ILDs	88	7	8.0	82	3	3.7	0.234	0.46	(0.12	1.72)	0.44	(0.11	1.76)	-0.04	(-0.11	0.03)	
Other ILDs	43	5	11.6	38	0	0.0	0.030	0.00			<0.01			-0.12	(-0.21	-0.02)	
Baseline bodyweight																	0.781
<=65 kg	89	17	19.1	91	8	8.8	0.046	0.46	(0.21	1.01)	0.41	(0.17	1.00)	-0.10	(-0.20	-0.00)	
>65 kg	242	22	9.1	241	8	3.3	0.009	0.37	(0.17	0.80)	0.34	(0.15	0.79)	-0.06	(-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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.10 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 Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.393
Yes	21	2	9.5	18	0	0.0	0.179	0.00			<0.01			-0.10	(-0.22	0.03)	
No	310	37	11.9	314	16	5.1	0.002	0.43	(0.24	0.75)	0.40	(0.22	0.73)	-0.07	(-0.11	-0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.432
Yes	28	2	7.1	21	0	0.0	0.211	0.00			<0.01			-0.07	(-0.17	0.02)	
No	303	37	12.2	311	16	5.1	0.002	0.42	(0.24	0.74)	0.39	(0.21	0.72)	-0.07	(-0.11	-0.03)	
Methotrexate use at baseline																	0.517
Yes	13	2	15.4	6	0	0.0	0.310	0.00			<0.01			-0.15	(-0.35	0.04)	
No	318	37	11.6	326	16	4.9	0.002	0.42	(0.24	0.74)	0.39	(0.21	0.72)	-0.07	(-0.11	-0.02)	
HRCT pattern																	0.834
UIP-like pattern only	206	28	13.6	206	12	5.8	0.008	0.43	(0.22	0.82)	0.39	(0.19	0.80)	-0.08	(-0.13	-0.02)	
Other fibrotic patterns	125	11	8.8	126	4	3.2	0.060	0.36	(0.12	1.10)	0.34	(0.11	1.10)	-0.06	(-0.11	0.00)	
Region																	0.792
Asia	76	20	26.3	79	9	11.4	0.017	0.43	(0.21	0.89)	0.36	(0.15	0.85)	-0.15	(-0.27	-0.03)	
Europe	147	9	6.1	154	4	2.6	0.133	0.42	(0.13	1.35)	0.41	(0.12	1.36)	-0.04	(-0.08	0.01)	
Canada and United States	69	7	10.1	67	3	4.5	0.206	0.44	(0.12	1.64)	0.42	(0.10	1.68)	-0.06	(-0.14	0.03)	
Rest of World	39	3	7.7	32	0	0.0	0.109	0.00			<0.01			-0.08	(-0.16	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.11 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by subgroup, by treatment, primary SOC and preferred term and - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Acute respiratory failure

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	2	0.6	332	10	3.0	0.020	4.98	(1.10	22.58)	5.11	(1.11	23.50)	0.02	(0.00	0.04)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	2	0.6	314	10	3.2	0.021	4.94	(1.09	22.35)	5.07	(1.10	23.31)	0.03	(0.00	0.05)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.038
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	1	0.3	311	10	3.2	0.007	9.74	(1.25	75.65)	10.03	(1.28	78.86)	0.03	(0.01	0.05)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	318	2	0.6	326	10	3.1	0.022	4.88	(1.08	22.08)	5.00	(1.09	23.00)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.11 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by subgroup, by treatment, primary SOC and preferred term and - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	31	9.4	332	11	3.3	0.001	0.35	(0.18	0.69)	0.33	(0.16	0.67)	-0.06	(-0.10	-0.02)	
Gender																	0.330
Male	177	19	10.7	179	5	2.8	0.003	0.26	(0.10	0.68)	0.24	(0.09	0.66)	-0.08	(-0.13	-0.03)	
Female	154	12	7.8	153	6	3.9	0.149	0.50	(0.19	1.31)	0.48	(0.18	1.32)	-0.04	(-0.09	0.01)	
Age group																	0.119
<65 years	121	9	7.4	139	1	0.7	0.005	0.10	(0.01	0.75)	0.09	(0.01	0.72)	-0.07	(-0.12	-0.02)	
>=65 years	210	22	10.5	193	10	5.2	0.050	0.49	(0.24	1.02)	0.47	(0.22	1.01)	-0.05	(-0.10	-0.00)	
Baseline FVC % predicted																	0.309
<=70%	193	20	10.4	196	9	4.6	0.030	0.44	(0.21	0.95)	0.42	(0.18	0.94)	-0.06	(-0.11	-0.01)	
>70%	138	11	8.0	136	2	1.5	0.011	0.18	(0.04	0.82)	0.17	(0.04	0.79)	-0.07	(-0.11	-0.02)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.796
Hypersensitivity pneumonitis	89	7	7.9	84	2	2.4	0.105	0.30	(0.06	1.42)	0.29	(0.06	1.42)	-0.05	(-0.12	0.01)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	7	11.5	64	3	4.7	0.162	0.41	(0.11	1.51)	0.38	(0.09	1.54)	-0.07	(-0.16	0.03)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	8	16.0	64	5	7.8	0.172	0.49	(0.17	1.40)	0.44	(0.14	1.46)	-0.08	(-0.20	0.04)	
Autoimmune ILDs	88	6	6.8	82	1	1.2	0.066	0.18	(0.02	1.45)	0.17	(0.02	1.43)	-0.06	(-0.11	0.00)	
Other ILDs	43	3	7.0	38	0	0.0	0.097	0.00			<0.01			-0.07	(-0.15	0.01)	
Baseline bodyweight																	0.753
<=65 kg	89	15	16.9	91	5	5.5	0.015	0.33	(0.12	0.86)	0.29	(0.10	0.83)	-0.11	(-0.20	-0.02)	
>65 kg	242	16	6.6	241	6	2.5	0.030	0.38	(0.15	0.95)	0.36	(0.14	0.94)	-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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 57.1.1.11 Proportion of patients with serious adverse events occurring in at least 10 patients in either treatment arm on PT level over 52 weeks by subgroup, by treatment, primary SOC and preferred term and - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.583
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	30	9.7	314	11	3.5	0.002	0.36	(0.18	0.71)	0.34	(0.17	0.69)	-0.06	(-0.10	-0.02)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.612
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	30	9.9	311	11	3.5	0.002	0.36	(0.18	0.70)	0.33	(0.16	0.68)	-0.06	(-0.10	-0.02)	
Methotrexate use at baseline																	0.683
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	30	9.4	326	11	3.4	0.002	0.36	(0.18	0.70)	0.34	(0.16	0.68)	-0.06	(-0.10	-0.02)	
HRCT pattern																	0.629
UIP-like pattern only	206	23	11.2	206	9	4.4	0.010	0.39	(0.19	0.83)	0.36	(0.16	0.81)	-0.07	(-0.12	-0.02)	
Other fibrotic patterns	125	8	6.4	126	2	1.6	0.051	0.25	(0.05	1.14)	0.24	(0.05	1.13)	-0.05	(-0.10	0.00)	
Region																	0.684
Asia	76	20	26.3	79	6	7.6	0.002	0.29	(0.12	0.68)	0.23	(0.09	0.61)	-0.19	(-0.30	-0.07)	
Europe	147	7	4.8	154	3	1.9	0.173	0.41	(0.11	1.55)	0.40	(0.10	1.57)	-0.03	(-0.07	0.01)	
Canada and United States	69	3	4.3	67	2	3.0	0.673	0.69	(0.12	3.98)	0.68	(0.11	4.18)	-0.01	(-0.08	0.05)	
Rest of World	39	1	2.6	32	0	0.0	0.362	0.00			<0.01			-0.03	(-0.08	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). (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.

csap167\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	164	49.5	332	279	84.0	<.001	1.70	(1.51	1.91)	5.36	(3.72	7.72)	0.34	(0.28	0.41)	
Gender																	0.976
Male	177	89	50.3	179	151	84.4	<.001	1.68	(1.43	1.97)	5.33	(3.24	8.79)	0.34	(0.25	0.43)	
Female	154	75	48.7	153	128	83.7	<.001	1.72	(1.44	2.05)	5.39	(3.17	9.19)	0.35	(0.25	0.45)	
Age group																	0.673
<65 years	121	52	43.0	139	114	82.0	<.001	1.91	(1.53	2.38)	6.05	(3.45	10.62)	0.39	(0.28	0.50)	
>=65 years	210	112	53.3	193	165	85.5	<.001	1.60	(1.39	1.84)	5.16	(3.18	8.36)	0.32	(0.24	0.41)	
Baseline FVC % predicted																	0.366
<=70%	193	103	53.4	196	165	84.2	<.001	1.58	(1.36	1.82)	4.65	(2.89	7.49)	0.31	(0.22	0.40)	
>70%	138	61	44.2	136	114	83.8	<.001	1.90	(1.55	2.32)	6.54	(3.71	11.53)	0.40	(0.29	0.50)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.169
Hypersensitivity pneumonitis	89	54	60.7	84	71	84.5	<.001	1.39	(1.15	1.69)	3.54	(1.71	7.33)	0.24	(0.11	0.37)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	18	29.5	64	48	75.0	<.001	2.54	(1.68	3.84)	7.17	(3.26	15.78)	0.45	(0.30	0.61)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	21	42.0	64	59	92.2	<.001	2.19	(1.57	3.06)	16.30	(5.58	47.59)	0.50	(0.35	0.65)	
Autoimmune ILDs	88	48	54.5	82	69	84.1	<.001	1.54	(1.25	1.91)	4.42	(2.14	9.14)	0.30	(0.17	0.43)	
Other ILDs	43	23	53.5	38	32	84.2	0.003	1.57	(1.15	2.15)	4.64	(1.61	13.36)	0.31	(0.12	0.50)	
Baseline bodyweight																	0.390
<=65 kg	89	47	52.8	91	81	89.0	<.001	1.69	(1.37	2.08)	7.24	(3.33	15.75)	0.36	(0.24	0.48)	
>65 kg	242	117	48.3	241	198	82.2	<.001	1.70	(1.47	1.96)	4.92	(3.25	7.45)	0.34	(0.26	0.42)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.899
Yes	21	12	57.1	18	16	88.9	0.028	1.56	(1.04	2.33)	6.00	(1.09	33.02)	0.32	(0.06	0.57)	
No	310	152	49.0	314	263	83.8	<.001	1.71	(1.51	1.93)	5.36	(3.69	7.79)	0.35	(0.28	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.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.408
Yes	28	17	60.7	21	20	95.2	0.005	1.57	(1.15	2.14)	12.94	(1.51	>99.99)	0.35	(0.14	0.55)	
No	303	147	48.5	311	259	83.3	<.001	1.72	(1.51	1.95)	5.29	(3.64	7.68)	0.35	(0.28	0.42)	
Methotrexate use at baseline																	0.568
Yes	13	10	76.9	6	6	100.0	0.200	1.30	(0.97	1.75)				0.23	(0.00	0.46)	
No	318	154	48.4	326	273	83.7	<.001	1.73	(1.53	1.96)	5.49	(3.80	7.92)	0.35	(0.29	0.42)	
HRCT pattern																	0.840
UIP-like pattern only	206	107	51.9	206	175	85.0	<.001	1.64	(1.42	1.89)	5.22	(3.27	8.35)	0.33	(0.25	0.41)	
Other fibrotic patterns	125	57	45.6	126	104	82.5	<.001	1.81	(1.47	2.23)	5.64	(3.16	10.06)	0.37	(0.26	0.48)	
Region																	0.048
Asia	76	44	57.9	79	75	94.9	<.001	1.64	(1.34	2.00)	13.64	(4.52	41.13)	0.37	(0.25	0.49)	
Europe	147	62	42.2	154	124	80.5	<.001	1.91	(1.56	2.34)	5.67	(3.38	9.49)	0.38	(0.28	0.48)	
Canada and United States	69	51	73.9	67	58	86.6	0.064	1.17	(0.99	1.39)	2.27	(0.94	5.51)	0.13	(-0.01	0.26)	
Rest of World	39	7	17.9	32	22	68.8	<.001	3.83	(1.88	7.80)	10.06	(3.32	30.45)	0.51	(0.31	0.71)	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	11	3.3	332	41	12.3	<.001	3.72	(1.94	7.10)	4.10	(2.07	8.12)	0.09	(0.05	0.13)	
Gender																	0.686
Male	177	6	3.4	179	25	14.0	<.001	4.12	(1.73	9.80)	4.63	(1.85	11.58)	0.11	(0.05	0.16)	
Female	154	5	3.2	153	16	10.5	0.012	3.22	(1.21	8.57)	3.48	(1.24	9.75)	0.07	(0.02	0.13)	
Age group																	0.251
<65 years	121	2	1.7	139	17	12.2	0.001	7.40	(1.74	31.38)	8.29	(1.87	36.67)	0.11	(0.05	0.16)	
>=65 years	210	9	4.3	193	24	12.4	0.003	2.90	(1.38	6.09)	3.17	(1.44	7.01)	0.08	(0.03	0.14)	
Baseline FVC % predicted																	0.663
<=70%	193	8	4.1	196	27	13.8	<.001	3.32	(1.55	7.13)	3.69	(1.63	8.36)	0.10	(0.04	0.15)	
>70%	138	3	2.2	136	14	10.3	0.005	4.74	(1.39	16.11)	5.16	(1.45	18.40)	0.08	(0.02	0.14)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.153
Hypersensitivity pneumonitis	89	5	5.6	84	6	7.1	0.681	1.27	(0.40	4.01)	1.29	(0.38	4.40)	0.02	(-0.06	0.09)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	9	14.1	0.010	8.58	(1.12	65.71)	9.82	(1.20	80.03)	0.12	(0.03	0.22)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	16	25.0	<.001	12.50	(1.72	91.09)	16.33	(2.08	>99.99)	0.23	(0.12	0.34)	
Autoimmune ILDs	88	3	3.4	82	7	8.5	0.156	2.50	(0.67	9.36)	2.64	(0.66	10.59)	0.05	(-0.02	0.12)	
Other ILDs	43	1	2.3	38	3	7.9	0.248	3.39	(0.37	31.28)	3.60	(0.36	36.17)	0.06	(-0.04	0.15)	
Baseline bodyweight																	0.059
<=65 kg	89	3	3.4	91	23	25.3	<.001	7.50	(2.33	24.09)	9.70	(2.79	33.66)	0.22	(0.12	0.32)	
>65 kg	242	8	3.3	241	18	7.5	0.043	2.26	(1.00	5.10)	2.36	(1.01	5.54)	0.04	(0.00	0.08)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.354
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	0.15)	
No	310	10	3.2	314	40	12.7	<.001	3.95	(2.01	7.76)	4.38	(2.15	8.93)	0.10	(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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.090
Yes	28	2	7.1	21	1	4.8	0.731	0.67	(0.06	6.87)	0.65	(0.05	7.69)	-0.02	(-0.16	0.11)	
No	303	9	3.0	311	40	12.9	<.001	4.33	(2.14	8.77)	4.82	(2.30	10.12)	0.10	(0.06	0.14)	
Methotrexate use at baseline																	0.168
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	10	3.1	326	41	12.6	<.001	4.00	(2.04	7.85)	4.43	(2.18	9.01)	0.09	(0.05	0.14)	
HRCT pattern																	0.382
UIP-like pattern only	206	8	3.9	206	24	11.7	0.003	3.00	(1.38	6.52)	3.26	(1.43	7.45)	0.08	(0.03	0.13)	
Other fibrotic patterns	125	3	2.4	126	17	13.5	0.001	5.62	(1.69	18.71)	6.34	(1.81	22.23)	0.11	(0.05	0.18)	
Region																	0.069
Asia	76	3	3.9	79	27	34.2	<.001	8.66	(2.74	27.36)	12.63	(3.64	43.87)	0.30	(0.19	0.42)	
Europe	147	4	2.7	154	8	5.2	0.273	1.91	(0.59	6.21)	1.96	(0.58	6.65)	0.02	(-0.02	0.07)	
Canada and United States	69	3	4.3	67	4	6.0	0.669	1.37	(0.32	5.91)	1.40	(0.30	6.49)	0.02	(-0.06	0.09)	
Rest of World	39	1	2.6	32	2	6.3	0.442	2.44	(0.23	25.67)	2.53	(0.22	29.29)	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 last drug intake +28 days.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	70	21.1	332	130	39.2	<.001	1.85	(1.45	2.37)	2.40	(1.70	3.38)	0.18	(0.11	0.25)	
Gender																	0.644
Male	177	34	19.2	179	62	34.6	0.001	1.80	(1.25	2.59)	2.23	(1.37	3.62)	0.15	(0.06	0.24)	
Female	154	36	23.4	153	68	44.4	<.001	1.90	(1.36	2.66)	2.62	(1.61	4.28)	0.21	(0.11	0.31)	
Age group																	0.277
<65 years	121	21	17.4	139	55	39.6	<.001	2.28	(1.47	3.54)	3.12	(1.74	5.57)	0.22	(0.12	0.33)	
>=65 years	210	49	23.3	193	75	38.9	<.001	1.67	(1.23	2.25)	2.09	(1.36	3.21)	0.16	(0.07	0.24)	
Baseline FVC % predicted																	0.088
<=70%	193	47	24.4	196	74	37.8	0.004	1.55	(1.14	2.11)	1.88	(1.22	2.92)	0.13	(0.04	0.22)	
>70%	138	23	16.7	136	56	41.2	<.001	2.47	(1.62	3.77)	3.50	(1.99	6.15)	0.25	(0.14	0.35)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.097
Hypersensitivity pneumonitis	89	26	29.2	84	34	40.5	0.120	1.39	(0.92	2.10)	1.65	(0.88	3.10)	0.11	(-0.03	0.25)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	7	11.5	64	23	35.9	0.001	3.13	(1.45	6.76)	4.33	(1.69	11.06)	0.24	(0.10	0.39)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	15	30.0	64	23	35.9	0.505	1.20	(0.70	2.05)	1.31	(0.59	2.89)	0.06	(-0.11	0.23)	
Autoimmune ILDs	88	14	15.9	82	37	45.1	<.001	2.84	(1.66	4.85)	4.35	(2.12	8.91)	0.29	(0.16	0.42)	
Other ILDs	43	8	18.6	38	13	34.2	0.110	1.84	(0.86	3.95)	2.28	(0.82	6.30)	0.16	(-0.03	0.35)	
Baseline bodyweight																	0.040
<=65 kg	89	15	16.9	91	43	47.3	<.001	2.80	(1.68	4.67)	4.42	(2.21	8.82)	0.30	(0.18	0.43)	
>65 kg	242	55	22.7	241	87	36.1	0.001	1.59	(1.19	2.12)	1.92	(1.29	2.86)	0.13	(0.05	0.21)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.542
Yes	21	3	14.3	18	7	38.9	0.079	2.72	(0.82	9.01)	3.82	(0.81	17.93)	0.25	(-0.02	0.52)	
No	310	67	21.6	314	123	39.2	<.001	1.81	(1.41	2.33)	2.34	(1.64	3.32)	0.18	(0.10	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 last drug intake +28 days.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.520
Yes	28	4	14.3	21	8	38.1	0.055	2.67	(0.93	7.69)	3.69	(0.93	14.63)	0.24	(-0.01	0.48)	
No	303	66	21.8	311	122	39.2	<.001	1.80	(1.40	2.32)	2.32	(1.62	3.31)	0.17	(0.10	0.25)	
Methotrexate use at baseline																	0.901
Yes	13	2	15.4	6	2	33.3	0.372	2.17	(0.39	11.92)	2.75	(0.28	26.61)	0.18	(-0.25	0.60)	
No	318	68	21.4	326	128	39.3	<.001	1.84	(1.43	2.36)	2.38	(1.68	3.37)	0.18	(0.11	0.25)	
HRCT pattern																	0.002
UIP-like pattern only	206	34	16.5	206	88	42.7	<.001	2.59	(1.83	3.66)	3.77	(2.38	5.98)	0.26	(0.18	0.35)	
Other fibrotic patterns	125	36	28.8	126	42	33.3	0.438	1.16	(0.80	1.68)	1.24	(0.72	2.11)	0.05	(-0.07	0.16)	
Region																	0.004
Asia	76	15	19.7	79	43	54.4	<.001	2.76	(1.68	4.53)	4.86	(2.37	9.96)	0.35	(0.21	0.49)	
Europe	147	24	16.3	154	46	29.9	0.005	1.83	(1.18	2.84)	2.18	(1.25	3.81)	0.14	(0.04	0.23)	
Canada and United States	69	31	44.9	67	33	49.3	0.613	1.10	(0.77	1.57)	1.19	(0.61	2.33)	0.04	(-0.12	0.21)	
Rest of World	39	0	0.0	32	8	25.0	<.001							0.25	(0.10	0.40)	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
Overall summary																	
All patients	331	58	17.5	332	81	24.4	0.030	1.39	(1.03	1.88)	1.52	(1.04	2.22)	0.07	(0.01	0.13)	
Gender																	0.707
Male	177	33	18.6	179	44	24.6	0.174	1.32	(0.88	1.97)	1.42	(0.86	2.37)	0.06	(-0.03	0.14)	
Female	154	25	16.2	153	37	24.2	0.083	1.49	(0.94	2.35)	1.65	(0.93	2.90)	0.08	(-0.01	0.17)	
Age group																	0.479
<65 years	121	14	11.6	139	28	20.1	0.061	1.74	(0.96	3.15)	1.93	(0.96	3.86)	0.09	(-0.00	0.17)	
>=65 years	210	44	21.0	193	53	27.5	0.127	1.31	(0.92	1.86)	1.43	(0.90	2.26)	0.07	(-0.02	0.15)	
Baseline FVC % predicted																	0.048
<=70%	193	42	21.8	196	47	24.0	0.603	1.10	(0.76	1.59)	1.13	(0.71	1.82)	0.02	(-0.06	0.11)	
>70%	138	16	11.6	136	34	25.0	0.004	2.16	(1.25	3.72)	2.54	(1.33	4.87)	0.13	(0.04	0.22)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.018
Hypersensitivity pneumonitis	89	24	27.0	84	14	16.7	0.102	0.62	(0.34	1.11)	0.54	(0.26	1.14)	-0.10	(-0.22	0.02)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	5	8.2	64	13	20.3	0.054	2.48	(0.94	6.54)	2.85	(0.95	8.57)	0.12	(0.00	0.24)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	12	24.0	64	21	32.8	0.303	1.37	(0.75	2.50)	1.55	(0.67	3.56)	0.09	(-0.08	0.25)	
Autoimmune ILDs	88	9	10.2	82	21	25.6	0.009	2.50	(1.22	5.15)	3.02	(1.29	7.07)	0.15	(0.04	0.27)	
Other ILDs	43	8	18.6	38	12	31.6	0.177	1.70	(0.78	3.71)	2.02	(0.72	5.65)	0.13	(-0.06	0.32)	
Baseline bodyweight																	0.753
<=65 kg	89	18	20.2	91	27	29.7	0.143	1.47	(0.87	2.47)	1.66	(0.84	3.30)	0.09	(-0.03	0.22)	
>65 kg	242	40	16.5	241	54	22.4	0.103	1.36	(0.94	1.96)	1.46	(0.93	2.30)	0.06	(-0.01	0.13)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.412
Yes	21	2	9.5	18	1	5.6	0.643	0.58	(0.06	5.91)	0.56	(0.05	6.73)	-0.04	(-0.20	0.12)	
No	310	56	18.1	314	80	25.5	0.025	1.41	(1.04	1.91)	1.55	(1.06	2.28)	0.07	(0.01	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.566
Yes	28	3	10.7	21	2	9.5	0.892	0.89	(0.16	4.85)	0.88	(0.13	5.78)	-0.01	(-0.18	0.16)	
No	303	55	18.2	311	79	25.4	0.030	1.40	(1.03	1.90)	1.54	(1.04	2.26)	0.07	(0.01	0.14)	
Methotrexate use at baseline																	0.810
Yes	13	2	15.4	6	1	16.7	0.943	1.08	(0.12	9.75)	1.10	(0.08	15.15)	0.01	(-0.34	0.37)	
No	318	56	17.6	326	80	24.5	0.031	1.39	(1.03	1.89)	1.52	(1.04	2.23)	0.07	(0.01	0.13)	
HRCT pattern																	0.390
UIP-like pattern only	206	36	17.5	206	55	26.7	0.024	1.53	(1.05	2.22)	1.72	(1.07	2.76)	0.09	(0.01	0.17)	
Other fibrotic patterns	125	22	17.6	126	26	20.6	0.541	1.17	(0.70	1.95)	1.22	(0.65	2.29)	0.03	(-0.07	0.13)	
Region																	0.690
Asia	76	21	27.6	79	29	36.7	0.227	1.33	(0.83	2.11)	1.52	(0.77	3.00)	0.09	(-0.06	0.24)	
Europe	147	15	10.2	154	29	18.8	0.034	1.85	(1.03	3.30)	2.04	(1.05	3.99)	0.09	(0.01	0.17)	
Canada and United States	69	21	30.4	67	22	32.8	0.763	1.08	(0.66	1.77)	1.12	(0.54	2.30)	0.02	(-0.13	0.18)	
Rest of World	39	1	2.6	32	1	3.1	0.887	1.22	(0.08	18.73)	1.23	(0.07	20.40)	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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Reproductive system and breast disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	13	3.9	332	3	0.9	0.011	0.23	(0.07	0.80)	0.22	(0.06	0.79)	-0.03	(-0.05	-0.01)	
Gender																	0.235
Male	177	9	5.1	179	1	0.6	0.010	0.11	(0.01	0.86)	0.10	(0.01	0.84)	-0.05	(-0.08	-0.01)	
Female	154	4	2.6	153	2	1.3	0.414	0.50	(0.09	2.71)	0.50	(0.09	2.75)	-0.01	(-0.04	0.02)	
Age group																	0.093
<65 years	121	2	1.7	139	2	1.4	0.889	0.87	(0.12	6.09)	0.87	(0.12	6.26)	-0.00	(-0.03	0.03)	
>=65 years	210	11	5.2	193	1	0.5	0.005	0.10	(0.01	0.76)	0.09	(0.01	0.74)	-0.05	(-0.08	-0.02)	
Baseline FVC % predicted																	0.480
<=70%	193	11	5.7	196	3	1.5	0.027	0.27	(0.08	0.95)	0.26	(0.07	0.94)	-0.04	(-0.08	-0.00)	
>70%	138	2	1.4	136	0	0.0	0.159	0.00			<0.01			-0.01	(-0.03	0.01)	
Baseline bodyweight																	0.950
<=65 kg	89	4	4.5	91	1	1.1	0.166	0.24	(0.03	2.15)	0.24	(0.03	2.16)	-0.03	(-0.08	0.01)	
>65 kg	242	9	3.7	241	2	0.8	0.033	0.22	(0.05	1.02)	0.22	(0.05	1.01)	-0.03	(-0.06	-0.00)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.183
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	0.15)	
No	310	12	3.9	314	2	0.6	0.006	0.16	(0.04	0.73)	0.16	(0.04	0.72)	-0.03	(-0.06	-0.01)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.144
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	12	4.0	311	2	0.6	0.006	0.16	(0.04	0.72)	0.16	(0.03	0.71)	-0.03	(-0.06	-0.01)	
Methotrexate use at baseline																	0.062
Yes	13	1	7.7	6	1	16.7	0.554	2.17	(0.16	29.10)	2.40	(0.12	46.39)	0.09	(-0.24	0.42)	
No	318	12	3.8	326	2	0.6	0.006	0.16	(0.04	0.72)	0.16	(0.03	0.71)	-0.03	(-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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Reproductive system and breast disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
							p-value	Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Region																	0.791
Asia	76	2	2.6	79	1	1.3	0.537	0.48	(0.04	5.20)	0.47	(0.04	5.34)	-0.01	(-0.06	0.03)	
Europe	147	8	5.4	154	2	1.3	0.045	0.24	(0.05	1.11)	0.23	(0.05	1.10)	-0.04	(-0.08	-0.00)	
Canada and United States	69	2	2.9	67	0	0.0	0.160	0.00			<0.01			-0.03	(-0.07	0.01)	
Rest of World	39	1	2.6	32	0	0.0	0.362	0.00			<0.01			-0.03	(-0.08	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	181	54.7	332	154	46.4	0.033	0.85	(0.73	0.99)	0.72	(0.53	0.97)	-0.08	(-0.16	-0.01)	
Gender																	0.065
Male	177	100	56.5	179	98	54.7	0.740	0.97	(0.80	1.17)	0.93	(0.61	1.42)	-0.02	(-0.12	0.09)	
Female	154	81	52.6	153	56	36.6	0.005	0.70	(0.54	0.90)	0.52	(0.33	0.82)	-0.16	(-0.27	-0.05)	
Age group																	0.738
<65 years	121	63	52.1	139	59	42.4	0.121	0.82	(0.63	1.06)	0.68	(0.42	1.11)	-0.10	(-0.22	0.02)	
>=65 years	210	118	56.2	193	95	49.2	0.162	0.88	(0.73	1.06)	0.76	(0.51	1.12)	-0.07	(-0.17	0.03)	
Baseline FVC % predicted																	0.022
<=70%	193	123	63.7	196	94	48.0	0.002	0.75	(0.63	0.90)	0.52	(0.35	0.79)	-0.16	(-0.26	-0.06)	
>70%	138	58	42.0	136	60	44.1	0.727	1.05	(0.80	1.38)	1.09	(0.67	1.76)	0.02	(-0.10	0.14)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.266
Hypersensitivity pneumonitis	89	57	64.0	84	48	57.1	0.353	0.89	(0.70	1.14)	0.75	(0.41	1.38)	-0.07	(-0.21	0.08)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	27	44.3	64	21	32.8	0.188	0.74	(0.47	1.16)	0.61	(0.30	1.27)	-0.11	(-0.28	0.06)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	34	68.0	64	37	57.8	0.265	0.85	(0.64	1.13)	0.64	(0.30	1.40)	-0.10	(-0.28	0.08)	
Autoimmune ILDs	88	41	46.6	82	24	29.3	0.020	0.63	(0.42	0.94)	0.47	(0.25	0.89)	-0.17	(-0.32	-0.03)	
Other ILDs	43	22	51.2	38	24	63.2	0.277	1.23	(0.84	1.80)	1.64	(0.67	3.98)	0.12	(-0.09	0.33)	
Baseline bodyweight																	0.010
<=65 kg	89	49	55.1	91	28	30.8	<.001	0.56	(0.39	0.80)	0.36	(0.20	0.67)	-0.24	(-0.38	-0.10)	
>65 kg	242	132	54.5	241	126	52.3	0.618	0.96	(0.81	1.13)	0.91	(0.64	1.31)	-0.02	(-0.11	0.07)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.737
Yes	21	11	52.4	18	7	38.9	0.399	0.74	(0.37	1.51)	0.58	(0.16	2.07)	-0.13	(-0.45	0.18)	
No	310	170	54.8	314	147	46.8	0.045	0.85	(0.73	1.00)	0.72	(0.53	0.99)	-0.08	(-0.16	-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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.8 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.864
Yes	28	15	53.6	21	9	42.9	0.458	0.80	(0.44	1.46)	0.65	(0.21	2.03)	-0.11	(-0.39	0.17)	
No	303	166	54.8	311	145	46.6	0.043	0.85	(0.73	1.00)	0.72	(0.52	0.99)	-0.08	(-0.16	-0.00)	
Methotrexate use at baseline																	0.614
Yes	13	7	53.8	6	2	33.3	0.405	0.62	(0.18	2.14)	0.43	(0.06	3.22)	-0.21	(-0.67	0.26)	
No	318	174	54.7	326	152	46.6	0.040	0.85	(0.73	0.99)	0.72	(0.53	0.99)	-0.08	(-0.16	-0.00)	
HRCT pattern																	0.737
UIP-like pattern only	206	112	54.4	206	97	47.1	0.139	0.87	(0.72	1.05)	0.75	(0.51	1.10)	-0.07	(-0.17	0.02)	
Other fibrotic patterns	125	69	55.2	126	57	45.2	0.115	0.82	(0.64	1.05)	0.67	(0.41	1.10)	-0.10	(-0.22	0.02)	
Region																	0.206
Asia	76	46	60.5	79	35	44.3	0.043	0.73	(0.54	0.99)	0.52	(0.27	0.98)	-0.16	(-0.32	-0.01)	
Europe	147	73	49.7	154	76	49.4	0.957	0.99	(0.79	1.25)	0.99	(0.63	1.55)	-0.00	(-0.12	0.11)	
Canada and United States	69	50	72.5	67	37	55.2	0.036	0.76	(0.59	0.99)	0.47	(0.23	0.96)	-0.17	(-0.33	-0.01)	
Rest of World	39	12	30.8	32	6	18.8	0.247	0.61	(0.26	1.44)	0.52	(0.17	1.59)	-0.12	(-0.32	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.9 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2]									p-value
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	93	28.1	332	65	19.6	0.010	0.70	(0.53	0.92)	0.62	(0.43	0.89)	-0.09	(-0.15	-0.02)	
Gender																	0.156
Male	177	54	30.5	179	45	25.1	0.258	0.82	(0.59	1.15)	0.76	(0.48	1.22)	-0.05	(-0.15	0.04)	
Female	154	39	25.3	153	20	13.1	0.006	0.52	(0.32	0.84)	0.44	(0.24	0.80)	-0.12	(-0.21	-0.04)	
Age group																	0.592
<65 years	121	27	22.3	139	19	13.7	0.068	0.61	(0.36	1.04)	0.55	(0.29	1.05)	-0.09	(-0.18	0.01)	
>=65 years	210	66	31.4	193	46	23.8	0.089	0.76	(0.55	1.05)	0.68	(0.44	1.06)	-0.08	(-0.16	0.01)	
Baseline FVC % predicted																	0.288
<=70%	193	69	35.8	196	45	23.0	0.006	0.64	(0.47	0.88)	0.54	(0.34	0.84)	-0.13	(-0.22	-0.04)	
>70%	138	24	17.4	136	20	14.7	0.545	0.85	(0.49	1.46)	0.82	(0.43	1.56)	-0.03	(-0.11	0.06)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.808
Hypersensitivity pneumonitis	89	24	27.0	84	17	20.2	0.298	0.75	(0.44	1.29)	0.69	(0.34	1.40)	-0.07	(-0.19	0.06)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	15	24.6	64	9	14.1	0.135	0.57	(0.27	1.21)	0.50	(0.20	1.25)	-0.11	(-0.24	0.03)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	23	46.0	64	21	32.8	0.151	0.71	(0.45	1.13)	0.57	(0.27	1.23)	-0.13	(-0.31	0.05)	
Autoimmune ILDs	88	20	22.7	82	9	11.0	0.042	0.48	(0.23	1.00)	0.42	(0.18	0.98)	-0.12	(-0.23	-0.01)	
Other ILDs	43	11	25.6	38	9	23.7	0.843	0.93	(0.43	1.99)	0.90	(0.33	2.49)	-0.02	(-0.21	0.17)	
Baseline bodyweight																	0.033
<=65 kg	89	32	36.0	91	14	15.4	0.002	0.43	(0.25	0.75)	0.32	(0.16	0.66)	-0.21	(-0.33	-0.08)	
>65 kg	242	61	25.2	241	51	21.2	0.292	0.84	(0.61	1.16)	0.80	(0.52	1.22)	-0.04	(-0.12	0.03)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.619
Yes	21	5	23.8	18	2	11.1	0.303	0.47	(0.10	2.12)	0.40	(0.07	2.37)	-0.13	(-0.36	0.11)	
No	310	88	28.4	314	63	20.1	0.015	0.71	(0.53	0.94)	0.63	(0.44	0.92)	-0.08	(-0.15	-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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.9 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 primary SOC and by subgroup - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

	Placebo			Nintedanib				Nintedanib vs Placebo [2]									
								Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			
	N	n	%	N	n	%	p-value [1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	p-value [3]
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.290
Yes	28	8	28.6	21	2	9.5	0.102	0.33	(0.08	1.41)	0.26	(0.05	1.40)	-0.19	(-0.40	0.02)	
No	303	85	28.1	311	63	20.3	0.024	0.72	(0.54	0.96)	0.65	(0.45	0.95)	-0.08	(-0.15	-0.01)	
Methotrexate use at baseline																	0.418
Yes	13	2	15.4	6	0	0.0	0.310	0.00			<0.01			-0.15	(-0.35	0.04)	
No	318	91	28.6	326	65	19.9	0.010	0.70	(0.53	0.92)	0.62	(0.43	0.89)	-0.09	(-0.15	-0.02)	
HRCT pattern																	0.420
UIP-like pattern only	206	66	32.0	206	43	20.9	0.010	0.65	(0.47	0.91)	0.56	(0.36	0.87)	-0.11	(-0.20	-0.03)	
Other fibrotic patterns	125	27	21.6	126	22	17.5	0.408	0.81	(0.49	1.34)	0.77	(0.41	1.44)	-0.04	(-0.14	0.06)	
Region																	0.545
Asia	76	32	42.1	79	18	22.8	0.010	0.54	(0.33	0.88)	0.41	(0.20	0.81)	-0.19	(-0.34	-0.05)	
Europe	147	38	25.9	154	31	20.1	0.238	0.78	(0.51	1.18)	0.72	(0.42	1.24)	-0.06	(-0.15	0.04)	
Canada and United States	69	18	26.1	67	12	17.9	0.250	0.69	(0.36	1.31)	0.62	(0.27	1.41)	-0.08	(-0.22	0.06)	
Rest of World	39	5	12.8	32	4	12.5	0.968	0.98	(0.29	3.33)	0.97	(0.24	3.97)	-0.00	(-0.16	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	10	3.0	332	34	10.2	<.001	3.39	(1.70	6.75)	3.66	(1.78	7.54)	0.07	(0.03	0.11)	
Gender																	0.382
Male	177	4	2.3	179	19	10.6	0.001	4.70	(1.63	13.53)	5.14	(1.71	15.42)	0.08	(0.03	0.13)	
Female	154	6	3.9	153	15	9.8	0.040	2.52	(1.00	6.31)	2.68	(1.01	7.11)	0.06	(0.00	0.12)	
Age group																	0.729
<65 years	121	3	2.5	139	14	10.1	0.013	4.06	(1.20	13.80)	4.41	(1.23	15.72)	0.08	(0.02	0.13)	
>=65 years	210	7	3.3	193	20	10.4	0.005	3.11	(1.34	7.19)	3.35	(1.38	8.12)	0.07	(0.02	0.12)	
Baseline FVC % predicted																	0.784
<=70%	193	5	2.6	196	19	9.7	0.004	3.74	(1.43	9.82)	4.04	(1.48	11.04)	0.07	(0.02	0.12)	
>70%	138	5	3.6	136	15	11.0	0.018	3.04	(1.14	8.14)	3.30	(1.16	9.34)	0.07	(0.01	0.14)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.082
Hypersensitivity pneumonitis	89	2	2.2	84	14	16.7	0.001	7.42	(1.74	31.66)	8.70	(1.91	39.57)	0.14	(0.06	0.23)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	2	3.1	0.587	1.91	(0.18	20.49)	1.94	(0.17	21.91)	0.01	(-0.04	0.07)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	0	0.0	64	9	14.1	0.006							0.14	(0.06	0.23)	
Autoimmune ILDs	88	4	4.5	82	7	8.5	0.291	1.88	(0.57	6.18)	1.96	(0.55	6.96)	0.04	(-0.03	0.11)	
Other ILDs	43	3	7.0	38	2	5.3	0.749	0.75	(0.13	4.28)	0.74	(0.12	4.69)	-0.02	(-0.12	0.09)	
Baseline bodyweight																	0.625
<=65 kg	89	2	2.2	91	5	5.5	0.260	2.45	(0.49	12.28)	2.53	(0.48	13.39)	0.03	(-0.02	0.09)	
>65 kg	242	8	3.3	241	29	12.0	<.001	3.64	(1.70	7.80)	4.00	(1.79	8.94)	0.09	(0.04	0.13)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.557
Yes	21	0	0.0	18	1	5.6	0.274							0.06	(-0.05	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	10	3.2	314	33	10.5	<.001	3.26	(1.63	6.49)	3.52	(1.70	7.28)	0.07	(0.03	0.11)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.465
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	9	3.0	311	33	10.6	<.001	3.57	(1.74	7.34)	3.88	(1.82	8.25)	0.08	(0.04	0.12)	
Methotrexate use at baseline																	0.403
Yes	13	0	0.0	6	1	16.7	0.130							0.17	(-0.13	0.46)	
No	318	10	3.1	326	33	10.1	<.001	3.22	(1.61	6.42)	3.47	(1.68	7.16)	0.07	(0.03	0.11)	
HRCT pattern																	0.107
UIP-like pattern only	206	3	1.5	206	20	9.7	<.001	6.67	(2.01	22.09)	7.28	(2.13	24.89)	0.08	(0.04	0.13)	
Other fibrotic patterns	125	7	5.6	126	14	11.1	0.115	1.98	(0.83	4.75)	2.11	(0.82	5.41)	0.06	(-0.01	0.12)	
Region																	0.882
Asia	76	1	1.3	79	3	3.8	0.330	2.89	(0.31	27.14)	2.96	(0.30	29.11)	0.02	(-0.02	0.07)	
Europe	147	5	3.4	154	15	9.7	0.027	2.86	(1.07	7.68)	3.06	(1.08	8.66)	0.06	(0.01	0.12)	
Canada and United States	69	4	5.8	67	15	22.4	0.005	3.86	(1.35	11.04)	4.69	(1.47	14.98)	0.17	(0.05	0.28)	
Rest of World	39	0	0.0	32	1	3.1	0.266							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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain upper

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	7	2.1	332	33	9.9	<.001	4.70	(2.11	10.47)	5.11	(2.23	11.72)	0.08	(0.04	0.11)	
Gender																	0.801
Male	177	3	1.7	179	13	7.3	0.011	4.28	(1.24	14.78)	4.54	(1.27	16.23)	0.06	(0.01	0.10)	
Female	154	4	2.6	153	20	13.1	<.001	5.03	(1.76	14.38)	5.64	(1.88	16.92)	0.10	(0.05	0.16)	
Age group																	0.092
<65 years	121	4	3.3	139	10	7.2	0.166	2.18	(0.70	6.76)	2.27	(0.69	7.43)	0.04	(-0.01	0.09)	
>=65 years	210	3	1.4	193	23	11.9	<.001	8.34	(2.55	27.34)	9.34	(2.76	31.62)	0.10	(0.06	0.15)	
Baseline FVC % predicted																	0.079
<=70%	193	3	1.6	196	25	12.8	<.001	8.21	(2.52	26.73)	9.26	(2.75	31.21)	0.11	(0.06	0.16)	
>70%	138	4	2.9	136	8	5.9	0.228	2.03	(0.63	6.58)	2.09	(0.62	7.12)	0.03	(-0.02	0.08)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.782
Hypersensitivity pneumonitis	89	1	1.1	84	7	8.3	0.024	7.42	(0.93	59.01)	8.00	(0.96	66.48)	0.07	(0.01	0.14)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	8	12.5	0.019	7.63	(0.98	59.17)	8.57	(1.04	70.74)	0.11	(0.02	0.20)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	2	4.0	64	5	7.8	0.400	1.95	(0.40	9.65)	2.03	(0.38	10.95)	0.04	(-0.05	0.12)	
Autoimmune ILDs	88	2	2.3	82	10	12.2	0.012	5.37	(1.21	23.76)	5.97	(1.27	28.14)	0.10	(0.02	0.18)	
Other ILDs	43	1	2.3	38	3	7.9	0.248	3.39	(0.37	31.28)	3.60	(0.36	36.17)	0.06	(-0.04	0.15)	
Baseline bodyweight																	0.394
<=65 kg	89	1	1.1	91	10	11.0	0.006	9.78	(1.28	74.82)	10.86	(1.36	86.76)	0.10	(0.03	0.17)	
>65 kg	242	6	2.5	241	23	9.5	0.001	3.85	(1.60	9.29)	4.15	(1.66	10.38)	0.07	(0.03	0.11)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.463
Yes	21	0	0.0	18	2	11.1	0.117							0.11	(-0.03	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.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Abdominal pain upper

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	7	2.3	314	31	9.9	<.001	4.37	(1.95	9.78)	4.74	(2.06	10.94)	0.08	(0.04	0.11)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.900
Yes	28	1	3.6	21	3	14.3	0.175	4.00	(0.45	35.79)	4.50	(0.43	46.74)	0.11	(-0.06	0.27)	
No	303	6	2.0	311	30	9.6	<.001	4.87	(2.06	11.54)	5.28	(2.17	12.89)	0.08	(0.04	0.11)	
Methotrexate use at baseline																	0.475
Yes	13	0	0.0	6	1	16.7	0.130							0.17	(-0.13	0.46)	
No	318	7	2.2	326	32	9.8	<.001	4.46	(2.00	9.95)	4.84	(2.10	11.13)	0.08	(0.04	0.11)	
HRCT pattern																	0.398
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	18	8.7	0.005	3.60	(1.36	9.51)	3.85	(1.40	10.57)	0.06	(0.02	0.11)	
Other fibrotic patterns	125	2	1.6	126	15	11.9	0.001	7.44	(1.74	31.86)	8.31	(1.86	37.16)	0.10	(0.04	0.16)	
Region																	0.448
Asia	76	3	3.9	79	9	11.4	0.083	2.89	(0.81	10.26)	3.13	(0.81	12.03)	0.07	(-0.01	0.16)	
Europe	147	3	2.0	154	14	9.1	0.008	4.45	(1.31	15.18)	4.80	(1.35	17.07)	0.07	(0.02	0.12)	
Canada and United States	69	0	0.0	67	8	11.9	0.003							0.12	(0.04	0.20)	
Rest of World	39	1	2.6	32	2	6.3	0.442	2.44	(0.23	25.67)	2.53	(0.22	29.29)	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 last drug intake +28 days.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	85	25.7	332	240	72.3	<.001	2.82	(2.32	3.42)	7.55	(5.35	10.65)	0.47	(0.40	0.53)	
Gender																	0.868
Male	177	47	26.6	179	132	73.7	<.001	2.78	(2.14	3.60)	7.77	(4.85	12.45)	0.47	(0.38	0.56)	
Female	154	38	24.7	153	108	70.6	<.001	2.86	(2.13	3.84)	7.33	(4.42	12.14)	0.46	(0.36	0.56)	
Age group																	0.358
<65 years	121	25	20.7	139	99	71.2	<.001	3.45	(2.39	4.96)	9.50	(5.36	16.86)	0.51	(0.40	0.61)	
>=65 years	210	60	28.6	193	141	73.1	<.001	2.56	(2.03	3.22)	6.78	(4.38	10.49)	0.44	(0.36	0.53)	
Baseline FVC % predicted																	0.708
<=70%	193	50	25.9	196	140	71.4	<.001	2.76	(2.14	3.56)	7.15	(4.57	11.18)	0.46	(0.37	0.54)	
>70%	138	35	25.4	136	100	73.5	<.001	2.90	(2.14	3.93)	8.17	(4.76	14.04)	0.48	(0.38	0.59)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.610
Hypersensitivity pneumonitis	89	27	30.3	84	66	78.6	<.001	2.59	(1.85	3.62)	8.42	(4.22	16.78)	0.48	(0.35	0.61)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	13	21.3	64	43	67.2	<.001	3.15	(1.89	5.26)	7.56	(3.38	16.91)	0.46	(0.30	0.61)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	9	18.0	64	48	75.0	<.001	4.17	(2.27	7.66)	13.67	(5.46	34.19)	0.57	(0.42	0.72)	
Autoimmune ILDs	88	25	28.4	82	56	68.3	<.001	2.40	(1.67	3.46)	5.43	(2.82	10.46)	0.40	(0.26	0.54)	
Other ILDs	43	11	25.6	38	27	71.1	<.001	2.78	(1.60	4.81)	7.14	(2.68	19.03)	0.45	(0.26	0.65)	
Baseline bodyweight																	0.845
<=65 kg	89	25	28.1	91	67	73.6	<.001	2.62	(1.84	3.74)	7.15	(3.71	13.78)	0.46	(0.33	0.59)	
>65 kg	242	60	24.8	241	173	71.8	<.001	2.90	(2.29	3.66)	7.72	(5.15	11.57)	0.47	(0.39	0.55)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.908
Yes	21	7	33.3	18	14	77.8	0.006	2.33	(1.21	4.48)	7.00	(1.67	29.38)	0.44	(0.17	0.72)	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Diarrhoea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	78	25.2	314	226	72.0	<.001	2.86	(2.33	3.51)	7.64	(5.35	10.90)	0.47	(0.40	0.54)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.173
Yes	28	9	32.1	21	13	61.9	0.038	1.93	(1.02	3.63)	3.43	(1.05	11.22)	0.30	(0.03	0.57)	
No	303	76	25.1	311	227	73.0	<.001	2.91	(2.37	3.58)	8.07	(5.63	11.58)	0.48	(0.41	0.55)	
Methotrexate use at baseline																	0.814
Yes	13	6	46.2	6	5	83.3	0.127	1.81	(0.91	3.59)	5.83	(0.52	64.82)	0.37	(-0.03	0.77)	
No	318	79	24.8	326	235	72.1	<.001	2.90	(2.37	3.55)	7.81	(5.50	11.10)	0.47	(0.40	0.54)	
HRCT pattern																	0.765
UIP-like pattern only	206	56	27.2	206	154	74.8	<.001	2.75	(2.17	3.49)	7.93	(5.11	12.31)	0.48	(0.39	0.56)	
Other fibrotic patterns	125	29	23.2	126	86	68.3	<.001	2.94	(2.09	4.14)	7.12	(4.07	12.46)	0.45	(0.34	0.56)	
Region																	0.263
Asia	76	21	27.6	79	62	78.5	<.001	2.84	(1.94	4.16)	9.55	(4.58	19.93)	0.51	(0.37	0.64)	
Europe	147	30	20.4	154	109	70.8	<.001	3.47	(2.48	4.85)	9.45	(5.56	16.06)	0.50	(0.41	0.60)	
Canada and United States	69	30	43.5	67	51	76.1	<.001	1.75	(1.30	2.36)	4.14	(1.98	8.65)	0.33	(0.17	0.48)	
Rest of World	39	4	10.3	32	18	56.3	<.001	5.48	(2.06	14.57)	11.25	(3.23	39.19)	0.46	(0.26	0.66)	

[1] p-value based on Chi-Square test.
[2] Risk ratios and odds ratios with confidence intervals (CIs) are estimated by Cochran-Mantel-Haenszel method.
Risk differences with CIs are estimated by the method described in Greenland and Robins (1985).
A ratio less than one or risk difference less than zero indicates less risk for Nint 150bid.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	33	10.0	332	100	30.1	<.001	3.02	(2.10	4.34)	3.89	(2.53	5.98)	0.20	(0.14	0.26)	
Gender																	0.401
Male	177	14	7.9	179	39	21.8	<.001	2.75	(1.55	4.89)	3.24	(1.69	6.22)	0.14	(0.07	0.21)	
Female	154	19	12.3	153	61	39.9	<.001	3.23	(2.03	5.14)	4.71	(2.64	8.41)	0.28	(0.18	0.37)	
Age group																	0.718
<65 years	121	11	9.1	139	42	30.2	<.001	3.32	(1.79	6.16)	4.33	(2.11	8.88)	0.21	(0.12	0.30)	
>=65 years	210	22	10.5	193	58	30.1	<.001	2.87	(1.83	4.50)	3.67	(2.14	6.29)	0.20	(0.12	0.27)	
Baseline FVC % predicted																	0.542
<=70%	193	22	11.4	196	61	31.1	<.001	2.73	(1.75	4.26)	3.51	(2.05	6.01)	0.20	(0.12	0.28)	
>70%	138	11	8.0	136	39	28.7	<.001	3.60	(1.92	6.73)	4.64	(2.26	9.53)	0.21	(0.12	0.30)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.050
Hypersensitivity pneumonitis	89	13	14.6	84	25	29.8	0.016	2.04	(1.12	3.71)	2.48	(1.17	5.25)	0.15	(0.03	0.27)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	18	28.1	<.001	17.16	(2.36	>99.99)	23.48	(3.02	>99.99)	0.26	(0.15	0.38)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	3	6.0	64	26	40.6	<.001	6.77	(2.17	21.09)	10.72	(3.01	38.14)	0.35	(0.21	0.48)	
Autoimmune ILDs	88	11	12.5	82	22	26.8	0.018	2.15	(1.11	4.15)	2.57	(1.15	5.70)	0.14	(0.03	0.26)	
Other ILDs	43	5	11.6	38	9	23.7	0.152	2.04	(0.75	5.55)	2.36	(0.71	7.79)	0.12	(-0.05	0.29)	
Baseline bodyweight																	0.275
<=65 kg	89	8	9.0	91	33	36.3	<.001	4.03	(1.97	8.25)	5.76	(2.48	13.38)	0.27	(0.16	0.39)	
>65 kg	242	25	10.3	241	67	27.8	<.001	2.69	(1.76	4.11)	3.34	(2.03	5.51)	0.17	(0.11	0.24)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.594
Yes	21	4	19.0	18	7	38.9	0.170	2.04	(0.71	5.86)	2.70	(0.64	11.46)	0.20	(-0.08	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.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Nausea

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	29	9.4	314	93	29.6	<.001	3.17	(2.15	4.66)	4.08	(2.59	6.41)	0.20	(0.14	0.26)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.593
Yes	28	5	17.9	21	8	38.1	0.112	2.13	(0.81	5.59)	2.83	(0.77	10.47)	0.20	(-0.05	0.45)	
No	303	28	9.2	311	92	29.6	<.001	3.20	(2.16	4.74)	4.13	(2.61	6.53)	0.20	(0.14	0.26)	
Methotrexate use at baseline																	0.646
Yes	13	3	23.1	6	4	66.7	0.067	2.89	(0.92	9.05)	6.67	(0.79	56.22)	0.44	(-0.01	0.88)	
No	318	30	9.4	326	96	29.4	<.001	3.12	(2.14	4.56)	4.01	(2.57	6.25)	0.20	(0.14	0.26)	
HRCT pattern																	0.489
UIP-like pattern only	206	17	8.3	206	59	28.6	<.001	3.47	(2.10	5.74)	4.46	(2.50	7.98)	0.20	(0.13	0.28)	
Other fibrotic patterns	125	16	12.8	126	41	32.5	<.001	2.54	(1.51	4.28)	3.29	(1.73	6.25)	0.20	(0.10	0.30)	
Region																	0.056
Asia	76	2	2.6	79	28	35.4	<.001	13.47	(3.32	54.59)	20.31	(4.63	89.08)	0.33	(0.22	0.44)	
Europe	147	14	9.5	154	39	25.3	<.001	2.66	(1.51	4.69)	3.22	(1.67	6.23)	0.16	(0.07	0.24)	
Canada and United States	69	16	23.2	67	29	43.3	0.013	1.87	(1.12	3.11)	2.53	(1.21	5.29)	0.20	(0.05	0.36)	
Rest of World	39	1	2.6	32	4	12.5	0.103	4.88	(0.57	41.47)	5.43	(0.58	51.25)	0.10	(-0.03	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	16	4.8	332	64	19.3	<.001	3.99	(2.36	6.75)	4.70	(2.65	8.33)	0.14	(0.10	0.19)	
Gender																	0.081
Male	177	8	4.5	179	20	11.2	0.020	2.47	(1.12	5.46)	2.66	(1.14	6.20)	0.07	(0.01	0.12)	
Female	154	8	5.2	153	44	28.8	<.001	5.54	(2.70	11.37)	7.37	(3.33	16.28)	0.24	(0.16	0.32)	
Age group																	0.970
<65 years	121	5	4.1	139	24	17.3	<.001	4.18	(1.65	10.61)	4.84	(1.79	13.13)	0.13	(0.06	0.20)	
>=65 years	210	11	5.2	193	40	20.7	<.001	3.96	(2.09	7.49)	4.73	(2.35	9.52)	0.15	(0.09	0.22)	
Baseline FVC % predicted																	0.380
<=70%	193	9	4.7	196	43	21.9	<.001	4.70	(2.36	9.38)	5.75	(2.71	12.16)	0.17	(0.11	0.24)	
>70%	138	7	5.1	136	21	15.4	0.005	3.04	(1.34	6.93)	3.42	(1.40	8.33)	0.10	(0.03	0.17)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.405
Hypersensitivity pneumonitis	89	6	6.7	84	21	25.0	<.001	3.71	(1.57	8.74)	4.61	(1.76	12.10)	0.18	(0.08	0.29)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	12	18.8	0.006	5.72	(1.33	24.51)	6.81	(1.46	31.84)	0.15	(0.05	0.26)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	0	0.0	64	12	18.8	0.001							0.19	(0.09	0.28)	
Autoimmune ILDs	88	6	6.8	82	15	18.3	0.023	2.68	(1.09	6.58)	3.06	(1.13	8.32)	0.11	(0.02	0.21)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	4	10.5	0.314	2.26	(0.44	11.67)	2.41	(0.42	13.98)	0.06	(-0.06	0.17)	
Baseline bodyweight																	0.202
<=65 kg	89	3	3.4	91	22	24.2	<.001	7.17	(2.23	23.12)	9.14	(2.63	31.81)	0.21	(0.11	0.30)	
>65 kg	242	13	5.4	241	42	17.4	<.001	3.24	(1.79	5.89)	3.72	(1.94	7.12)	0.12	(0.06	0.18)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.301
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Gastrointestinal disorders
Dictionary-Derived Term: Vomiting

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	15	4.8	314	63	20.1	<.001	4.15	(2.41	7.12)	4.94	(2.74	8.88)	0.15	(0.10	0.20)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.358
Yes	28	1	3.6	21	1	4.8	0.835	1.33	(0.09	20.11)	1.35	(0.08	22.91)	0.01	(-0.10	0.13)	
No	303	15	5.0	311	63	20.3	<.001	4.09	(2.38	7.02)	4.88	(2.71	8.78)	0.15	(0.10	0.20)	
Methotrexate use at baseline																	0.145
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	15	4.7	326	64	19.6	<.001	4.16	(2.42	7.15)	4.93	(2.75	8.87)	0.15	(0.10	0.20)	
HRCT pattern																	0.074
UIP-like pattern only	206	13	6.3	206	37	18.0	<.001	2.85	(1.56	5.19)	3.25	(1.67	6.32)	0.12	(0.05	0.18)	
Other fibrotic patterns	125	3	2.4	126	27	21.4	<.001	8.93	(2.78	28.68)	11.09	(3.27	37.64)	0.19	(0.11	0.27)	
Region																	0.297
Asia	76	1	1.3	79	12	15.2	0.002	11.54	(1.54	86.64)	13.43	(1.70	>99.99)	0.14	(0.06	0.22)	
Europe	147	8	5.4	154	27	17.5	0.001	3.22	(1.51	6.86)	3.69	(1.62	8.43)	0.12	(0.05	0.19)	
Canada and United States	69	7	10.1	67	19	28.4	0.007	2.80	(1.26	6.21)	3.51	(1.36	9.02)	0.18	(0.05	0.31)	
Rest of World	39	0	0.0	32	6	18.8	0.005							0.19	(0.05	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Hepatic function abnormal

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	3	0.9	332	19	5.7	<.001	6.31	(1.89	21.13)	6.64	(1.94	22.65)	0.05	(0.02	0.08)	
Gender																	0.638
Male	177	2	1.1	179	10	5.6	0.020	4.94	(1.10	22.24)	5.18	(1.12	23.98)	0.04	(0.01	0.08)	
Female	154	1	0.6	153	9	5.9	0.010	9.06	(1.16	70.64)	9.56	(1.20	76.43)	0.05	(0.01	0.09)	
Age group																	0.907
<65 years	121	1	0.8	139	8	5.8	0.030	6.96	(0.88	54.89)	7.33	(0.90	59.46)	0.05	(0.01	0.09)	
>=65 years	210	2	1.0	193	11	5.7	0.007	5.98	(1.34	26.66)	6.29	(1.38	28.73)	0.05	(0.01	0.08)	
Baseline FVC % predicted																	0.338
<=70%	193	1	0.5	196	12	6.1	0.002	11.82	(1.55	90.00)	12.52	(1.61	97.27)	0.06	(0.02	0.09)	
>70%	138	2	1.4	136	7	5.1	0.086	3.55	(0.75	16.79)	3.69	(0.75	18.09)	0.04	(-0.01	0.08)	
Baseline bodyweight																	0.142
<=65 kg	89	1	1.1	91	14	15.4	<.001	13.69	(1.84	>99.99)	16.00	(2.06	>99.99)	0.14	(0.07	0.22)	
>65 kg	242	2	0.8	241	5	2.1	0.251	2.51	(0.49	12.81)	2.54	(0.49	13.23)	0.01	(-0.01	0.03)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	
Yes	21	0	0.0	18	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
No	310	3	1.0	314	19	6.1	<.001	6.25	(1.87	20.92)	6.59	(1.93	22.51)	0.05	(0.02	0.08)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.023
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	2	0.7	311	19	6.1	<.001	9.26	(2.17	39.39)	9.79	(2.26	42.42)	0.05	(0.03	0.08)	
Methotrexate use at baseline																	
Yes	13	0	0.0	6	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Hepatobiliary disorders
Dictionary-Derived Term: Hepatic function abnormal

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	318	3	0.9	326	19	5.8	<.001	6.18	(1.85	20.67)	6.50	(1.90	22.18)	0.05	(0.02	0.08)	
HRCT pattern																	0.158
UIP-like pattern only	206	3	1.5	206	11	5.3	0.030	3.67	(1.04	12.95)	3.82	(1.05	13.89)	0.04	(0.00	0.07)	
Other fibrotic patterns	125	0	0.0	126	8	6.3	0.004							0.06	(0.02	0.11)	
Region																	0.081
Asia	76	2	2.6	79	18	22.8	<.001	8.66	(2.08	36.05)	10.92	(2.44	48.92)	0.20	(0.10	0.30)	
Europe	147	1	0.7	154	1	0.6	0.974	0.95	(0.06	15.12)	0.95	(0.06	15.40)	-0.00	(-0.02	0.02)	
Canada and United States	69	0	0.0	67	0	0.0								0.00	(0.00	0.00)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	13	3.9	332	49	14.8	<.001	3.76	(2.08	6.79)	4.24	(2.25	7.97)	0.11	(0.06	0.15)	
Gender																	0.203
Male	177	5	2.8	179	12	6.7	0.086	2.37	(0.85	6.60)	2.47	(0.85	7.17)	0.04	(-0.01	0.08)	
Female	154	8	5.2	153	37	24.2	<.001	4.66	(2.24	9.67)	5.82	(2.61	12.98)	0.19	(0.11	0.27)	
Age group																	0.207
<65 years	121	8	6.6	139	23	16.5	0.014	2.50	(1.16	5.39)	2.80	(1.20	6.52)	0.10	(0.02	0.18)	
>=65 years	210	5	2.4	193	26	13.5	<.001	5.66	(2.22	14.44)	6.38	(2.40	16.99)	0.11	(0.06	0.16)	
Baseline FVC % predicted																	0.913
<=70%	193	9	4.7	196	33	16.8	<.001	3.61	(1.78	7.34)	4.14	(1.92	8.91)	0.12	(0.06	0.18)	
>70%	138	4	2.9	136	16	11.8	0.005	4.06	(1.39	11.83)	4.47	(1.45	13.73)	0.09	(0.03	0.15)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.739
Hypersensitivity pneumonitis	89	5	5.6	84	13	15.5	0.034	2.75	(1.03	7.39)	3.08	(1.05	9.05)	0.10	(0.01	0.19)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	2	3.3	64	10	15.6	0.019	4.77	(1.09	20.87)	5.46	(1.15	26.06)	0.12	(0.02	0.22)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	1	2.0	64	9	14.1	0.024	7.03	(0.92	53.68)	8.02	(0.98	65.58)	0.12	(0.03	0.21)	
Autoimmune ILDs	88	3	3.4	82	14	17.1	0.003	5.01	(1.49	16.80)	5.83	(1.61	21.13)	0.14	(0.05	0.23)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	3	7.9	0.545	1.70	(0.30	9.62)	1.76	(0.28	11.12)	0.03	(-0.07	0.14)	
Baseline bodyweight																	0.155
<=65 kg	89	3	3.4	91	21	23.1	<.001	6.85	(2.12	22.14)	8.60	(2.46	30.02)	0.20	(0.10	0.29)	
>65 kg	242	10	4.1	241	28	11.6	0.002	2.81	(1.40	5.66)	3.05	(1.45	6.43)	0.07	(0.03	0.12)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.959
Yes	21	1	4.8	18	3	16.7	0.222	3.50	(0.40	30.77)	4.00	(0.38	42.37)	0.12	(-0.08	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Alanine aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	12	3.9	314	46	14.6	<.001	3.78	(2.04	7.00)	4.26	(2.21	8.22)	0.11	(0.06	0.15)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.716
Yes	28	1	3.6	21	4	19.0	0.077	5.33	(0.64	44.30)	6.35	(0.65	61.73)	0.15	(-0.03	0.34)	
No	303	12	4.0	311	45	14.5	<.001	3.65	(1.97	6.77)	4.10	(2.12	7.92)	0.11	(0.06	0.15)	
Methotrexate use at baseline																	0.163
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	12	3.8	326	49	15.0	<.001	3.98	(2.16	7.35)	4.51	(2.35	8.66)	0.11	(0.07	0.16)	
HRCT pattern																	0.022
UIP-like pattern only	206	4	1.9	206	32	15.5	<.001	8.00	(2.88	22.22)	9.29	(3.22	26.78)	0.14	(0.08	0.19)	
Other fibrotic patterns	125	9	7.2	126	17	13.5	0.102	1.87	(0.87	4.04)	2.01	(0.86	4.70)	0.06	(-0.01	0.14)	
Region																	0.128
Asia	76	3	3.9	79	18	22.8	<.001	5.77	(1.77	18.80)	7.18	(2.02	25.53)	0.19	(0.09	0.29)	
Europe	147	4	2.7	154	14	9.1	0.020	3.34	(1.13	9.92)	3.58	(1.15	11.13)	0.06	(0.01	0.12)	
Canada and United States	69	6	8.7	67	10	14.9	0.260	1.72	(0.66	4.46)	1.84	(0.63	5.39)	0.06	(-0.05	0.17)	
Rest of World	39	0	0.0	32	7	21.9	0.002							0.22	(0.08	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	13	3.9	332	43	13.0	<.001	3.30	(1.81	6.02)	3.64	(1.92	6.91)	0.09	(0.05	0.13)	
Gender																	0.210
Male	177	6	3.4	179	13	7.3	0.104	2.14	(0.83	5.51)	2.23	(0.83	6.01)	0.04	(-0.01	0.09)	
Female	154	7	4.5	153	30	19.6	<.001	4.31	(1.95	9.52)	5.12	(2.17	12.07)	0.15	(0.08	0.22)	
Age group																	0.074
<65 years	121	8	6.6	139	17	12.2	0.125	1.85	(0.83	4.13)	1.97	(0.82	4.74)	0.06	(-0.01	0.13)	
>=65 years	210	5	2.4	193	26	13.5	<.001	5.66	(2.22	14.44)	6.38	(2.40	16.99)	0.11	(0.06	0.16)	
Baseline FVC % predicted																	0.952
<=70%	193	9	4.7	196	30	15.3	<.001	3.28	(1.60	6.73)	3.69	(1.70	8.01)	0.11	(0.05	0.16)	
>70%	138	4	2.9	136	13	9.6	0.022	3.30	(1.10	9.86)	3.54	(1.12	11.15)	0.07	(0.01	0.12)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.616
Hypersensitivity pneumonitis	89	4	4.5	84	12	14.3	0.026	3.18	(1.07	9.47)	3.54	(1.09	11.46)	0.10	(0.01	0.18)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	1	1.6	64	10	15.6	0.006	9.53	(1.26	72.25)	11.11	(1.38	89.67)	0.14	(0.05	0.23)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	2	4.0	64	8	12.5	0.111	3.13	(0.69	14.07)	3.43	(0.69	16.93)	0.09	(-0.01	0.18)	
Autoimmune ILDs	88	4	4.5	82	11	13.4	0.042	2.95	(0.98	8.90)	3.25	(0.99	10.66)	0.09	(0.00	0.17)	
Other ILDs	43	2	4.7	38	2	5.3	0.899	1.13	(0.17	7.65)	1.14	(0.15	8.50)	0.01	(-0.09	0.10)	
Baseline bodyweight																	0.141
<=65 kg	89	3	3.4	91	19	20.9	<.001	6.19	(1.90	20.20)	7.56	(2.15	26.60)	0.18	(0.08	0.27)	
>65 kg	242	10	4.1	241	24	10.0	0.012	2.41	(1.18	4.93)	2.57	(1.20	5.49)	0.06	(0.01	0.10)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.760
Yes	21	1	4.8	18	2	11.1	0.458	2.33	(0.23	23.66)	2.50	(0.21	30.12)	0.06	(-0.11	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Aspartate aminotransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	12	3.9	314	41	13.1	<.001	3.37	(1.81	6.29)	3.73	(1.92	7.24)	0.09	(0.05	0.13)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.842
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	12	4.0	311	41	13.2	<.001	3.33	(1.78	6.21)	3.68	(1.90	7.16)	0.09	(0.05	0.14)	
Methotrexate use at baseline																	0.193
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	12	3.8	326	43	13.2	<.001	3.50	(1.88	6.50)	3.87	(2.00	7.50)	0.09	(0.05	0.14)	
HRCT pattern																	0.158
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	26	12.6	<.001	5.20	(2.04	13.28)	5.81	(2.18	15.44)	0.10	(0.05	0.15)	
Other fibrotic patterns	125	8	6.4	126	17	13.5	0.061	2.11	(0.94	4.71)	2.28	(0.95	5.50)	0.07	(-0.00	0.14)	
Region																	0.051
Asia	76	2	2.6	79	17	21.5	<.001	8.18	(1.96	34.20)	10.15	(2.26	45.63)	0.19	(0.09	0.29)	
Europe	147	5	3.4	154	12	7.8	0.099	2.29	(0.83	6.34)	2.40	(0.82	6.99)	0.04	(-0.01	0.10)	
Canada and United States	69	6	8.7	67	8	11.9	0.534	1.37	(0.50	3.75)	1.42	(0.47	4.35)	0.03	(-0.07	0.13)	
Rest of World	39	0	0.0	32	6	18.8	0.005							0.19	(0.05	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	7	2.1	332	22	6.6	0.005	3.13	(1.36	7.23)	3.28	(1.38	7.80)	0.05	(0.01	0.08)	
Gender																	0.201
Male	177	4	2.3	179	7	3.9	0.368	1.73	(0.52	5.81)	1.76	(0.51	6.12)	0.02	(-0.02	0.05)	
Female	154	3	1.9	153	15	9.8	0.003	5.03	(1.49	17.03)	5.47	(1.55	19.30)	0.08	(0.03	0.13)	
Age group																	0.577
<65 years	121	2	1.7	139	10	7.2	0.034	4.35	(0.97	19.48)	4.61	(0.99	21.48)	0.06	(0.01	0.10)	
>=65 years	210	5	2.4	193	12	6.2	0.056	2.61	(0.94	7.28)	2.72	(0.94	7.86)	0.04	(-0.00	0.08)	
Baseline FVC % predicted																	0.775
<=70%	193	4	2.1	196	14	7.1	0.017	3.45	(1.15	10.28)	3.63	(1.17	11.25)	0.05	(0.01	0.09)	
>70%	138	3	2.2	136	8	5.9	0.118	2.71	(0.73	9.98)	2.81	(0.73	10.84)	0.04	(-0.01	0.08)	
Baseline bodyweight																	0.087
<=65 kg	89	1	1.1	91	11	12.1	0.003	10.76	(1.42	81.60)	12.10	(1.53	95.83)	0.11	(0.04	0.18)	
>65 kg	242	6	2.5	241	11	4.6	0.214	1.84	(0.69	4.90)	1.88	(0.68	5.17)	0.02	(-0.01	0.05)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.089
Yes	21	1	4.8	18	0	0.0	0.348	0.00			<0.01			-0.05	(-0.14	0.04)	
No	310	6	1.9	314	22	7.0	0.002	3.62	(1.49	8.81)	3.82	(1.53	9.55)	0.05	(0.02	0.08)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.112
Yes	28	1	3.6	21	0	0.0	0.382	0.00			<0.01			-0.04	(-0.10	0.03)	
No	303	6	2.0	311	22	7.1	0.002	3.57	(1.47	8.69)	3.77	(1.51	9.43)	0.05	(0.02	0.08)	
Methotrexate use at baseline																	0.206
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-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 last drug intake +28 days.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Gamma-glutamyltransferase increased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	318	6	1.9	326	22	6.7	0.002	3.58	(1.47	8.70)	3.76	(1.51	9.41)	0.05	(0.02	0.08)	
HRCT pattern																	0.557
UIP-like pattern only	206	5	2.4	206	13	6.3	0.054	2.60	(0.94	7.16)	2.71	(0.95	7.74)	0.04	(-0.00	0.08)	
Other fibrotic patterns	125	2	1.6	126	9	7.1	0.032	4.46	(0.98	20.25)	4.73	(1.00	22.35)	0.06	(0.01	0.11)	
Region																	0.221
Asia	76	1	1.3	79	9	11.4	0.011	8.66	(1.12	66.71)	9.64	(1.19	78.08)	0.10	(0.03	0.18)	
Europe	147	2	1.4	154	8	5.2	0.064	3.82	(0.82	17.68)	3.97	(0.83	19.03)	0.04	(-0.00	0.08)	
Canada and United States	69	4	5.8	67	5	7.5	0.696	1.29	(0.36	4.59)	1.31	(0.34	5.11)	0.02	(-0.07	0.10)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	18	5.4	332	49	14.8	<.001	2.71	(1.62	4.56)	3.01	(1.71	5.29)	0.09	(0.05	0.14)	
Gender																	0.724
Male	177	9	5.1	179	27	15.1	0.002	2.97	(1.44	6.13)	3.32	(1.51	7.27)	0.10	(0.04	0.16)	
Female	154	9	5.8	153	22	14.4	0.013	2.46	(1.17	5.17)	2.71	(1.20	6.09)	0.09	(0.02	0.15)	
Age group																	0.065
<65 years	121	2	1.7	139	19	13.7	<.001	8.27	(1.97	34.78)	9.42	(2.15	41.34)	0.12	(0.06	0.18)	
>=65 years	210	16	7.6	193	30	15.5	0.012	2.04	(1.15	3.62)	2.23	(1.17	4.24)	0.08	(0.02	0.14)	
Baseline FVC % predicted																	0.091
<=70%	193	13	6.7	196	25	12.8	0.046	1.89	(1.00	3.59)	2.02	(1.00	4.09)	0.06	(0.00	0.12)	
>70%	138	5	3.6	136	24	17.6	<.001	4.87	(1.91	12.39)	5.70	(2.11	15.43)	0.14	(0.07	0.21)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.382
Hypersensitivity pneumonitis	89	7	7.9	84	12	14.3	0.177	1.82	(0.75	4.39)	1.95	(0.73	5.23)	0.06	(-0.03	0.16)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	3	4.9	64	12	18.8	0.017	3.81	(1.13	12.86)	4.46	(1.19	16.69)	0.14	(0.03	0.25)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	6	12.0	64	12	18.8	0.327	1.56	(0.63	3.87)	1.69	(0.59	4.88)	0.07	(-0.06	0.20)	
Autoimmune ILDs	88	2	2.3	82	10	12.2	0.012	5.37	(1.21	23.76)	5.97	(1.27	28.14)	0.10	(0.02	0.18)	
Other ILDs	43	0	0.0	38	3	7.9	0.060							0.08	(-0.01	0.16)	
Baseline bodyweight																	0.896
<=65 kg	89	6	6.7	91	17	18.7	0.016	2.77	(1.15	6.71)	3.18	(1.19	8.48)	0.12	(0.02	0.21)	
>65 kg	242	12	5.0	241	32	13.3	0.001	2.68	(1.41	5.07)	2.93	(1.47	5.85)	0.08	(0.03	0.13)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.882
Yes	21	1	4.8	18	2	11.1	0.458	2.33	(0.23	23.66)	2.50	(0.21	30.12)	0.06	(-0.11	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Investigations
Dictionary-Derived Term: Weight decreased

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	17	5.5	314	47	15.0	<.001	2.73	(1.60	4.65)	3.03	(1.70	5.41)	0.09	(0.05	0.14)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.968
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	17	5.6	311	47	15.1	<.001	2.69	(1.58	4.58)	3.00	(1.68	5.35)	0.10	(0.05	0.14)	
Methotrexate use at baseline																	0.875
Yes	13	1	7.7	6	1	16.7	0.554	2.17	(0.16	29.10)	2.40	(0.12	46.39)	0.09	(-0.24	0.42)	
No	318	17	5.3	326	48	14.7	<.001	2.75	(1.62	4.68)	3.06	(1.72	5.44)	0.09	(0.05	0.14)	
HRCT pattern																	0.029
UIP-like pattern only	206	7	3.4	206	33	16.0	<.001	4.71	(2.13	10.41)	5.42	(2.34	12.57)	0.13	(0.07	0.18)	
Other fibrotic patterns	125	11	8.8	126	16	12.7	0.319	1.44	(0.70	2.98)	1.51	(0.67	3.39)	0.04	(-0.04	0.12)	
Region																	0.375
Asia	76	7	9.2	79	18	22.8	0.022	2.47	(1.10	5.58)	2.91	(1.14	7.44)	0.14	(0.02	0.25)	
Europe	147	7	4.8	154	26	16.9	<.001	3.55	(1.59	7.92)	4.06	(1.70	9.68)	0.12	(0.05	0.19)	
Canada and United States	69	4	5.8	67	5	7.5	0.696	1.29	(0.36	4.59)	1.31	(0.34	5.11)	0.02	(-0.07	0.10)	
Rest of World	39	0	0.0	32	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	23	6.9	332	54	16.3	<.001	2.34	(1.47	3.72)	2.60	(1.56	4.35)	0.09	(0.04	0.14)	
Gender																	0.544
Male	177	13	7.3	179	27	15.1	0.021	2.05	(1.10	3.85)	2.24	(1.12	4.50)	0.08	(0.01	0.14)	
Female	154	10	6.5	153	27	17.6	0.003	2.72	(1.36	5.42)	3.09	(1.44	6.62)	0.11	(0.04	0.18)	
Age group																	0.014
<65 years	121	2	1.7	139	22	15.8	<.001	9.58	(2.30	39.89)	11.19	(2.57	48.65)	0.14	(0.08	0.21)	
>=65 years	210	21	10.0	193	32	16.6	0.051	1.66	(0.99	2.77)	1.79	(0.99	3.22)	0.07	(-0.00	0.13)	
Baseline FVC % predicted																	0.998
<=70%	193	13	6.7	196	31	15.8	0.005	2.35	(1.27	4.35)	2.60	(1.32	5.14)	0.09	(0.03	0.15)	
>70%	138	10	7.2	136	23	16.9	0.014	2.33	(1.15	4.72)	2.61	(1.19	5.71)	0.10	(0.02	0.17)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.006
Hypersensitivity pneumonitis	89	13	14.6	84	9	10.7	0.442	0.73	(0.33	1.63)	0.70	(0.28	1.74)	-0.04	(-0.14	0.06)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	3	4.9	64	10	15.6	0.050	3.18	(0.92	11.00)	3.58	(0.94	13.71)	0.11	(0.00	0.21)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	3	6.0	64	13	20.3	0.029	3.39	(1.02	11.24)	3.99	(1.07	14.90)	0.14	(0.02	0.26)	
Autoimmune ILDs	88	1	1.1	82	15	18.3	<.001	16.10	(2.17	>99.99)	19.48	(2.51	>99.99)	0.17	(0.09	0.26)	
Other ILDs	43	3	7.0	38	7	18.4	0.118	2.64	(0.73	9.50)	3.01	(0.72	12.60)	0.11	(-0.03	0.26)	
Baseline bodyweight																	0.425
<=65 kg	89	7	7.9	91	21	23.1	0.005	2.93	(1.31	6.56)	3.51	(1.41	8.76)	0.15	(0.05	0.26)	
>65 kg	242	16	6.6	241	33	13.7	0.010	2.07	(1.17	3.66)	2.24	(1.20	4.19)	0.07	(0.02	0.12)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.573
Yes	21	1	4.8	18	1	5.6	0.911	1.17	(0.08	17.35)	1.18	(0.07	20.26)	0.01	(-0.13	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
Dictionary-Derived Term: Decreased appetite

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	22	7.1	314	53	16.9	<.001	2.38	(1.48	3.81)	2.66	(1.57	4.49)	0.10	(0.05	0.15)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.936
Yes	28	1	3.6	21	2	9.5	0.390	2.67	(0.26	27.49)	2.84	(0.24	33.64)	0.06	(-0.08	0.20)	
No	303	22	7.3	311	52	16.7	<.001	2.30	(1.44	3.69)	2.56	(1.52	4.34)	0.09	(0.04	0.15)	
Methotrexate use at baseline																	0.956
Yes	13	1	7.7	6	1	16.7	0.554	2.17	(0.16	29.10)	2.40	(0.12	46.39)	0.09	(-0.24	0.42)	
No	318	22	6.9	326	53	16.3	<.001	2.35	(1.47	3.77)	2.61	(1.55	4.41)	0.09	(0.04	0.14)	
HRCT pattern																	0.461
UIP-like pattern only	206	14	6.8	206	37	18.0	<.001	2.64	(1.47	4.74)	3.00	(1.57	5.74)	0.11	(0.05	0.17)	
Other fibrotic patterns	125	9	7.2	126	17	13.5	0.102	1.87	(0.87	4.04)	2.01	(0.86	4.70)	0.06	(-0.01	0.14)	
Region																	0.838
Asia	76	8	10.5	79	20	25.3	0.017	2.41	(1.13	5.13)	2.88	(1.18	7.02)	0.15	(0.03	0.27)	
Europe	147	7	4.8	154	19	12.3	0.019	2.59	(1.12	5.98)	2.81	(1.15	6.91)	0.08	(0.01	0.14)	
Canada and United States	69	8	11.6	67	14	20.9	0.141	1.80	(0.81	4.01)	2.01	(0.78	5.17)	0.09	(-0.03	0.22)	
Rest of World	39	0	0.0	32	1	3.1	0.266							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.
[3] Treatment by subgroup interaction p-value for homogeneity of the odds 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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Metabolism and nutrition disorders
Dictionary-Derived Term: Hyperglycaemia

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	11	3.3	332	2	0.6	0.012	0.18	(0.04	0.81)	0.18	(0.04	0.80)	-0.03	(-0.05	-0.01)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.531
Yes	21	2	9.5	18	0	0.0	0.179	0.00			<0.01			-0.10	(-0.22	0.03)	
No	310	9	2.9	314	2	0.6	0.031	0.22	(0.05	1.01)	0.21	(0.05	1.00)	-0.02	(-0.04	-0.00)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.563
Yes	28	2	7.1	21	0	0.0	0.211	0.00			<0.01			-0.07	(-0.17	0.02)	
No	303	9	3.0	311	2	0.6	0.030	0.22	(0.05	0.99)	0.21	(0.05	0.99)	-0.02	(-0.04	-0.00)	
Methotrexate use at baseline																	0.632
Yes	13	2	15.4	6	0	0.0	0.310	0.00			<0.01			-0.15	(-0.35	0.04)	
No	318	9	2.8	326	2	0.6	0.030	0.22	(0.05	1.00)	0.21	(0.05	0.99)	-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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	56	16.9	332	28	8.4	0.001	0.50	(0.33	0.76)	0.45	(0.28	0.73)	-0.08	(-0.14	-0.03)	
Gender																	0.918
Male	177	34	19.2	179	17	9.5	0.009	0.49	(0.29	0.85)	0.44	(0.24	0.82)	-0.10	(-0.17	-0.02)	
Female	154	22	14.3	153	11	7.2	0.045	0.50	(0.25	1.00)	0.46	(0.22	1.00)	-0.07	(-0.14	-0.00)	
Age group																	0.048
<65 years	121	19	15.7	139	5	3.6	<.001	0.23	(0.09	0.60)	0.20	(0.07	0.55)	-0.12	(-0.19	-0.05)	
>=65 years	210	37	17.6	193	23	11.9	0.108	0.68	(0.42	1.10)	0.63	(0.36	1.11)	-0.06	(-0.13	0.01)	
Baseline FVC % predicted																	0.152
<=70%	193	35	18.1	196	22	11.2	0.054	0.62	(0.38	1.02)	0.57	(0.32	1.01)	-0.07	(-0.14	0.00)	
>70%	138	21	15.2	136	6	4.4	0.003	0.29	(0.12	0.70)	0.26	(0.10	0.66)	-0.11	(-0.18	-0.04)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.391
Hypersensitivity pneumonitis	89	11	12.4	84	8	9.5	0.551	0.77	(0.33	1.82)	0.75	(0.28	1.96)	-0.03	(-0.12	0.06)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	11	18.0	64	6	9.4	0.158	0.52	(0.20	1.32)	0.47	(0.16	1.36)	-0.09	(-0.21	0.03)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	16	32.0	64	9	14.1	0.022	0.44	(0.21	0.91)	0.35	(0.14	0.87)	-0.18	(-0.33	-0.02)	
Autoimmune ILDs	88	12	13.6	82	5	6.1	0.102	0.45	(0.16	1.21)	0.41	(0.14	1.22)	-0.08	(-0.16	0.01)	
Other ILDs	43	6	14.0	38	0	0.0	0.017	0.00			<0.01			-0.14	(-0.24	-0.04)	
Baseline bodyweight																	0.391
<=65 kg	89	22	24.7	91	9	9.9	0.008	0.40	(0.20	0.82)	0.33	(0.14	0.77)	-0.15	(-0.26	-0.04)	
>65 kg	242	34	14.0	241	19	7.9	0.030	0.56	(0.33	0.96)	0.52	(0.29	0.95)	-0.06	(-0.12	-0.01)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.834
Yes	21	3	14.3	18	1	5.6	0.370	0.39	(0.04	3.42)	0.35	(0.03	3.73)	-0.09	(-0.27	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.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.10 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 - Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	53	17.1	314	27	8.6	0.001	0.50	(0.33	0.78)	0.46	(0.28	0.75)	-0.08	(-0.14	-0.03)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.952
Yes	28	3	10.7	21	1	4.8	0.451	0.44	(0.05	3.98)	0.42	(0.04	4.32)	-0.06	(-0.21	0.09)	
No	303	53	17.5	311	27	8.7	0.001	0.50	(0.32	0.77)	0.45	(0.27	0.73)	-0.09	(-0.14	-0.04)	
Methotrexate use at baseline																	0.484
Yes	13	2	15.4	6	0	0.0	0.310	0.00			<0.01			-0.15	(-0.35	0.04)	
No	318	54	17.0	326	28	8.6	0.001	0.51	(0.33	0.78)	0.46	(0.28	0.75)	-0.08	(-0.14	-0.03)	
HRCT pattern																	0.931
UIP-like pattern only	206	43	20.9	206	22	10.7	0.005	0.51	(0.32	0.82)	0.45	(0.26	0.79)	-0.10	(-0.17	-0.03)	
Other fibrotic patterns	125	13	10.4	126	6	4.8	0.091	0.46	(0.18	1.17)	0.43	(0.16	1.17)	-0.06	(-0.12	0.01)	
Region																	0.874
Asia	76	28	36.8	79	14	17.7	0.007	0.48	(0.28	0.84)	0.37	(0.18	0.78)	-0.19	(-0.33	-0.05)	
Europe	147	13	8.8	154	7	4.5	0.134	0.51	(0.21	1.25)	0.49	(0.19	1.27)	-0.04	(-0.10	0.01)	
Canada and United States	69	10	14.5	67	4	6.0	0.102	0.41	(0.14	1.25)	0.37	(0.11	1.26)	-0.09	(-0.19	0.02)	
Rest of World	39	5	12.8	32	3	9.4	0.648	0.73	(0.19	2.83)	0.70	(0.15	3.20)	-0.03	(-0.18	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.11 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 subgroup, by treatment, primary SOC and preferred term and - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
Overall summary																	
All patients	331	45	13.6	332	19	5.7	<.001	0.42	(0.25	0.70)	0.39	(0.22	0.68)	-0.08	(-0.12	-0.03)	
Gender																	0.729
Male	177	26	14.7	179	12	6.7	0.015	0.46	(0.24	0.88)	0.42	(0.20	0.86)	-0.08	(-0.14	-0.02)	
Female	154	19	12.3	153	7	4.6	0.015	0.37	(0.16	0.86)	0.34	(0.14	0.84)	-0.08	(-0.14	-0.02)	
Age group																	0.060
<65 years	121	13	10.7	139	2	1.4	0.001	0.13	(0.03	0.58)	0.12	(0.03	0.55)	-0.09	(-0.15	-0.03)	
>=65 years	210	32	15.2	193	17	8.8	0.048	0.58	(0.33	1.01)	0.54	(0.29	1.00)	-0.06	(-0.13	-0.00)	
Baseline FVC % predicted																	0.032
<=70%	193	28	14.5	196	17	8.7	0.072	0.60	(0.34	1.06)	0.56	(0.30	1.06)	-0.06	(-0.12	0.01)	
>70%	138	17	12.3	136	2	1.5	<.001	0.12	(0.03	0.51)	0.11	(0.02	0.47)	-0.11	(-0.17	-0.05)	
Underlying ILD Diagnosis in Groups																	0.475
Hypersensitivity pneumonitis	89	8	9.0	84	5	6.0	0.449	0.66	(0.23	1.94)	0.64	(0.20	2.04)	-0.03	(-0.11	0.05)	
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	61	9	14.8	64	4	6.3	0.119	0.42	(0.14	1.30)	0.39	(0.11	1.32)	-0.09	(-0.19	0.02)	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	16	32.0	64	9	14.1	0.022	0.44	(0.21	0.91)	0.35	(0.14	0.87)	-0.18	(-0.33	-0.02)	
Autoimmune ILDs	88	8	9.1	82	1	1.2	0.022	0.13	(0.02	1.05)	0.12	(0.02	1.01)	-0.08	(-0.14	-0.01)	
Other ILDs	43	4	9.3	38	0	0.0	0.054	0.00			<0.01			-0.09	(-0.18	-0.01)	
Baseline bodyweight																	0.240
<=65 kg	89	20	22.5	91	6	6.6	0.002	0.29	(0.12	0.70)	0.24	(0.09	0.64)	-0.16	(-0.26	-0.06)	
>65 kg	242	25	10.3	241	13	5.4	0.044	0.52	(0.27	1.00)	0.49	(0.25	0.99)	-0.05	(-0.10	-0.00)	
DMARD with known hepatotoxic effects use at baseline																	0.390
Yes	21	2	9.5	18	0	0.0	0.179	0.00			<0.01			-0.10	(-0.22	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.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020

Table 58.1.1.11 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 subgroup, by treatment, primary SOC and preferred term and - Treated Set - Overall population

Body System or Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Dictionary-Derived Term: Interstitial lung disease

	Placebo			Nintedanib			p-value	Nintedanib vs Placebo [2] Risk ratio			Odds ratio			Risk difference			p-value
	N	n	%	N	n	%	[1]	RR	Lower	Upper	OR	Lower	Upper	RD	Lower	Upper	[3]
No	310	43	13.9	314	19	6.1	0.001	0.44	(0.26	0.73)	0.40	(0.23	0.70)	-0.08	(-0.12	-0.03)	
DMARD with known gastrointestinal effects use at baseline																	0.429
Yes	28	2	7.1	21	0	0.0	0.211	0.00			<0.01			-0.07	(-0.17	0.02)	
No	303	43	14.2	311	19	6.1	<.001	0.43	(0.26	0.72)	0.39	(0.22	0.69)	-0.08	(-0.13	-0.03)	
Methotrexate use at baseline																	0.662
Yes	13	1	7.7	6	0	0.0	0.485	0.00			<0.01			-0.08	(-0.22	0.07)	
No	318	44	13.8	326	19	5.8	<.001	0.42	(0.25	0.71)	0.39	(0.22	0.68)	-0.08	(-0.13	-0.03)	
HRCT pattern																	0.980
UIP-like pattern only	206	35	17.0	206	15	7.3	0.003	0.43	(0.24	0.76)	0.38	(0.20	0.73)	-0.10	(-0.16	-0.03)	
Other fibrotic patterns	125	10	8.0	126	4	3.2	0.096	0.40	(0.13	1.23)	0.38	(0.12	1.24)	-0.05	(-0.10	0.01)	
Region																	0.616
Asia	76	27	35.5	79	10	12.7	<.001	0.36	(0.19	0.69)	0.26	(0.12	0.59)	-0.23	(-0.36	-0.10)	
Europe	147	10	6.8	154	4	2.6	0.083	0.38	(0.12	1.19)	0.37	(0.11	1.19)	-0.04	(-0.09	0.01)	
Canada and United States	69	5	7.2	67	3	4.5	0.493	0.62	(0.15	2.48)	0.60	(0.14	2.62)	-0.03	(-0.11	0.05)	
Rest of World	39	3	7.7	32	2	6.3	0.813	0.81	(0.14	4.57)	0.80	(0.13	5.11)	-0.01	(-0.13	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.
Subgroups with all categories are only presented, where at least one subgroup category has >= 10 events.

csap168\tlf\prop-saf.sas 13JUL2020