

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nintedanib (Ofev[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG

Modul 4 A

*Fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen bei
Kindern und Jugendlichen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	44
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte.....	45
4.2.5.2.3 Statistische Analysen.....	56
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	86

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	88
4.3.1.3.1.1	Mortalität	91
4.3.1.3.1.1.1	Endpunkt Tod	91
4.3.1.3.1.2	Morbidität	93
4.3.1.3.1.2.1	Endpunkt FVC.....	93
4.3.1.3.1.2.2	Endpunkt SpO ₂	100
4.3.1.3.1.2.3	Endpunkt akute Exazerbationen	106
4.3.1.3.1.2.4	Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen.....	110
4.3.1.3.1.2.5	Endpunkt 6-MWT.....	114
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	118
4.3.1.3.1.3.1	Endpunkt PedsQL™	118
4.3.1.3.1.4	Unerwünschte Ereignisse	125
4.3.1.3.1.4.1	Endpunkt Gesamtraten	129
4.3.1.3.1.4.2	Endpunkte zu UE von besonderem Interesse, Safety Topics, Diarrhö, sowie UE nach SOC und PT.....	130
4.3.1.3.1.4.3	Andere Sicherheitsendpunkte	134
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	136
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	145
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	145
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	145
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	145
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	146
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	146
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	146
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	149
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	149
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	149
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	149
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	150
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	151
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	151
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	152
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	153
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	153
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	154
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	154
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	154
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	155
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	155
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	155
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	155
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	157

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	169
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	169
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	169
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	170
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	170
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	170
4.6	Referenzliste.....	172
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		180
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		183
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		185
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		186
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		223
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		236

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nintedanib (Teilanwendungsgebiet A1, Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD)	20
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nintedanib (Teilanwendungsgebiet A1)	32
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nintedanib (Teilanwendungsgebiet A2)	34
Tabelle 4-4: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte der Studie InPedILD®	45
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (beide Teilanwendungsgebiete).....	69
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (beide Teilanwendungsgebiete)	70
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Ausgangswerte und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS).....	75
Tabelle 4-13: Behandlungsdauer, Beobachtungsdauer, Studienabbrüche und Therapieabbrüche aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Tod.....	92
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts FVC	94

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FVC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die <i>absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$/$\geq 10\%$ (% des Sollwertes)</i> vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die <i>absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes und des FVC z-Scores</i> vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts SpO ₂	100
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SpO ₂ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die <i>absolute Zunahme der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung um $> 4\%$</i> vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die <i>absolute Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung und unter Belastung</i> vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts akute Exazerbation	106
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt akute Exazerbation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod</i> bis zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen.....	110
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung</i> bis zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts 6-MWT	114
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 6-MWT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die <i>absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT</i> vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts PedsQL™	118
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PedsQL™ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-37: Rücklaufquote für den PedsQL™ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die <i>Verbesserung bzw. Verschlechterung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte bzw. ≥ 15 Punkte</i> vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die <i>absolute Veränderung des PedsQLTM</i> vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	125
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <i>Gesamtraten</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <i>Gesamtraten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>UE von besonderem Interesse (AESI)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-45: Ergebnisse für UE nach <i>Safety Topics</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-46: Ergebnisse für <i>Diarrhö differenziert nach Schweregrad</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die <i>absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores und des BMI-for-Age z-Scores</i> vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-48: Ergebnisse für einen <i>pathologischen Befund in epiphysealer Wachstumsfuge (Bildgebung), in zahnärztlicher Untersuchung und in zahnärztlicher Bildgebung</i> bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-49: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	137
Tabelle 4-50: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie InPedILD [®] zu Woche 24 Endpunkte	140
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die <i>absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores</i> vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-52: Liste der eingeschlossenen Studien	145
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	147
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	147
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	148
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	148
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	150
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	151
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	152
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	154
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-64: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nintedanib (Teilanwendungsgebiet A1, Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD)	162
Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	169
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie InPedILD®	224
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	237

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign der InPedILD® inklusive DBL1 und finale Datenschnitt (DBL2)	57
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (beide Teilanwendungsgebiete).....	68
Abbildung 3: Adjustierte <i>absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes</i> vom Ausgangswert bis zu Woche 52.	98
Abbildung 4: Adjustierte <i>absolute Veränderung des FVC z-Scores</i> vom Ausgangswert bis zu Woche 52.....	99
Abbildung 5: Adjustierte <i>absolute Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung</i> vom Ausgangswert bis zu Woche 52.	104
Abbildung 6: Adjustierte <i>absolute Veränderung der SpO₂ unter Belastung</i> vom Ausgangswert bis zu Woche 24 und 52.	105
Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot zum Endpunkt <i>Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod</i>	109
Abbildung 8: Kaplan-Meier Plot zum Endpunkt <i>Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung</i>	113
Abbildung 9: Adjustierte <i>absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT</i> vom Ausgangswert bis zu Woche 24 und 52	117
Abbildung 10: Adjustierte <i>absolute Veränderung des PedsQL™ Patientenfragebogens</i> vom Ausgangswert bis zu Woche 24 und 52.	123
Abbildung 11: Adjustierte <i>absolute Veränderung des PedsQL™ Elternfragebogens</i> vom Ausgangswert bis zu Woche 24 und 52.....	124
Abbildung 12: Patientenfluss der Studie InPedILD® zum finalen Datenschnitt.....	235

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MWT	6-Minuten Gehstest (6-Minute Walk Test)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
ALT	Alanin Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AP	Alkalische Phosphatase
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (activated partial thromboplastin time)
AST	Aspartat Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society
AUC _{τ,ss}	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im Fließgleichgewicht (Area under the plasma concentration-time curve at steady State)
ΔBAZ	Veränderung des BMI-for-Age z-Scores
Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
BIcMQ	Boehringer Ingelheim customised MedDRA Query
ChILD	Interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (Childhood Interstitial Lung Disease)
cHP	Chronische Hypersensitivitätspneumonitis (Chronic hypersensitivity Pneumonitis)
CL	Clearance
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD-ILD	Kollagenosen-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen (Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases)

Abkürzung	Bedeutung
CTP	Clinical Trial Protocol
CV	Variationskoeffizienten (Coefficient of Variation)
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DBL	Datenschnitt (Data Base Lock)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid (Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide)
EC	Europäische Kommission
eCRF	Elektronisches Fallberichtformular (Electronic case report form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EoT	Ende der Behandlung (End-of-Treatment)
ERS	European Respiratory Society
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA	Food and Drug Administration
FEV	Forced Expiratory Volume
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FPE	First Patient enrolled
FPI	First Patient in (First Patient randomized)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
GGT	Gamma-glutamyltransferase
GI	Gastrointestinal
GLI	Global Lung Function Initiative
HAZ	Height-for-age z-score
Δ HAZ	Veränderung des Height-for-Age z-Acores

Abkürzung	Bedeutung
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
HRCT	Hochauflösende Computer-Tomografie (High-Resolution Computed Tomography)
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Haematopoietic stem cell transplant)
I.E.	Internationale Einheit
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
Inf	Unendlich (Infinity)
INR	Internationales normalisiertes Verhältnis (International Normalized Ratio)
iPD	Wichtige Protokollabweichung (Important Protocol Deviation)
IPF	Idiopathische Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
JRS	Japanese Respiratory Society
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LPI	Last Patient in
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MAP	meta-analytic-predictive
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse
n	Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis
N.B.	Nicht berechenbar
n.b.	Nicht berechnet
n.d.	Nicht durchgeführt
NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum (Non-steroidal anti-inflammatory drug)
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
OR	Odds Ratio
PAH	Pulmonal Arterielle Hypertonie
PDCO	Pädiatrische Ausschuss (Paediatric Committee)
PedsQL™	Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire)
PF-ILD	Progredient fibrosierenden interstitielle Lungenerkrankungen
P-Gp	P-Glykoprotein
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (Paediatric Investigation Plan)
PK	Pharmakokinetik
PKS	Pharmakokinetisches Parameter Analyse Set (Pharmacokinetic Parameter Analyse Set)
PPF	Progrediente pulmonale Fibrose
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTT	Prothrombinzeit (Prothrombin time)
PopPK	Populationspharmakokinetik
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RS	Randomisierungs Set (Randomized set)
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SCS	Screened Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)

Abkürzung	Bedeutung
SE	Standardfehler (Standard Error)
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (Standard Error of the Mean)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMC	Safety Monitoring Committee
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SoC	Standardtherapie (Standard of Care)
SOP	Standard Operating Procedure
SpO ₂	Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation)
SSc	Systemische Sklerose
SSc-ILD	Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	Behandlungsset (Treated Set)
TSAP	Statistischer Analyseplan (Trial Statistical Analysis Plan)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UIP	Gewöhnliche interstitielle Lungenentzündung (Usual interstitial Pneumonia)
ULN	Obere Grenze der Norm (Upper level of normal)
USA	United States of America
WAZ	Weight-for-age z-score
Δ WAZ	Veränderung des Weight-for-age z-scores
WHO	World Health Organization
WOCBP	Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (Woman of childbearing potential)
ZNS	Zentralnervensystem
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) erstmals zugelassen (European Commission (EC), 2015). Zudem ist Nintedanib zur Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) (Zulassung am 17.04.2020) sowie im Anwendungsgebiet der anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (andere chronische PF-ILD¹) (Zulassung am 13.07.2020) angezeigt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a).

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet von Nintedanib zur Behandlung einer fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) bei Kindern und Jugendlichen. Die Zulassung erhielt Nintedanib am 12.02.2025 gemäß Fachinformation zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie mit SSc-ILD (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a; European Medicines Agency, 2025).

Fragestellung

Die interstitielle Lungenerkrankung im Kindesalter (chILD) umfasst ein komplexes und heterogenes Spektrum von über 200 seltenen Atemwegserkrankungen. Als fibrosierende Ausprägungen einer ILD werden irreversible Vernarbungsprozesse der Lunge beschrieben, die zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion mit Störungen des Gasaustausches bis hin zu Lungenversagen führen können (Mulugeta et al., 2015; Deterding et al., 2019). Damit ist die fibrosierende ILD eine schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, welche durch eine hohe Krankheitslast gekennzeichnet ist.

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Zusatznutzens gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V von Nintedanib zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Best Supportive Care (BSC)². Gemäß Fachinformation ist Nintedanib angezeigt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im

¹ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) / (Japanese Respiratory Society) JRS / Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der "progredienten pulmonalen Fibrose" (PPF) verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

² Da in Bezug auf die Kriterien zur Bestimmung der zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet vergleichbare Voraussetzungen vorliegen wie für das Anwendungsgebiet der chronischen progredient fibrosierenden ILD bei erwachsenen Patientinnen und Patienten und seither keine weiteren Therapien für Kinder und Jugendliche zugelassen wurden, wird von der Übertragbarkeit der vom G-BA bestimmten zVT BSC auf das vorliegende Anwendungsgebiet ausgegangen und in Analogie zu den vorangegangenen Nutzenbewertungen von Nintedanib in der Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen, BSC als zVT herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021c; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d).

Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit SSc-ILD, woraus sich zwei Teilanwendungsgebiete ableiten lassen. Teilanwendungsgebiet A1 umfasst Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD. Da für Erwachsene mit SSc-ILD bereits eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erfolgt ist, umfasst das im vorliegenden Dossier dargestellte Teilanwendungsgebiet A2 lediglich Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD.

Bei der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Besonderheiten der pädiatrischen Zulassungserweiterung von Nintedanib zu berücksichtigen. Die Zulassung von Nintedanib zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen begründet sich auf dem mit der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) abgestimmten pädiatrischen Prüfplan (PIP) (EMA-001006-PIP05-18). Aufgrund der Gemeinsamkeiten in der zugrundeliegenden Pathophysiologie beim fibrotischen Lungenaufbau bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (siehe Modul 2) sowie der beobachteten klinischen Wirksamkeit von Nintedanib bei Erwachsenen mit fibrosierenden ILD (IPF, andere chronische PF-ILD³ und SSc-ILD) ist die zugrundeliegende Hypothese des PIP, dass die antifibrotische Wirkung von Nintedanib in einer pädiatrischen Population zu vergleichbaren Effekten führt. Vor diesem Hintergrund und insbesondere, da eine Wirksamkeitsstudie aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als nicht durchführbar erachtet wird, wurde die Zulassungsstudie InPedILD[®] im Rahmen des PIP als Pharmakokinetik (PK)- und Sicherheitsstudie konzipiert. Wirksamkeitsendpunkte wurden in der Studie InPedILD[®] supportiv erhoben und ermöglichen eine Beurteilung der Wirksamkeit unter Bezugnahme auf die Studienergebnisse bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden ILD. Dementsprechend basiert die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Nintedanib zum einen auf der Studie InPedILD[®] und wird zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet. Im vorliegenden Dossier erfolgt daher entsprechend der Zulassung die Darstellung eines Evidenztransfers.

Diese Möglichkeit eines Evidenztransfers ist seit 2017 in der Verfahrensordnung des G-BA verankert und erlaubt unter Bezugnahme auf die EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder zu übertragen.

Datenquellen

Als Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zVT wird die Zulassungsstudie InPedILD[®] (1199-0337) herangezogen. Bei der Studie InPedILD[®] handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der PK und Sicherheit von Nintedanib zusätzlich zur

³ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

Standardtherapie (SoC) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur SoC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanter fibrosierender ILD. Insgesamt wurden 39 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert.

Im Rahmen des Evidenztransfers werden darüber hinaus Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen herangezogen und auf Kinder und Jugendliche übertragen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt unter Bezugnahme auf bereits erfolgte Nutzenbewertungen von Nintedanib bei Erwachsenen mit fibrosierender ILD im Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD (ausgenommen IPF), in denen bereits ein Zusatznutzen von Nintedanib festgestellt ist (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a). Für das Anwendungsgebiet der SSc-ILD beschloss der G-BA, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es werden randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, in denen Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD mit Nintedanib im Vergleich zur zVT (BSC) über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen behandelt wurden. Für Teilanwendungsgebiet A1 werden Studien mit Kindern und Jugendlichen mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD und für Teilanwendungsgebiet A2 Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD berücksichtigt.

Relevante Studien müssen Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt berichten. 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 Studie InPedILD[®] 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.

Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer Übertragung der Evidenz zur Anwendung von Nintedanib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fibrosierender ILD auf die pädiatrische Population.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Nintedanib zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen in einem Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD wurde mit der Zulassung durch die EMA bestätigt. Nachfolgend wird der Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zVT beschrieben.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib wird in den beiden Teilanwendungsgebieten vorgenommen:

- A1: Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD: Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zVT BSC begründet sich auf der pädiatrischen Studie InPedILD[®] sowie dem Transfer der Evidenz aus dem Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD bei erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population.
- A2: Kinder und Jugendlichen mit SSc-ILD: Es liegen keine Ergebnisse vor, die eine Beschreibung des Zusatznutzens ermöglichen. Der Zusatznutzen in diesem Teilanwendungsgebiet lässt sich somit nicht belegen.

Die folgende Ableitung des Zusatznutzens beschränkt sich auf Teilanwendungsgebiet A1, Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD.

Analysezeitpunkte

Daten wurden während der doppelblinden Phase der Studie InPedILD[®] zum Ausgangswert und zu den Zeitpunkten Woche 2, Woche 6, Woche 12 und Woche 24 erhoben. In der darauffolgenden Open-Label Phase kamen die weiteren Zeitpunkte Woche 26, Woche 36 und Woche 52 hinzu. Für die Auswertung der Endpunkte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde grundsätzlich der volle doppelblinde Beobachtungszeitraum zu Grunde gelegt, d. h. Daten bis zu Woche 24. Für die Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)-Analysen gingen zusätzlich die Daten bis zu Woche 52 in das Modell ein, dargestellt wurden die Ergebnisse zu Woche 24.

Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen

Übertragbarkeit der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD

Die Ableitung des Zusatznutzens von Nintedanib erfolgt anhand eines Evidenztransfers, in dessen Rahmen, gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA (European Medicines Agency, 2018), Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden können. Ein solcher Evidenztransfer ist notwendig, wenn aufgrund limitierender Umstände, wie z. B. der geringen Prävalenz der Erkrankung in der pädiatrischen Population, die Generierung von Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit nur eingeschränkt möglich ist. Die folgenden Kriterien bilden nach dem „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA den Rahmen für einen möglichen Evidenztransfer (European Medicines Agency, 2018):

- Kriterium 1: Der Wirkmechanismus muss vergleichbar sein
- Kriterium 2: Das Krankheitsbild muss vergleichbar sein

- Kriterium 3: Das klinische Ansprechen auf die Behandlung muss vergleichbar sein

Im Rahmen des PIP von Nintedanib folgte die EMA einer Übertragung der Evidenz zur Zulassung für Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD (European Medicines Agency, 2019; European Medicines Agency, 2025). Dementsprechend wird die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Nintedanib auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Population begründet. In diesem Zusammenhang werden alle von der EMA geforderten Kriterien zur Übertragung der Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche als erfüllt erachtet und in Abschnitt 4.4.2 näher diskutiert: Dem Wirkmechanismus liegen bei Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen gemeinsame grundlegende Prozesse im fibrotischen Umbau der Lunge zu Grunde; der fibrosierende Phänotyp ist zwischen der pädiatrischen und erwachsenen ILD vergleichbar und durch einen ähnlichen klinischen Verlauf gekennzeichnet; die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit haben ein vergleichbares klinisches Ausmaß.

Auch in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Demnach kann ein Zusatznutzen anerkannt werden, sofern die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde und die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis auch im Hinblick auf die Nutzenbewertung zulässig und begründet ist. Die Übertragbarkeit der Evidenz aus Sicht der EMA bildet für den G-BA die Mindestvoraussetzung für die Akzeptanz eines Evidenztransfers. Im vorliegenden Anwendungsgebiet akzeptiert die EMA eine solche Extrapolation der Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Erwachsenen, womit die Mindestvoraussetzung für den Evidenztransfer in der Nutzenbewertung erfüllt ist (European Medicines Agency, 2025).

Für die Nutzenbewertung leiten sich aus den bisherigen Verfahren zudem die folgenden Kriterien für die Anerkennung eines Zusatznutzens ab:

- eine identische oder vergleichbare zVT
- ein Zusatznutzen bei erwachsenen Patientinnen bzw. Patienten

Da die bei Erwachsenen häufig auftretende Erkrankungsentität IPF bei Kindern fast nicht vorkommt, werden für die Übertragung der Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich die beiden weiteren Anwendungsgebiete in der erwachsenen Population herangezogen. Der G-BA stellte bei erwachsenen Patientinnen und Patienten einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC im Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD und keinen Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC im Anwendungsgebiet der SSc-ILD fest (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d). In den beiden pädiatrischen Teilanwendungsgebieten wird ebenfalls BSC als zVT herangezogen.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nintedanib im Teilanwendungsgebiet A1 (Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD), basierend auf der Studie InPedILD[®], sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens anhand des Evidenztransfers wird nachfolgend diskutiert.

Für Teilanwendungsgebiet A2 (Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit SSC-ILD) liegen keine Ergebnisse vor, die eine Beschreibung des Zusatznutzens ermöglichen.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nintedanib (Teilanwendungsgebiet A1, Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD)

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Mortalität	
Tod	
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	0/26 (0%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod (als Mortalitäts-assoziiertes Endpunkt): Ergebnisse siehe Morbidität	
Morbidität	
FVC	
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ (% des Sollwertes) zu Woche 24	5/23 (21,7%) vs. 0/12 (0%) RR: N.B.
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 10\%$ (% des Sollwertes) zu Woche 24	1/23 (4,3%) vs. 0/12 (0%) RR: N.B.
Absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes bis Woche 24	N=23 vs. N=12 Adjustierte MWD: 1,2052 [-3,3966; 5,8070]; 0,5962
Absolute Veränderung des FVC z-Scores bis Woche 24	N=23 vs. N=12 Adjustierte MWD: 0,089 [-0,299; 0,477]; 0,6434
SpO₂	
Absolute Zunahme der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung um $>4\%$ zu Woche 24	1/7 (14,3%) vs. 0/2 (0%) RR: N.B.
Absolute Veränderung der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung bis Woche 24	N=24 vs. N=12 Adjustierte MWD: 2,31 [-0,39; 5,02]; 0,0908
Absolute Veränderung der SpO ₂ unter Belastung bis Woche 24	N=18 vs. N=10 Adjustierte MWD: 0,03 [-4,72; 4,77]; 0,9913
Akute Exazerbation	
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod über 24 Wochen	1/26 (3,9%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation über 24 Wochen	1/26 (3,9%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Hospitalisierung	
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung über 24 Wochen	2/26 (7,7%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.
6-MWT	
Absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT bis Woche 24	N=21 vs. N=11 Adjustierte MWD: 7,2 [-50,7; 65,0]; 0,8012
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL™	
Verbesserung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Patientenfragebogen)	11/21 (52,4%) vs. 8/11 (72,7%) RR: 0,73 [0,43; 1,24]; 0,2374
Verbesserung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Patientenfragebogen)	4/21 (19,0%) vs. 1/11 (9,1%) RR: 1,56 [0,19; 12,66]; 0,6756
Verschlechterung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Patientenfragebogen)	2/21 (9,5%) vs. 2/11 (18,2%) RR: 0,83 [0,15; 4,53]; 0,8322
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Patientenfragebogen)	0/21 (0%) vs. 1/11 (9,1%) RR: N.B.
Verbesserung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Elternfragebogen)	10/21 (47,6%) vs. 6/11 (54,5%) RR: 0,82 [0,44; 1,54]; 0,5387
Verbesserung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Elternfragebogen)	5/21 (23,8%) vs. 0/11 (0%) RR: N.B.
Verschlechterung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Elternfragebogen)	4/21 (19,0%) vs. 1/11 (9,1%) RR: 2,51 [0,29; 21,40]; 0,4013
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Elternfragebogen)	2/21 (9,5%) vs. 0/11 (0%) RR: N.B.
Absolute Veränderung des PedsQL™ bis Woche 24 (Patientenfragebogen)	N=21 vs. N=11 adjustierte MWD: 1,030 [-5,848; 7,908]; 0,7613
Absolute Veränderung des PedsQL™ bis Woche 24 (Elternfragebogen)	N=21 vs. N=11 adjustierte MWD: -0,13 [-8,975; 8,707]; 0,9755
Unerwünschte Ereignisse	
Gesamtraten	
Gesamtrate UE	22/26 (84,6%) vs. 11/13 (84,6%) RR: 1,00 [0,74; 1,60]; 1,0000 ^a
Gesamtrate SUE	2/26 (7,7%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 1,00 [0,10; 27,11]; 1,0000 ^a
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	2/26 (7,7%) vs. 0/13 (0%) RR: Inf [0,20; Inf]; 0,4373 ^a
UE von besonderem Interesse, Safety Topics, Diarrhö, sowie UE nach SOC und PT	
UE von besonderem Interesse	
Es gab keine statistisch signifikanten Ereignisse	
Safety Topics	

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Es gab keine statistisch signifikanten Ereignisse	
Diarrhö differenziert nach Schweregrad ^b	
Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 1)	6/26 (23,1%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 3,00 [0,51; 77,09]; 0,3665
Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 2)	3/26 (11,5%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 1,50 [0,17; 38,59]; 0,8713
Schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad ≥3)	0/26 (0%) vs. 0/13 (0%) RR: N.B.
UE nach SOC und PT	
Bei den UE nach SOC und PT traten ebenfalls keine statistisch signifikanten Ereignisse auf.	
Andere Sicherheitsendpunkte	
Absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores	N=22 vs. N=12 adjustierte MWD: -0,016 [-0,119; 0,087]; 0,7471
Absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores	N=22 vs. N=12 adjustierte MWD: -0,381 [-0,680; -0,083]; 0,0139
Pathologischer Befund in epiphysealer Wachstumsfuge	2/26 (7,7%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 1,00 [0,10; 27,11]; 1,0000 ^a
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Untersuchung	5/26 (19,2%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 2,50 [0,41; 63,68]; 0,4667 ^a
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Bildgebung	9/26 (34,6%) vs. 4/13 (30,8%) RR: 1,13 [0,43; 6,80]; 0,9105 ^a
a: zwei*einseitiger p-Wert basierend auf einem Suissa-Shuster-Z-pooled-Test	
b: Patientinnen und Patienten wurden jeweils nur einmal mit maximalem Schweregrad berücksichtigt	
6-MWT: 6-Minuten Gehstest (6-Minute Walk Test); BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); HR: Hazard Ratio; Inf: unendlich (Infinity); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); MWD: Mittelwertdifferenz; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten in der Analyse; n.b.: Nicht berechnet; N.B.: Nicht berechenbar; PedsQL™: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SpO ₂ : Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes	

Ergebnisse zur Wirksamkeit (Teilanwendungsgebiet A1)

Hinsichtlich Wirksamkeit wurden in der Studie InPedILD[®] die Endpunkte Forcierte Vitalkapazität (FVC) (in % des Sollwerts bzw. z-Score), Sauerstoffsättigung (SpO₂), akute Exazerbation, respiratorische-bedingte Hospitalisierung, 6-Minuten Gehstest (6-MWT) und der patienten- bzw. elternberichtete Fragebogen PedsQL™ erhoben. Die Studie InPedILD[®] wurde als explorative Studie mit Fokus auf die PK und Sicherheit von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen konzipiert. Wirksamkeitsendpunkte wurden zwar unterstützend erhoben, die Studie war jedoch nicht für statistische Tests in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte gepowert. Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde eine Extrapolation des Behandlungseffekts von

Nintedanib bei Erwachsenen auf die pädiatrische Population präspezifiziert, welche Teil des mit der EMA abgestimmten PIP zu Nintedanib ist (European Medicines Agency, 2019).

Die adjustierten mittleren Veränderungen (Standardfehler, SE) der FVC in % des Sollwertes lagen in Woche 24 bei 0,3 (1,3) in der Nintedanib-Gruppe und -0,9 (1,8) in der Placebo-Gruppe. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte Mittelwertdifferenz (MWD) von 1,2 [95%-KI: -3,4; 5,8], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind. Damit einhergehend erreichten 21,7% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (5 von 23 Patientinnen und Patienten) eine absolute FVC-Zunahme von $\geq 5\%$ (% des Sollwertes) und keiner der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (0 von 12 Patientinnen und Patienten). Ein Behandlungsunterschied in der Veränderung der FVC zugunsten von Nintedanib gegenüber Placebo wurde auch bei Erwachsenen mit fibrosierender ILD beobachtet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b).

Zudem wurde eine Stabilisierung der SpO₂ in Ruhe in der Nintedanib-Gruppe im Vergleich zu einem leichten Rückgang in der Placebo-Gruppe (adjustierte mittlere Veränderung [SE] von 0,1% [0,8] gegenüber -2,3% [1,1]) beobachtet. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von 2,3 [95%-KI: -0,4; 5,0], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind. Die beobachtete Stabilisierung der SpO₂ in Ruhe in der Nintedanib-Gruppe ist konsistent mit der Verbesserung der FVC in % des Sollwerts in eben dieser Gruppe.

Um den Einfluss von Nintedanib auf die Lungenfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD mit einer höheren Aussagesicherheit einordnen zu können, wurde im Rahmen des mit der EMA abgestimmten PIP zusätzlich eine Extrapolationsstudie durchgeführt. Hierbei wurden die verfügbaren Daten der erwachsenen Population aus den Anwendungsgebieten fibrosierender ILD (IPF, andere chronische PF-ILD⁴ und SSc-ILD) meta-analytisch zusammengefasst, um diese anschließend unter Verwendung eines Bayes'schen Ansatzes mittels meta-analytic-predictive (MAP) Prior formal zur Beurteilung der Wirksamkeit in Kindern und Jugendlichen heranzuziehen. Die Analyse wurde im statistischen Analyseplan (TSAP) präspezifiziert und gemäß Best et al. 2021 (Bayesian dynamic borrowing approach) durchgeführt (Best et al., 2021; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022). Ausgangslage für diese Analyse ist der beobachtete konsistente Effekt in der jährlichen Veränderung der FVC (ml/Jahr) bei Erwachsenen über alle Anwendungsgebiete von Nintedanib hinweg, welche die Extrapolation des Behandlungseffekts von der erwachsenen auf die pädiatrische Population unterstützt. Da bei Kindern und Jugendlichen entwicklungsbedingt von einem Anstieg der Lungenfunktion auszugehen ist, wurde für die Extrapolationsanalyse die Veränderung der FVC in % des Sollwerts herangezogen, da dieser Endpunkt aufgrund der Berücksichtigung von Alter und Körpergröße besser geeignet ist. Entsprechend des doppelblinden Analysezeitraums der Studie InPedILD[®] von 24 Wochen erfolgte die Herleitung des MAP Priors ebenfalls auf Basis des beobachteten Behandlungseffekts zu Woche 24 in den mit Erwachsenen durchgeführten Studien. Die vorab durch ein Experten-Gremium festgelegte

⁴ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

Gewichtung der Daten der Erwachsenen von 56% ergab eine mediane Differenz für die Veränderung der FVC in % des Sollwertes zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert von 1,63 (95% -Glaubwürdigkeitsintervall: -0,69; 3,40). Die entsprechende posteriore Wahrscheinlichkeit einer Überlegenheit von Nintedanib gegenüber Placebo betrug 95,5%, womit das vorgegebene Evidenzniveau von 90% erfüllt wurde. Selbst bei einer niedrigeren Gewichtung der Erwachsenenendaten von nur 10%, wurde immer noch ein einseitiges Evidenzniveau von 80% erreicht. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD ebenso wirksam ist. Eine zusätzlich durchgeführte Tipping Point Analyse ergab, dass auch eine geringere Gewichtung der Daten der Erwachsenen zu einem vergleichbaren Ergebnis führt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023; Maher et al., 2024).

Es wurde zudem eine Sensitivitätsanalyse des Bayes'schen Ansatzes mittels MAP Prior durchgeführt unter Ausschluss der erwachsenen Population mit IPF und unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten der Studie INBUILD[®] mit einem Fibrosierungsmuster, das ähnlich zu dem einer gewöhnlichen interstitiellen Lungenentzündung ist (UIP-like fibrotic pattern). Für verschiedene Evidenzniveaus haben der ursprüngliche Bayes'sche Ansatz und die jeweilige Sensitivitätsanalyse in Bezug auf den effektiven Stichprobenumfang zu vergleichbaren Ergebnissen geführt (European Medicines Agency, 2025).

Für den 6-MWT und den PedsQL[™], die ebenfalls explorativ in der Studie InPedILD[®] erhoben wurden, lassen sich keine Hinweise auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ableiten.

Für die Endpunkte *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* und *Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung* wurden bis Woche 24 in der Nintedanib-Gruppe eine akute Exazerbation bzw. zwei respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen beobachtet, eine davon aufgrund einer Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Erkrankung. In der Vergleichsgruppe traten keine Ereignisse auf. Bei Erwachsenen mit anderen chronischen PF-ILD⁵ wurde ein geringer Zusatznutzen für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* von Nintedanib gegenüber Placebo festgestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a).

Aufgrund des zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten vergleichbaren Wirkmechanismus und Erkrankungsbildes wird die Übertragbarkeit des Zusatznutzens in der Wirksamkeit bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche als gerechtfertigt angesehen; dieser wurde insbesondere im Entgegenwirken der Verschlechterung der Lungenfunktion und in der Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung beobachtet.

⁵ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

Ergebnisse zur Sicherheit (Teilanwendungsgebiet A1)

Insgesamt traten bei 84,6% der Patientinnen und Patienten sowohl im Nintedanib-Arm (22 von 26 Patientinnen und Patienten) als auch im Placebo-Arm (11 von 13 Patientinnen und Patienten) unerwünschte Ereignisse (UE) auf. In beiden Behandlungsarmen lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem schwerwiegenden UE (SUE) bei 7,7% (2 von 26 Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm; 1 von 13 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm). 7,7% der Patientinnen und Patienten hatten im Nintedanib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führte (2 von 26 Patientinnen und Patienten) und im Placebo-Arm trat kein UE auf, das zum Therapieabbruch führte (0 von 13 Patientinnen und Patienten).

Diarrhö war das häufigste UE im Nintedanib-Arm. Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 1 und Grad 2) traten bei insgesamt 34,6% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (9 von 26 Patientinnen und Patienten) und bei 15,4% der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (2 von 13 Patientinnen und Patienten) auf. Schwere UE (\geq Grad 3) wurden in keinem der beiden Behandlungsarmen dokumentiert.

Das Sicherheitsprofil von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD deckt sich mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen in den Anwendungsgebieten IPF, SSc-ILD und andere chronische PF-ILD⁶ (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023). Die am häufigsten berichteten UE waren gastrointestinale Störungen, insbesondere Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, welche überwiegend nur leicht oder mäßig ausgeprägt waren. Im Vergleich zu den Erwachsenen war der Anteil der Kinder und Jugendlichen, die an Diarrhö litten, jedoch geringer und es gab bis Woche 24 keine Abbrüche aufgrund von Diarrhö.

Zusammenfassend wurden in der Studie InPedILD[®] keine neuen potenziellen Risiken bei der Anwendung von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen identifiziert. Präspezifizierte potenzielle Risiken in Bezug auf Auswirkungen auf das Gebiss, die Knochen und das Wachstum wurden nicht bestätigt. Die Ergebnisse zur Sicherheit von Nintedanib in der Anwendung bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten sind somit insgesamt vergleichbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Alle Kriterien zur Übertragung der Daten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche im Rahmen eines Evidenztransfers werden für das Teilanwendungsgebiet A1 als erfüllt erachtet (siehe oben unter *Übertragbarkeit der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD* sowie Abschnitt 4.4.2). Die EMA sieht dementsprechend auf Basis der Studie InPedILD[®] unter Berücksichtigung der Evidenz zur Anwendung von Nintedanib bei Erwachsenen das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen bestätigt.

⁶ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

Auch im Hinblick auf die Nutzenbewertung sieht Boehringer Ingelheim die Voraussetzungen für die Anerkennung eines Zusatznutzens von Nintedanib im Teilanwendungsgebiet A1 auf Basis eines Evidenztransfers als gegeben. Für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit anderen chronischen PF-ILD stellt der G-BA mit Beschluss vom 04.02.2021 einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC fest, was auch bei Kindern und Jugendlichen die zVT darstellt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a).

Da somit nicht nur die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, sondern auch die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf die Nutzenbewertung zulässig und begründet ist, kann ein Zusatznutzen nach § 5 Abs. 5a AM-NutzenV anerkannt werden.

Für Nintedanib lässt sich somit auf Basis eines Evidenztransfers ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD (**Teilanwendungsgebiet A1**) ableiten.

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD lässt sich kein Zusatznutzen ableiten. Der Zusatznutzen für **Teilanwendungsgebiet A2** ist somit **nicht belegt**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Nintedanib (*Intervention*) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD (*Patientenpopulation*) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (*zVT*) BSC. Gemäß Fachinformation ist Nintedanib angezeigt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit SSc-ILD, woraus sich zwei Teilanwendungsgebiete ableiten lassen. Teilanwendungsgebiet A1 umfasst Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD. Da für Erwachsene mit SSc-ILD bereits eine Nutzenbewertung durch den G-BA erfolgt ist, umfasst das im vorliegenden Dossier dargestellte Teilanwendungsgebiet A2 lediglich Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD. Die Nutzenbewertung basiert auf RCT (*Studientypen*) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*). Geeignete Studien müssen zudem eine

adäquate Länge (*Studiendauer*) aufweisen und es müssen für eine Bewertung ausreichende Informationen zur Studie und den Studienergebnissen verfügbar sein (*Publikationstyp*).

Nintedanib ist derzeit das einzige antifibrotische Arzneimittel, das zur Behandlung der fibrosierenden ILD bei Kindern und Jugendlichen zugelassen ist. Die erstmalige Zulassung von Nintedanib außerhalb onkologischer Erkrankungen erfolgte am 15.01.2015 zur Behandlung der IPF bei Erwachsenen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015). Für Patienten mit IPF wurde im Zuge der erneuten Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Mio. € Grenze für die Therapie mit Nintedanib durch den G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vergeben (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a). Nachfolgend wurde Nintedanib am 17.04.2020 zur Behandlung einer ILD bei Erwachsenen SSc-ILD sowie am 13.07.2020 bei Erwachsenen zur Behandlung anderer PF-ILD⁷ zugelassen. Für das Anwendungsgebiet der SSc-ILD beschloss der G-BA, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d). Für das Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD vergab der G-BA einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a).

Bei der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Besonderheiten der pädiatrischen Zulassungserweiterung von Nintedanib zu berücksichtigen. Die Zulassung von Nintedanib zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen begründet sich auf dem mit der EMA abgestimmten PIP (EMA-001006-PIP05-18). Aufgrund der Gemeinsamkeiten in der zugrundeliegenden Pathophysiologie beim fibrotischen Lungenaufbau bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (siehe Modul 2) sowie der beobachteten klinischen Wirksamkeit von Nintedanib bei Erwachsenen mit fibrosierenden ILD (IPF, andere chronische PF-ILD und SSc-ILD) ist die zugrundeliegende Hypothese des PIP, dass die antifibrotische Wirkung von Nintedanib in einer pädiatrischen Population zu vergleichbaren Effekten führt. Vor diesem Hintergrund und insbesondere da eine Wirksamkeitsstudie aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als nicht durchführbar erachtet wird, wurde die Zulassungsstudie InPedILD[®] im Rahmen des PIP als PK- und Sicherheitsstudie konzipiert. Wirksamkeitsendpunkte wurden in der Studie InPedILD[®] supportiv erhoben und ermöglichen eine Beurteilung der Wirksamkeit unter Bezugnahme auf die Studienergebnisse bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fibrosierenden ILD. Dementsprechend basiert die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Nintedanib zum einen auf der Studie InPedILD[®] und wird zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet. Im vorliegenden Dossier erfolgt daher entsprechend der Zulassung die Darstellung eines Evidenztransfers. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung für das vorliegende Anwendungsgebiet werden im Folgenden näher beschrieben:

⁷ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

Patientenpopulation

Die Einschlusskriterien zur Zielpopulation ergeben sich aus der Zulassungserweiterung von Nintedanib (Ofev®):

- „Ofev wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zur Behandlung von klinisch signifikanten progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD).“
- „Ofev wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).“

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden beiden Teilanwendungsgebiete untersucht:

- A1: Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD
- A2: Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD. (Für Erwachsene mit SSc-ILD erfolgte bereits eine Nutzenbewertung durch den G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d).)

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Nintedanib im neuen Anwendungsgebiet der fibrosierenden ILD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. In die Nutzenbewertung werden demnach Studien eingeschlossen, in denen Nintedanib gemäß der Zulassung verabreicht wurde. Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird eine Anfangsdosis auf Grundlage des Gewichts der Patientinnen und Patienten empfohlen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a). Die Dosis ist im weiteren Behandlungsverlauf entsprechend dem Gewicht anzupassen. Bei Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) sowie beim Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion auf die nächstniedrigere Dosis mit einer niedrigsten Dosis von zweimal täglich 25 mg vorgenommen werden. Die Behandlung sollte unterbrochen werden, sobald das Gewicht der Patientin oder des Patienten unter 13,5 kg fällt. Wurde die Therapie unterbrochen, kann nach Abklingen der zur Unterbrechung führenden Nebenwirkungen eine Wiederaufnahme der Behandlung mit der gewichtsbezogenen Dosis oder mit der reduzierten Dosis vorgenommen werden.

Die Behandlung sollte nur nach Einbeziehen eines multidisziplinären Teams (Ärzte, Radiologen, Pathologen) begonnen werden, das Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen hat (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG).

Vergleichstherapie

Für beide vorliegenden Teilanwendungsgebiete wird von folgender zVT ausgegangen:

- Best Supportive Care (BSC)⁸

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

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

Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 i. V. m. § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV wird der Zusatznutzen gegenüber der zVT festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung 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).

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

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Akute Exazerbationen
 - Hospitalisierungen
 - FVC/ Lungenfunktion
 - Andere Endpunkte der Dimension Morbidität
- Lebensqualität
 - krankheitsspezifische Lebensqualität
 - generische gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

⁸ Da in Bezug auf die Kriterien zur Bestimmung der zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet vergleichbare Voraussetzungen vorliegen wie für das Anwendungsgebiet der chronischen progredient fibrosierenden ILD bei erwachsenen Patientinnen und Patienten und seither keine weiteren Therapien für Kinder und Jugendliche zugelassen wurden, wird von der Übertragbarkeit der vom G-BA bestimmten zVT BSC auf das vorliegende Anwendungsgebiet ausgegangen und in Analogie zu den vorangegangenen Nutzenbewertungen von Nintedanib in der Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen, BSC als zVT herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a) (G-BA Beschluss vom 17.10.2019) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a) (G-BA Beschluss vom 04.02.2021) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d) (G-BA Beschluss vom 04.02.2021) .

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 chILD, wie die klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD und die SSc-ILD, ist eine chronische Erkrankung, welche einer entsprechend langfristig angelegten Therapie bedarf. Um Aussagen zu langfristigen Effekten über nutzenbewertungs-relevante Endpunkte treffen zu können, ist daher eine gewisse Mindeststudiendauer vorauszusetzen. Seitens der EMA liegen derzeit keine Empfehlungen zur Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet der fibrosierenden chILD vor.

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

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

Publikationstyp

Es werden nur solche Publikationstypen berücksichtigt, die für eine adäquate Bewertung einer Studie und der berichteten Endpunkte ausreichend Informationen liefern. Dies sind Vollpublikation, Ergebnisberichte aus einem Studienregister oder Studienberichte.

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 in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien benannt, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nintedanib (Teilanwendungsgebiet A1)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Population	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD <u>Begründung:</u> Entspricht der Patientenpopulation, für die Nintedanib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a)	Patientinnen und Patienten anderer Altersgruppen	A1
Intervention	Behandlung mit Nintedanib gemäß Fachinformation <u>Begründung:</u> Intervention gemäß Zulassung von Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a)	Studien ohne Behandlungsarm mit Nintedanib	A2
Vergleichs- therapie	- BSC ^a - Placebo (+ BSC) <u>Begründung:</u> zVT in Analogie zu der vom G-BA festgelegten zVT für die Anwendungsgebiete Erwachsene mit IPF (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a), mit anderen chronischen PF-ILD (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a) sowie mit SSc-ILD (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d)	Abweichende Vergleichsarme bzw. Komparatoren	A3

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen <p><u>Begründung:</u> Gemäß § 2 Abs. 3 i. V. m. § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV wird der Zusatznutzen gegenüber der zVT festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung 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).</p>	Kein relevanter Endpunkt aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet	A4
Studientyp	<p>RCT</p> <p><u>Begründung:</u> Bei der Prüfung von Interventions-effekten wird „der höchste Evidenzgrad RCT und systematischen Übersichten von RCT zugeordnet“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023)</p>	Nicht-randomisierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien etc.)	A5
Studiendauer	<p>Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥ 24 Wochen</p> <p><u>Begründung:</u> In zurückliegenden Verfahren in den Anwendungsgebieten IPF, andere PF-ILD und SSc-ILD hat das IQWiG für die Ableitung des Zusatznutzens Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Aufgrund der ähnlichen Symptomatik und Chronizität wird dieses Kriterium auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2019; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020a; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020b)</p>	Studien mit einer Behandlungsdauer von < 24 Wochen	A6

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Publikationstyp	<p>Vollpublikationen, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.</p>	<p>Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts)^b</p> <p>Mehrfachpublikationen</p> <p>Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbankeinträge ohne verfügbare Ergebnisse</p>	A7
<p>a: Die Umsetzung einer BSC entsprechenden Therapie auch innerhalb von Placebo-Armen wird für entsprechende Studien geprüft.</p> <p>b: Im Zuge der Suche in der Cochrane-Datenbank können auch Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern gefunden werden. Da diesen keine verwendbaren Vollpublikationen zugrunde liegen, wurden derartige Einträge auf Ebene der Abstracts ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.2.3.2). Auf diese Weise gefundene Registereinträge wurden zuvor mit der Studienregistersuche abgeglichen.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); IPF: Idiopathische Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PF-ILD: Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Nintedanib (Teilanwendungsgebiet A2)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Population	<p>Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD</p> <p><u>Begründung:</u> Entspricht der Patientenpopulation, für die Nintedanib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a)</p>	Patientinnen und Patienten anderer Altersgruppen	A1
Intervention	<p>Behandlung mit Nintedanib gemäß Fachinformation</p> <p><u>Begründung:</u> Intervention gemäß Zulassung von Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a)</p>	Studien ohne Behandlungsarm mit Nintedanib	A2

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Vergleichs- therapie	<p>- BSC^a - Placebo (+ BSC)</p> <p><u>Begründung:</u> zVT in Analogie zu der vom G-BA festgelegten zVT für die Anwendungsgebiete Erwachsene mit IPF (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a), mit anderen chronischen PF-ILD (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a) sowie mit SSc-ILD (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d)</p>	Abweichende Vergleichsarme bzw. Komparatoren	A3
Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Dimensionen wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Nebenwirkungen <p><u>Begründung:</u> Gemäß § 2 Abs. 3 i. V. m. § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV wird der Zusatznutzen gegenüber der zVT festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung 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).</p>	Kein relevanter Endpunkt aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet	A4
Studientyp	<p>RCT</p> <p><u>Begründung:</u> Bei der Prüfung von Interventionseffekten wird „der höchste Evidenzgrad RCT und systematischen Übersichten von RCT zugeordnet“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023)</p>	Nicht-randomisierte Studien (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien etc.)	A5
Studiendauer	<p>Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥ 24 Wochen</p> <p><u>Begründung:</u> In zurückliegenden Verfahren in den Anwendungsgebieten IPF, andere PF-ILD und SSc-ILD hat das IQWiG für die Ableitung des Zusatznutzens Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Aufgrund der ähnlichen Symptomatik und Chronizität wird dieses Kriterium auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2019; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020a; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020b)</p>	Studien mit einer Behandlungsdauer von < 24 Wochen	A6

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Publikations- typ	Vollpublikationen, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern <u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Conference Abstracts) ^b Mehrfachpublikationen Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbankeinträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7
<p>a: Die Umsetzung einer BSC entsprechenden Therapie auch innerhalb von Placebo-Armen wird für entsprechende Studien geprüft.</p> <p>b: Im Zuge der Suche in der Cochrane-Datenbank können auch Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern gefunden werden. Da diesen keine verwendbaren Vollpublikationen zugrunde liegen, wurden derartige Einträge auf Ebene der Abstracts ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.2.3.2). Auf diese Weise gefundene Registereinträge wurden zuvor mit der Studienregistersuche abgeglichen.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); IPF: Idiopathische Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PF-ILD: Progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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 in den beiden Teilanwendungsgebieten A1 und A2 der fibrosierenden chILD zu identifizieren, die einen Vergleich von Nintedanib zur zVT BSC erlauben.

Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Der Informationsstand bezieht sich auf den 02.12.2024. 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. Für beide Teilanwendungsgebiete A1 und A2 wurden die gleichen Suchstrategien herangezogen.

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 und Tabelle 4-3 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand auf Volltextbasis statt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 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 (.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, .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, pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-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 Unternehmen 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
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Für beide Teilanwendungsgebiete A1 und A2 wurden jeweils die gleichen Suchstrategien herangezogen. 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 02.12.2024.

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 –ergebnissen⁹. 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 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 zVT BSC liegt eine direkt vergleichende Studie vor. Ein indirekter Vergleich ist somit nicht notwendig. Auf der Internetseite des G-BA wurde deshalb 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 02.12.2024.

⁹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens für das Teilanwendungsgebiet A1 wird auf Basis der Studie InPedILD[®] sowie weiterer Evidenz zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Nintedanib-Therapie bei Erwachsenen mit fibrosierender ILD bestimmt. In Abschnitt 4.3.1.2.2 wird das Verzerrungspotenzial der Studie InPedILD[®] auf Studienebene untersucht, in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.4 wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene untersucht. Beides erfolgt gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F. In Abschnitt 4.4.1 wird anschließend die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber dem Vergleichsarm in der Studie InPedILD[®] zusammenfassend bewertet. In Abschnitt 4.4.2 erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens unter Einordnung der Ergebnisse der Studie InPedILD[®] im Rahmen eines Evidenztransfers. Für das Teilanwendungsgebiet A2, Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD, liegen keine Ergebnisse vor, die eine Beschreibung des Zusatznutzens ermöglichen.

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)¹⁰. Die

¹⁰ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹¹ bzw. STROBE-Statements¹² 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 zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie, inklusive Flow-Chart, erfolgt gemäß Formatvorlage anhand des CONSORT-Statements in Anhang 4-E.

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.

¹¹ 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.

¹² Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2.1 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 (erhoben zum Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt.

Demografie

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (als stetige und kategoriale Variable [6 bis <12 Jahre; 12 bis <18 Jahre])
- Körpergewicht (als stetige und kategoriale Variable [<13,5 kg; ≥13,5 kg bis <23,0 kg; ≥23,0 kg bis <33,5 kg, ≥33,5 kg bis <57,5 kg; ≥57,5 kg])
- Körpergröße (cm)
- Body-Mass-Index (BMI) (kg/m²)
- Region (Europa; Rest der Welt)
- Raucherstatus (nie; derzeit; früher)
- Raucher im Haushalt/Passivraucher (ja; nein)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Jahre seit der ersten ILD-Diagnose (als stetige und kategoriale Variable [≤1 Jahr; >1 Jahr bis ≤3 Jahre; >3 Jahre bis ≤5 Jahre; >5 Jahre])
- ILD-Diagnose durch chirurgische Biopsie (ja, nein, fehlend)
- ILD-Diagnose durch transbronchiale Biopsie (ja, nein, fehlend)
- ILD-Diagnose durch hochauflösende Computer-Tomografie (HRCT) (ja, nein, fehlend)
- ILD-Diagnose durch Gentest (ja, nein, fehlend)
- Zugrundeliegende ILD-Diagnose (Surfactant-Protein-Mangel; chronische Hypersensitivitätspneumonitis [cHP]; Toxische/bestrahlungs-/medikamenteninduzierte Pneumonitis; Post-hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) Fibrose; juvenile Arthritis; juvenile idiopathische Arthritis; SSc; DermatomyositisAndere)
- FAN Score ≥3 (ja; nein)
- Kriterien für eine klinische Progression (FVC-Abnahme von ≥5% bis <10% mit Symptomverschlechterung; FVC-Abnahme von ≥10%; Zunahme der Fibrose bei HRCT; Andere Verfahren)
- Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine chronische Behandlung mit Glukokortikoidtherapie erhalten oder erhalten haben.
- Ausgangswerte einiger Wirksamkeitsparameter:
 - FVC-Ausgangswert (ml, % des Sollwertes und z-Score)

- SpO₂
- Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid (DLCO), korrigiert für Hb (% des Sollwertes)
- 6-MWT
- PedsQLTM (Patientenfragebogen und Elternfragebogen)

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 12), der die Verteilung der Studienteilnehmer auf die Behandlungsgruppen sowie deren Gründe für einen ggf. vorzeitigen Studienabbruch enthält.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

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

Tabelle 4-4: Übersicht der für die vorliegende Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte der Studie InPedILD[®]

Endpunkt	Darstellung aus Studie InPedILD [®] (doppelblinde Phase)
Mortalität	
Tod	
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	Ja
Morbidität	
FVC	
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ (% des Sollwertes)	Ja
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 10\%$ (% des Sollwertes)	Ja
Absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes	Ja
Absolute Veränderung des FVC z-Scores	Ja
SpO₂	
Absolute Zunahme der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung um $>4\%$	Ja
Absolute Veränderung der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung	Ja
Absolute Veränderung der SpO ₂ unter Belastung	Ja
Akute Exazerbationen	
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod	Ja
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen	
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung	Ja

Endpunkt	Darstellung aus Studie InPedILD[®] (doppelblinde Phase)
6-MWT	
Absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL[™]	
Verbesserung des PedsQL [™] um $\geq 4,4$ Punkte	Ja
Verbesserung des PedsQL [™] um ≥ 15 Punkte	Ja
Verschlechterung des PedsQL [™] um $\geq 4,4$ Punkte	Ja
Verschlechterung des PedsQL [™] um ≥ 15 Punkte	Ja
Absolute Veränderung des PedsQL [™]	Ja
Unerwünschte Ereignisse	
Gesamtrate	
Gesamtrate UE	Ja
Gesamtrate SUE	Ja
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	Ja
Gesamtrate UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	Ja
Gesamtrate SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	Ja
UE von besonderem Interesse, Safety Topics, Diarrhö, sowie UE nach SOC und PT	
UE von besonderem Interesse (AESI)	Ja
Safety Topics	Ja
Diarrhö differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad 1, Grad 2, \geq Grad 3)	Ja
UE nach SOC und PT (UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptiv))	Ja
Andere Sicherheitsendpunkte	
Absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores	Ja
Absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores	Ja
Pathologischer Befund in epiphysealer Wachstumsfuge (Bildgebung)	Ja
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Untersuchung	Ja
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Bildgebung	Ja
6-MWT: 6-Minuten Gehtest (6-Minute Walk Test); BMI: Body-Mass-Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); PedsQL [™] : Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SpO ₂ : Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 in Abschnitt 4.3.1.3 auch die Ergebnisse zu den Gesamtraten sowie die Ergebnisse der Auswertungen zu präspezifizierten UE von speziellem Interesse und Safety Topics beschrieben.

Im Folgenden werden die Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz bzw. Validität bewertet. Die Endpunkte wurden jeweils über die gesamte Studiendauer erhoben. Dargestellt werden im Folgenden die Ergebnisse für die doppelblinde Phase, d. h. bis Woche 24.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der fibrosierenden chILD werden Kinder und Jugendliche aus einer Vielzahl unterschiedlicher Grunderkrankungen zusammengefasst, deren gemeinsames Merkmal das Auftreten einer ILD mit einem fibrosierenden Phänotyp ist. Trotz der unterschiedlichen Grunderkrankungen liegen der fibrosierenden chILD gemeinsame pathophysiologische Vorgänge zugrunde (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2 und Modul 3, Abschnitt 3.2.1). So wird davon ausgegangen, dass zu Beginn der Entstehung einer fibrosierenden chILD – je nach Grunderkrankung – unterschiedliche Arten von Lungenschäden (z. B. entzündliche Prozesse) eine Lungenfibrose auslösen.

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 Kinder und Jugendlichen im Anwendungsgebiet der fibrosierenden ILD unabhängig von der Grunderkrankung gemeinsam zu bewerten.

Mortalität

ChILD sind Erkrankungen mit teilweise schwerem Verlauf, die bis zum Tod führen können. Die Sterblichkeit unter Kindern und Jugendlichen mit ILD in Industrienationen liegt bei 6 bis 19% bei Beobachtungszeiten von bis zu 6 Jahren (Hime et al., 2015). Speziell für fibrosierende chILD wurden keine Mortalitätsraten erhoben. Jedoch nehmen die Autoren um Nathan et al., basierend auf ihrer klinischen Erfahrung für chILD mit histologisch bestätigten fibrosierenden Ausprägungen, in der Tendenz einen schweren Verlauf mit Lungenversagen vor Erreichen des Erwachsenenalters an (Nathan et al., 2019). 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).

Effekte der Behandlung mit Nintedanib auf die Mortalität wurden durch den Endpunkt *Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache* erhoben.

Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache

Der Endpunkt war definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod unabhängig von der Ursache basierend auf allen verfügbaren Daten bis zu Woche 24. Für die Auswertung im Studienbericht wurde die gesamte Studiendauer betrachtet. Die Operationalisierung des Endpunktes ist in Tabelle 4-16 dargestellt.

Morbidität

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

FVC

Das Auftreten einer fibrosierenden 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). Lungenfunktionstests wie die FVC können geeignet sein, um das Fortschreiten einer diagnostizierten chILD nachzuverfolgen. Lungenfunktionstests mittels Spirometrie sind standardisiert, und es gibt internationale Standard Operating Procedures (SOP) sowie Referenzgleichungen für verschiedene Altersgruppen (Ring et al., 2020).

Die FVC ist das Lungenvolumen, das nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmet werden kann. Bei der fibrosierenden chILD wird die Lungenarchitektur durch eine abnorme Wundheilungsreaktion zerstört, was letztlich zur Narbenbildung, Organfehlfunktion, Störung des Gasaustauschs und Lungenversagen führen kann (Mulugeta et al., 2015; Nathan et al., 2019). In der Konsequenz kommt es zu einer verminderten FVC, sodass die Belüftung der Lunge eingeschränkt wird bzw. eine erhebliche Atemanstrengung der Patientin bzw. des Patienten erfordert und sie bzw. ihn in der Alltagsbewältigung einschränkt. Da 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.

Das Atmungssystem unterliegt verschiedenen anatomischen, physiologischen und immunologischen Veränderungen im Laufe des Alterungsprozesses. Bis zu einem Alter von etwa 20-25 Jahren reift die Lunge heran (Sharma & Goodwin, 2006). Danach bleibt die Lungenfunktion bis zu einem Alter von etwa 20-35 Jahren konstant (Sharma & Goodwin, 2006). Anschließend ist die Alterung mit einer normalen Abnahme der Lungenfunktion aufgrund von Faktoren wie Verlust der Lungenelastizität, geschwächten Muskeln der Atemmuskulatur und einer verringerten Oberfläche für den alveolären Gasaustausch verbunden (Thomas et al., 2019). Aufgrund der entwicklungs- und alterungsbezogenen Veränderungen der Lungenfunktion sind Unterschiede bezüglich der FVC-Veränderungen bei fortschreitender ILD zwischen Kindern und Erwachsenen zu erwarten. Während ein Fortschreiten von Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen mit einer abnormalen Abnahme des Lungenvolumens einhergeht (Fainberg et al., 2022; Kreuter et al., 2022), kommt es bei

Kindern mit Atemwegserkrankungen zu einer verminderten Zunahme des Lungenvolumens und folglich zu einem verringerten maximalen Lungenvolumen (McGeachie et al., 2016).

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). Basierend auf Daten zu fibrotischen Lungenerkrankungen unter Erwachsenen liegt zudem eine große Datenevidenz vor, die auf eine starke kausale Korrelation zwischen der krankheitsbedingten Abnahme der FVC und der Sterblichkeit schließen lässt (Karimi-Shah & Chowdhury, 2015; Reichmann et al., 2015; Paterniti et al., 2017). Daher wurde eine Abnahme der FVC für erwachsene Patientinnen und Patienten mit IPF, andere chronische PF-ILD¹³ und SSc-ILD bereits als Surrogat für die Mortalität dargestellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2019; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b). Im Rahmen der Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD wurde hierfür eine Surrogatvalidierung vorgelegt. Diese Analyse basiert auf einem anhand einer systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche identifizierten Studienpool und legt mittels Metaregressionsmodell den deutlichen Zusammenhang zwischen FVC-Veränderung und Mortalität dar.

Hierfür wurden Daten aus den Studien zur Wirksamkeit von Nintedanib vs. Placebo bei Patientinnen und Patienten mit IPF (TOMORROW, INPULSIS[®]-1 und -2, Phase IIIb Studie NCT01979952), PF-ILD (INBUILD[®]) und SSc-ILD (SENSCIS[®]) gepoolt und unter Verwendung von sog. Joint Models für longitudinale und time-to-event Daten auf einen Zusammenhang zwischen FVC% und *Zeit bis zum Tod* über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht. Insgesamt waren in der gepoolten Studie somit 2.583 Patientinnen und Patienten (1.399 unter Nintedanib-Behandlung, 1.184 unter Placebo-Behandlung) eingeschlossen (Maher et al., 2023). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Verlangsamung der FVC-Abnahme das Sterberisiko bei Patientinnen und Patienten mit fibrosierender ILD verringert, und unterstützen somit die Verwendung der FVC-Abnahme als Surrogat für die Sterblichkeit (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b).

Die FVC stellt nach Ansicht vieler Expertinnen und Experten den wichtigsten Endpunkt für klinische Studien an Patientinnen und Patienten mit ILD dar. So hatte die Arbeitsgruppe zu Kollagenosen-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen (CTD-ILD) der unabhängigen Initiative Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) eine Delphi-Studie initiiert, an welcher über 248 Expertinnen und Experten aus dem Bereich CTD-ILD teilgenommen hatten. Ziel war es, einen Konsens über die Eignung von Wirksamkeitsparametern im Setting einer hypothetischen RCT mit einer Studiendauer von einem Jahr an Patientinnen und Patienten mit CTD-ILD oder IPF zu finden. Unter Einbeziehen von Patientenpräferenzen wählten die Expertinnen und Experten in einem 4-stufigen Auswahlprozess aus mehr als 6.700 ursprünglich eingebrachten Items, mit 100%iger

¹³ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

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 Autorinnen und Autoren führen aus, dass bei CTD-ILD eine Reihe von Krankheitsbildern, wie pulmonale arterielle Hypertension auftreten kann, die die Messwerte z. B. der DLCO 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 DLCO eine höhere Reproduzierbarkeit auf (Wells et al., 2008) und ist kostengünstig und nichtinvasiv zu messen. Im Vergleich zur HRCT weist die FVC zudem keine Strahlenexposition für die Patientinnen und Patienten auf.

Die Bestimmung der FVC erfolgte in der Studie InPedILD[®] mittels Spirometrie unter Einhaltung der Kriterien der American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) (Miller et al., 2005). Referenz-Normalwerte wurden bei jedem Besuch gemäß einer durch die Global Lung Function Initiative (GLI) entwickelten und validierten Methodik berechnet (Quanjer et al., 2012). Effekte der Behandlung mit Nintedanib auf die FVC wurden durch die Endpunkte *Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ (% des Sollwertes)*, *Absolute FVC-Zunahme um $\geq 10\%$ (% des Sollwertes)*, *Absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes*, *Absolute Veränderung des FVC z-Scores* erhoben. Die Operationalisierung der Endpunkte ist in Tabelle 4-18 dargestellt.

Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ / $\geq 10\%$ (% des Sollwertes)

Der Endpunkt war definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer absoluten FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ bzw. $\geq 10\%$ (% des Sollwertes) zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Eine Zunahme der FVC um $\geq 5\%$ (% des Sollwertes) wurde mit Expertinnen und Experten in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit fibrosierenderILD als Responsekriterium definiert und in der Studie InPedILD[®] präspezifiziert. In Analogie zu den in den Nutzenbewertungen von Nintedanib in den Anwendungsgebieten der fibrosierendenILD bei Erwachsenen vorgelegten kategoriellen Analysen wurde zusätzlich der Schwellenwert von $\geq 10\%$ (% des Sollwertes) vorgelegt.

Absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes und absolute Veränderung des FVC z-Scores

Dargestellt wurde die absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes und des FVC z-Scores zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Sollwerte wurden nach der Gleichung der Global Lungs Initiative 2012 berechnet (Onis et al., 2007; Quanjer et al., 2012).

Sauerstoffsättigung (SpO₂)

Die SpO₂ gibt den prozentualen Sauerstoffgehalt im Blut an und beschreibt somit, wie viel Prozent des Hämoglobins mit Sauerstoffmolekülen beladen ist (Collins et al., 2015). Sie gibt

unter anderem Aufschluss über die Funktionsfähigkeit der Lunge und über die Effektivität des Sauerstofftransportes im Blut.

Anomalien im Gasaustausch rühren bei einer ILD im Allgemeinen von einer Veränderung der Atmungsmechanik her. Das Atmungsmuster von Patientinnen und Patienten mit ILD ist charakterisiert durch eine Abnahme des Tidalvolumens und einer Zunahme der Atemfrequenz, was zu einer schnellen, flachen Atmung führt (Miguel-Reyes et al., 2015).

In der Studie InPedILD[®] wurden die Endpunkte *Zunahme der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung um >4%*, *absolute Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung* und *absolute Veränderung der SpO₂ unter Belastung* erhoben. Die Operationalisierung der Endpunkte ist in Tabelle 4-22 dargestellt.

Absolute Zunahme der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung um >4%

Der Endpunkt war definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer absoluten SpO₂-Zunahme um >4% bei Raumluft und Ruhe zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Eine Zunahme der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung um >4% wurde mit Expertinnen und Experten in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD als Responsekriterium definiert und in der Studie InPedILD[®] präspezifiziert.

Absolute Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung

Dargestellt wurde die absolute Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Die SpO₂ wurde bei Raumluft nach mindestens fünf Minuten ohne körperliche Anstrengung mittels Standard-Pulsoxymetrie gemessen.

Absolute Veränderung der SpO₂ unter Belastung

Um die absolute Veränderung der SpO₂ unter Belastung zu ermitteln, wurde die SpO₂ während des 6-MWT mit Hilfe einer kontinuierlichen Pulsoxymetrie bestimmt.

Akute Exazerbationen

Akute Exazerbationen bei ILD sind schwerwiegende Ereignisse im Krankheitsverlauf, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden und somit lebensbedrohlich sind (Clement et al., 2016; Seidl et al., 2022). Sie sind daher gemäß AM-NutzenV direkt patientenrelevant (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Die Ätiologie der akuten Exazerbationen bleibt weitgehend umstritten. Nach derzeitiger Auffassung stellt eine akute Exazerbation eine Beschleunigung der zugrundeliegenden pathologischen Prozesse dar, die durch externe Faktoren ausgelöst werden können (Clement et al., 2016).

Hinsichtlich des Krankheitsfortschritts sind akute Exazerbationen von großer Bedeutung, da sie häufig zu einer erheblichen, rasch fortschreitenden Verschlechterung des Gesundheitszustands führen. Im Rahmen einer umfassenden Studie des chILD-EU Netzwerks an 719 Patientinnen und Patienten mit chILD, wurden die Charakteristika akuter Exazerbationen untersucht (Seidl et al., 2022). Die häufigsten Auswirkungen waren dabei eine Zunahme der Atemnot, eine weiter erhöhte Atemfrequenz, ein weiter erhöhter Sauerstoffbedarf sowie eine zusätzliche Abnahme der Leistungsfähigkeit. Als auslösende Faktoren für akute Exazerbationen im Rahmen einer

chILD werden für die Mehrzahl der Fälle Infektionen angenommen. Erleben Kinder und Jugendliche eine akute Exazerbation der ILD, wurde in der Folge eine Abnahme der FVC und der Einsekundenkapazität (FEV1) festgestellt. Diese Abnahme der Lungenfunktion bestand in vielen Fällen auch drei Monate nach Erleben der akuten Exazerbation noch fort, sodass anzunehmen ist, dass diese zumindest teilweise irreversibel sind.

Effekte der Behandlung mit Nintedanib auf das Auftreten von akuten Exazerbationen wurden durch die Endpunkte *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* und *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation* erhoben. Die Operationalisierung der beiden Endpunkte ist in Tabelle 4-26 dargestellt.

Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod

Der Endpunkt war definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod, je nachdem was zuerst eintraf, basierend auf allen verfügbaren Daten bis zu Woche 24. Für die Auswertung im Studienbericht wurde die gesamte Studiendauer betrachtet.

Eine akute Exazerbation war definiert als eine signifikante Verschlechterung der Atemwege über einen Zeitraum von vier Wochen, die eine Änderung der regulären Behandlung erforderlich machte, basierend auf zwei oder mehr der folgenden Kriterien:

- Anstieg der Atemfrequenz um $\geq 20\%$
- Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe
- Verschlechterung oder Entwicklung von Anomalitäten in der Thoraxaufnahme
- Erhöhung des Sauerstoffbedarfs zur Erreichung der individuellen Basissättigung (in Ruhe oder bei Belastung)
- Notwendigkeit einer zusätzlichen Beatmungsunterstützung (zusätzlich zum Sauerstoff)
- Verschlechterung der Spirometrie bei den Kindern und Jugendlichen, die in der Lage sind, die Tests durchzuführen ($\geq 10\%$ vom Ausgangswert der Vitalkapazität)
- verminderte Belastungstoleranz.

Die Definition sowie die zum Erfassen akuter Exazerbationen herangezogenen Kriterien entsprechen den Empfehlungen aus der Publikation von Clement et al. im Rahmen des 7. Framework Programms des chILD-EU Projekts (Clement et al., 2016; Griese, 2018).

Als Sensitivitätsanalyse zur Auswertung der Einzelkomponenten wurde zusätzlich die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation* betrachtet. Der Endpunkt wurde zusätzlich für die vorliegende Nutzenbewertung definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur ersten akuten Exazerbation basierend auf allen verfügbaren Daten bis zu Woche 24. Die Kriterien zur Feststellung einer akuten Exazerbation sind analog zum Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod*.

Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen

Es ist davon auszugehen, dass sich bei einer Hospitalisierung der allgemeine Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten in einem Ausmaß verschlechtert hat, das eine stationäre Behandlung notwendig macht. Folglich ist eine Hospitalisierung gemäß AM-NutzenV patientenrelevant (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Die physischen Beeinträchtigungen durch die Symptomatik der für die Hospitalisierung ursächlichen Erkrankung sind für die Patientinnen und Patienten zudem direkt wahrnehmbar. Gerade für pädiatrische Patientinnen und Patienten stellen Hospitalisierungen grundsätzlich eine starke Belastung sowie Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Ergänzend zur schweren Symptomatik aufgrund der Erkrankung, die Ursache für die Hospitalisierung ist, wirkt sich eine Hospitalisierung auch stark auf die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen aus. Neben der Trennung von Familie und Freunden stellen auch die fremde Umgebung und die Abwesenheit des gewohnten Tagesablaufes eine große Belastung dar.

Effekte der Behandlung mit Nintedanib auf die Hospitalisierungsrate wurden durch den Endpunkt *Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung* erhoben.

Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung

Der Endpunkt war definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur respiratorisch-bedingten Hospitalisierung, basierend auf allen verfügbaren Daten bis zu Woche 24. Für die Auswertung im Studienbericht wurde die gesamte Studiendauer betrachtet. Die Operationalisierung des Endpunktes ist in Tabelle 4-29 dargestellt.

6-Minuten Gehstest (6-MWT)

Der 6-MWT ist ein funktioneller Test zur Beurteilung der Belastungseinschränkung und des Krankheitsverlaufs bei kardiopulmonalen Erkrankungen. Im Zuge des Tests wird die Gehstrecke ermittelt, welche eine Patientin oder ein Patient innerhalb von sechs Minuten auf ebenem Terrain zurücklegen kann (Holland et al., 2014; Singh et al., 2014).

Der 6-MWT ist ein verlässliches Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit von Patientinnen und Patienten mit chronischer Lungenerkrankung und ist mittlerweile in der klinischen Praxis weit verbreitet. Für das Anwendungsgebiet der ILD sowie weiterer chronischer Lungenerkrankungen wurde der 6-MWT basierend auf umfassendem Datenmaterial für Erwachsene validiert (Holland et al., 2014; Singh et al., 2014). Auch bei Kindern und Jugendlichen zeigt der 6-MWT eine hohe Test-Retest-Zuverlässigkeit (Li et al., 2005; Mylius et al., 2016) und wurde für gesunde Kinder (Li et al., 2005) sowie Kinder mit zystischer Fibrose validiert (Gulmans et al., 1996).

Die anhand des 6-MWT ermittelte Belastbarkeit des kardiopulmonalen Systems ist für Patientinnen und Patienten insofern relevant, als dass diese Aufschluss darüber gibt, wie gut viele Aktivitäten des täglichen Lebens ausgeführt werden können. Zudem deutet der Abfall des 6-MWT-Wertes in einer Reihe von Erhebungen im Anwendungsgebiet der ILD sowie auch weiterer Anwendungsgebiete im Bereich der chronischen Lungenerkrankungen wie z. B. der

Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) auf ein erhöhtes Sterberisiko hin (Singh et al., 2014).

In der Studie InPedILD[®] wurde der Endpunkt *Absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT* erhoben.

Absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT

Der Endpunkt war definiert als die Veränderung vom Ausgangswert bis zu Woche 24 der im Rahmen des 6-MWT zurückgelegten Distanz (in Metern). Die Operationalisierung des Endpunktes ist in Tabelle 4-32 dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PedsQLTM

Eine fibrosierende chILD kann mit einem schweren Krankheitsverlauf einhergehen und somit mit zunehmender Dauer zu erheblichen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betroffener Patientinnen und Patienten führen. Symptome wie Dyspnoe, Husten, Erschöpfung sowie eingeschränkte Mobilität beeinträchtigen die Teilhabe der betroffenen Kinder und Jugendlichen am gesellschaftlichen und sozialen Leben und somit auch eine normale soziale Entwicklung (Bush et al., 2015; Nathan et al., 2018).

Da eine fibrosierende chILD nicht heilbar ist, 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 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wird im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand des Fragebogens PedsQLTM bestimmt.

Der PedsQLTM ist ein validierter pädiatrischer Fragebogen zur generischen Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen, der die selbstberichtete als auch die durch die Erziehungsberechtigten berichtete Lebensqualität der Patientinnen und Patienten abfragt und dessen Validität anhand von mehreren Untersuchungen dargelegt wurde (Varni et al., 2001; Varni et al., 2003; Varni et al., 2005; Varni et al., 2007).

Der Fragebogen besteht aus 23 Items und 4 Dimensionen: physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion. Abhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten wurden unterschiedliche Fragebögen ausgefüllt: PedsQLTM Young Child Report (<8 Jahre), PedsQLTM Child Report (8 bis <13 Jahre) und der PedsQLTM Report for Teens (≥13 Jahre). Die Erziehungsberechtigten füllten zusätzlich den jeweiligen Elternfragebogen dazu aus.

Für die Studie InPedILD[®] wurden zum PedsQLTM die Endpunkte *Verbesserung/Verschlechterung* des *PedsQLTM* um *um* *≥4,4 Punkte*,

Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 15 Punkten und absolute Veränderung des PedsQLTM erhoben. Die Operationalisierung der Endpunkte ist in Tabelle 4-35 dargestellt.

Verbesserung/Verschlechterung des PedsQLTM um $\geq 4,4$ Punkte bzw. ≥ 15 Punkte

Der Endpunkt war definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des PedsQLTM um $\geq 4,4$ Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Eine Verbesserung von $\geq 4,4$ Punkten im PedsQLTM wurde mit Expertinnen und Experten in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD als Responsekriterium definiert und in der Studie InPedILD[®] präspezifiziert. Da es sich bei der fibrosierenden ILD bei Kindern und Jugendlichen um eine chronische Erkrankung handelt, ist zudem die Vermeidung einer Verschlechterung der Lebensqualität ein relevantes Therapieziel, weswegen in den vorgelegten kategoriellen Analysen zusätzlich die Verschlechterung betrachtet wurde. Darüber hinaus wurden die Verbesserung und Verschlechterung um 15%, was 15 Punkten entspricht, berechnet und dargestellt. Die aufgeführten kategoriellen Analysen wurden sowohl für den durch die Patientinnen und Patienten beantworteten Fragebogen als auch für den durch die Erziehungsberechtigten beantworteten Fragebogen vorgelegt.

Absolute Veränderung des PedsQLTM

Der Endpunkt war dargestellt als die absolute Veränderung der PedsQLTM-Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert.

Unerwünschte Ereignisse

Die Verringerung von UE stellt nach AM-NutzenV 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 die im Folgenden dargestellten UE-Auswertungen durchgeführt. Die Operationalisierung dieser Endpunkte ist in Tabelle 4-40 dargestellt.

Gesamtrate

Zur Gesamtrate der UE wurden die Endpunkte *Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten, Gesamtrate UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen* und *Gesamtrate SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen*, erhoben. Im Studienverlauf traten keine Todesfälle auf.

UE von besonderem Interesse, Safety Topics, Diarrhö, sowie UE nach SOC und PT

In dieser Kategorie wurden die Endpunkte *UE von besonderem Interesse (AESI), Safety Topics, Diarrhö differenziert nach Schweregrad (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 1, Grad 2, \geq Grad 3)*, sowie *UE nach SOC und PT (UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten)* erhoben.

Andere Sicherheitsendpunkte

Die anderen Sicherheitsendpunkte wurden anhand der Endpunkte *Absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores*, *Absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores*, *Pathologischer Befund in epiphysealer Wachstumsfuge (Bildgebung)*, *Pathologischer Befund in zahnärztlicher Untersuchung* und *Pathologischer Befund in zahnärztlicher Bildgebung* dargestellt.

Aufgrund unvollständiger Daten wurden die weiteren in der Studie InPedILD[®] erhobenen Endpunkte zur Sitzhöhe, Beinlänge sowie zum Weight-for-Age z-Score aufgrund fehlender Werte durch fehlerhafte Messungen bzw. des Fehlens der relevanten Gewichts-Referenzwerte (World Health Organization [WHO] Reference centile curves) für Kinder >10 Jahre für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023).

4.2.5.2.3 Statistische Analysen

Analysesets

In der eingeschlossenen Studie wurden Analysen bezüglich der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE gemäß statistischem Analyseplan (TSAP) auf Basis des Behandlungssets (TS) ausgewertet. Das Behandlungssset umfasst alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Das Randomisierungsset (RS) schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein, unabhängig davon, ob mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde. In der Studie InPedILD[®] erhielten alle in der Studie randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation, so dass das TS dem RS entspricht.

Studiendesign und Datenschnitte

Bei der Studie InPedILD[®] handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, prospektive klinische Studie mit einer 24-wöchigen randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase (Part A) gefolgt von einer variablen Open-Label Phase (Part B) mit zwei geplanten Datenschnitten (siehe Abbildung 1). Die primäre Analyse erfolgte zum ersten Datenschnitt (DBL1), nachdem mindestens 30 der randomisierten Patientinnen und Patienten die PK-Probensammlung zu Woche 26 abgeschlossen hatten. Die finale Analyse, bei der alle Endpunkte erneut evaluiert wurden, erfolgte zum zweiten Datenschnitt (DBL2), der auch der finale Datenschnitt ist, nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten die vierwöchige Follow-up-Phase zum Ende der Behandlung (EoT) beendeten oder in die erweiternde Open-Label Studie (1199-0378) eintraten.

Für die Auswertung der Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der finale Datenschnitt (DBL2) herangezogen. Auf die Darstellung von DBL1 (16.03.2022) wird verzichtet, da kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber DBL2 (15.06.2022) vorliegt. Dies begründet sich in der zeitlichen Nähe der beiden Datenschnitte und darin, dass es sich bei DBL2 lediglich um eine erneute Evaluierung aller Endpunkte mit aktualisierten Daten handelt.

Die Studie InPedILD[®] wurde als explorative Studie mit Fokus auf die PK und Sicherheit von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen konzipiert. Wirksamkeitsendpunkte wurden unterstützend erhoben, die Studie ist jedoch nicht für statistische Tests in Bezug auf Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte gepowert. Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde eine Extrapolation des Behandlungseffekts von Nintedanib bei Erwachsenen auf die pädiatrische Population präspezifiziert, welche Teil des mit der EMA abgestimmten PIP zu Nintedanib ist (European Medicines Agency, 2019).

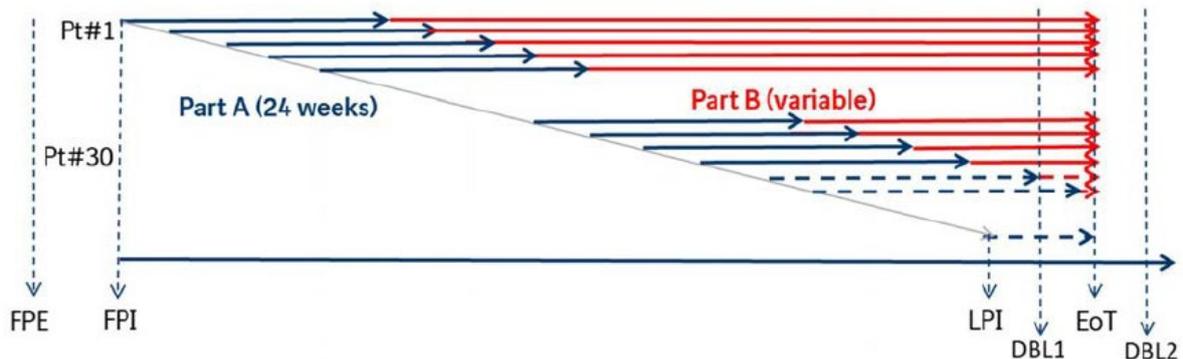


Abbildung 1: Studiendesign der InPedILD[®] inklusive DBL1 und finalem Datenschnitt (DBL2)

DBL: Database Lock; EoT: Ende der Behandlung (End-of-Treatment); FPE: First Patient enrolled; FPI: First Patient in (First Patient randomized); LPI: Last Patient in

Darstellung und Auswertung der Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der Studie InPedILD[®], wie nachfolgend beschrieben im Einklang mit den präspezifizierten Methoden durchgeführt. Für die Analysen wurden statistische Tests auf einem Signifikanzniveau von 5% ohne Berücksichtigung der Multiplizität durchgeführt.

Analysezeitpunkte

Daten wurden während der doppelblinden Phase zum Ausgangswert und zu den Zeitpunkten Woche 2, Woche 6, Woche 12 und Woche 24 erhoben. In der darauffolgenden Open-Label Phase kamen die weiteren Zeitpunkte Woche 26, Woche 36 und Woche 52 hinzu. Für die Auswertung der Endpunkte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde grundsätzlich der volle doppelblinde Beobachtungszeitraum zu Grunde gelegt, d. h. Daten bis zu Woche 24. Für die MMRM-Analysen gingen zusätzlich die Daten bis zu Woche 52 in das Modell ein, dargestellt wurden die Ergebnisse zu Woche 24.

Analysen binärer Wirksamkeitsvariablen

Für die binären Analysen wurden jeweils für beide Behandlungsarme die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Woche 24 dargestellt. Im Umgang mit fehlenden Werten wurde die Multiple Imputations Methode angewendet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022). Zum Vergleich der

beiden Behandlungsarme wurde das Relative Risiko (RR) und dazugehörige zweiseitige, asymptotische 95% Konfidenzintervall (KI) mit Hilfe einer gepoolten (100 Imputationen) log-linked Poisson Regression mit robusten Varianzschätzern und den Kovariablen Ausgangswert (stetig), Altersgruppe (6 bis <12 Jahre, 12 bis <18 Jahre) und Behandlung (Placebo, Nintedanib) auf Basis des TS und dazugehörigem p-Wert zu Woche 24 berechnet und dargestellt. Das Odds Ratio (OR) und das dazugehörige zweiseitige, asymptotische 95% KI wurde mittels einer gepoolten logistischen Regression mit den gleichen Kovariablen berechnet.

Analyse stetiger Variablen

Für die Analysen der stetigen Endpunkte wurde zum Vergleich der Behandlungsarme ein MMRM durchgeführt. Als erklärende Variablen gingen die kategoriellen Variablen Behandlung (Placebo, Nintedanib) an jeder Visite, Altersgruppe (6 bis <12 Jahre, 12 bis <18 Jahre) und die stetige Variable Ausgangswert an jeder Visite (Wochen 2, 6, 12, 24, 36, und 52) und Patient als zufälliger Effekt in das Modell ein. Die Visite wurde als wiederholte Messung mit unstrukturierter Kovarianzmatrix angenommen. Die MMRM-Analyse beinhaltete die Messungen zum Ausgangswert, sowie zu den Wochen 2, 6, 12, 24, 26, 36, und 52 für die Endpunkte FVC (% des Sollwertes, z-score) und SpO₂ in Ruhe, und zu den Wochen 24 und 52 für die Endpunkte PedsQL™ und SpO₂ in Ruhe. In der MMRM-Analyse des Height-for-Age z-Score und BMI-for-Age z-Score wurden die Messungen zu Woche 12, 24, 36 und 52 berücksichtigt. Es wurden jedoch ausschließlich die Schätzer zum Ausgangswert und zu Woche 24 dargestellt. Für den Ausgangswert und Woche 24 wurden adjustierte Mittelwerte berechnet. Für die Veränderung zwischen Woche 24 und Ausgangswert wurden adjustierte MWD mit zugehörigem zweiseitigem 95%-KI und p-Wert berechnet und für Woche 24 dargestellt.

Die Bewertung des Behandlungseffekts von Nintedanib bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit fibrosierender ILD wurde unterstützt durch eine präspezifizierte Extrapolationsstudie, bei der ein Bayes'scher Ansatz mittels MAP Prior herangezogen wurde. In diese Analyse ging das Vorwissen des Behandlungseffekts von Nintedanib auf die FVC (% des Sollwertes) zu Woche 24 von Erwachsenen mit fibrosierender ILD als Prior mit ein (siehe Abschnitt 4.4.2).

Ereigniszeitanalysen

Die Berechnung der Ereigniszeitanalyse erfolgte für beide Behandlungsarme mittels der Kaplan-Meier Methode. Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten und Patientinnen mit einem Ereignis wurde zu Woche 24 dargestellt. Auf die Berechnung des HR mit 95%-KI und eines statistischen Tests wurde aufgrund der geringen Ereigniszahl verzichtet.

Analysen unerwünschter Ereignisse und pathologischer Befunde

Für UE wurden jeweils für beide Behandlungsarme die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patientinnen und Patienten dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungsarme wurden Risikodifferenz (RD), OR und RR mit entsprechenden 95%-KI dargestellt. Für das OR wurde das 95%-mid-p-KI berechnet und für das RR und die RD wurde das exakte KI nach Chan und Zhang (Chan & Zhang, 1999) berechnet. Zusätzlich wurde für das RR das asymptotische

95%-Wald-KI berechnet. Bei null Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet, wobei in den Ereignis-Zellen der entsprechenden Vierfeldertafel der Wert 0,5 addiert wurde. Der p-Wert für den Behandlungseffekt basiert auf einem 2*einseitigen Suissa-Shuster Z-Pooled-Test. Die gleiche Methodik wurde für die Analyse der pathologischen Befunde (epiphyseale Wachstumsfuge und zahnärztliche Untersuchung bzw. Bildgebung) angewendet.

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 Heterogenitätsschätzung¹⁴ 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.

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 verwendet¹⁵ 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

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

Heterogenität^{16, 14} 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.

Nicht zutreffend, da nur eine Studie dargestellt wird.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

In der Studie InPedILD[®] wurden für den primären Endpunkt zur PK Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese bezogen sich u. a. auf das verwendete Analyseset. Weitere Sensitivitätsanalysen wurden für den Endpunkt FVC (% des Sollwerts) exklusive als nicht akzeptabel bewertete Messwerte und für den Endpunkt Körpergröße im Sitzen aufgrund fehlerhafter Messungen einiger Zentren auch durchgeführt. Auch wurden die Patienten mit geschlossener Epiphyse im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse aus der Analyse der Daten zur Körpergröße ausgeschlossen. Die Sensitivitätsanalysen liefern konsistente Resultate und stützen damit die Robustheit der Ergebnisse.

¹⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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 4.3.1.3.1.1).

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.

Subgruppenanalysen werden gemäß den „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG nur dann dargestellt, wenn mindestens zehn Patientinnen und Patienten pro Subgruppenkategorie (addiert über die Studienarme) vorliegen und im Falle binärer Daten und Ereigniszeitanalysen zusätzlich mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien (addiert über die Studienarme) vorliegen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023). Hinsichtlich der UE nach PT und SOC wurden Subgruppenanalysen

ausschließlich dann durchgeführt, falls das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Das Auftreten von Effektmodifikationen wurde anhand von Interaktionstermen separat für jede Subgruppe untersucht. Dazu wurden für die Analysen der unerwünschten Ereignisse der Cochranes Q-Test auf Heterogenität des RR berechnet. Für MMRM wurde der Interaktionsterm „Behandlung*Visite“ durch „Behandlung*Visite*Subgruppe“ ersetzt. Für die modellbasierten Analysen der binären Endpunkte wurden die Interaktionsterme „Subgruppe“ und „Behandlung*Subgruppe“ hinzugefügt. Der p-Wert für Interaktionen zwischen Subgruppe und Behandlung wurde aus dem jeweiligen Modell entnommen.

Folgende Subgruppenanalysen werden in diesem Dossier für alle Endpunkte dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), sofern diese den methodischen Vorgaben entsprechen:

- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Alter (6 Jahre bis <12 Jahre; ≥12 Jahre bis <18 Jahre)
- Region (Europa; Rest der Welt (Australien, Kanada, USA, Argentinien, Brasilien, Mexiko))
- Zugrundeliegende ILD-Diagnose in Gruppen (Surfactant-Protein-Mangel; cHP; Toxische/strahlungs-/medikamenteninduzierte Pneumonitis; Post-HSCT Fibrose; Sarkoidosis; Autoimmune ILD; Andere ILD)
- Immunsuppressivum exkl. Nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAID) zu Baseline (Ja; Nein)
- Kortikosteroide zu Baseline (Ja; Nein)

Präspezifiziert waren die Subgruppen Geschlecht, Alter und Kortikosteroide zu Baseline. Ebenso waren die Subgruppen Immunsuppressivum exkl. NSAID zu Baseline und zugrundeliegende ILD-Diagnose in Gruppen präspezifiziert, bei denen jedoch in den Kategorien weniger als zehn bis keine Patienten enthalten waren. Die Region war als Subgruppe nicht präspezifiziert und wurde Post hoc in Europa und Rest der Welt (Australien, Kanada, USA, Argentinien, Brasilien, Mexiko) mit mindestens zehn Patienten aufgeteilt. Aufgrund der Korrelation zwischen den Subgruppenfaktoren Ethnie und Region wurde zugunsten der Subgruppe Region auf die Darstellung der präspezifizierten Subgruppe Ethnie verzichtet. Subgruppenanalysen nach Zentren wurden nicht durchgeführt, da diese aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen pro Zentrum nicht aussagekräftig gewesen wären. Die Wahl aller Trennpunkte für die restlichen Subgruppenanalysen basiert auf der Präspezifizierung der Trennpunkte der Studie InPedILD®.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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 Analysemethoden darstellen¹⁷. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁸ 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)¹⁹ und Rücker (2012)²⁰ 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 ist²¹.

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^{22, 23, 24}

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

²⁰ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

²¹ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²² 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.

²³ 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

²⁴ 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.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
InPedILD® 1199-0337 ^a	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, gefolgt von Open-Label Phase	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

a: Das pädiatrische Studienprogramm umfasst des Weiteren die einarmige Roll-Over-Studie InPedILD®-ON.
BSC: Best Supportive Care; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

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

Der Informationsstand bezieht sich auf den 02.12.2024.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

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 02.12.2024 durchgeführt und ergab insgesamt 3.073 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten (909) verblieben 2.164 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 2.161 Publikationen als nicht relevant bewertet. Die verbliebenen 3 Publikationen wurden im Volltext gesichtet; eine davon wurde aufgrund des Studientyps als nicht relevant erachtet. Den 2 im Volltext gesichteten und als relevant erachteten Publikationen liegt eine Studie zugrunde.

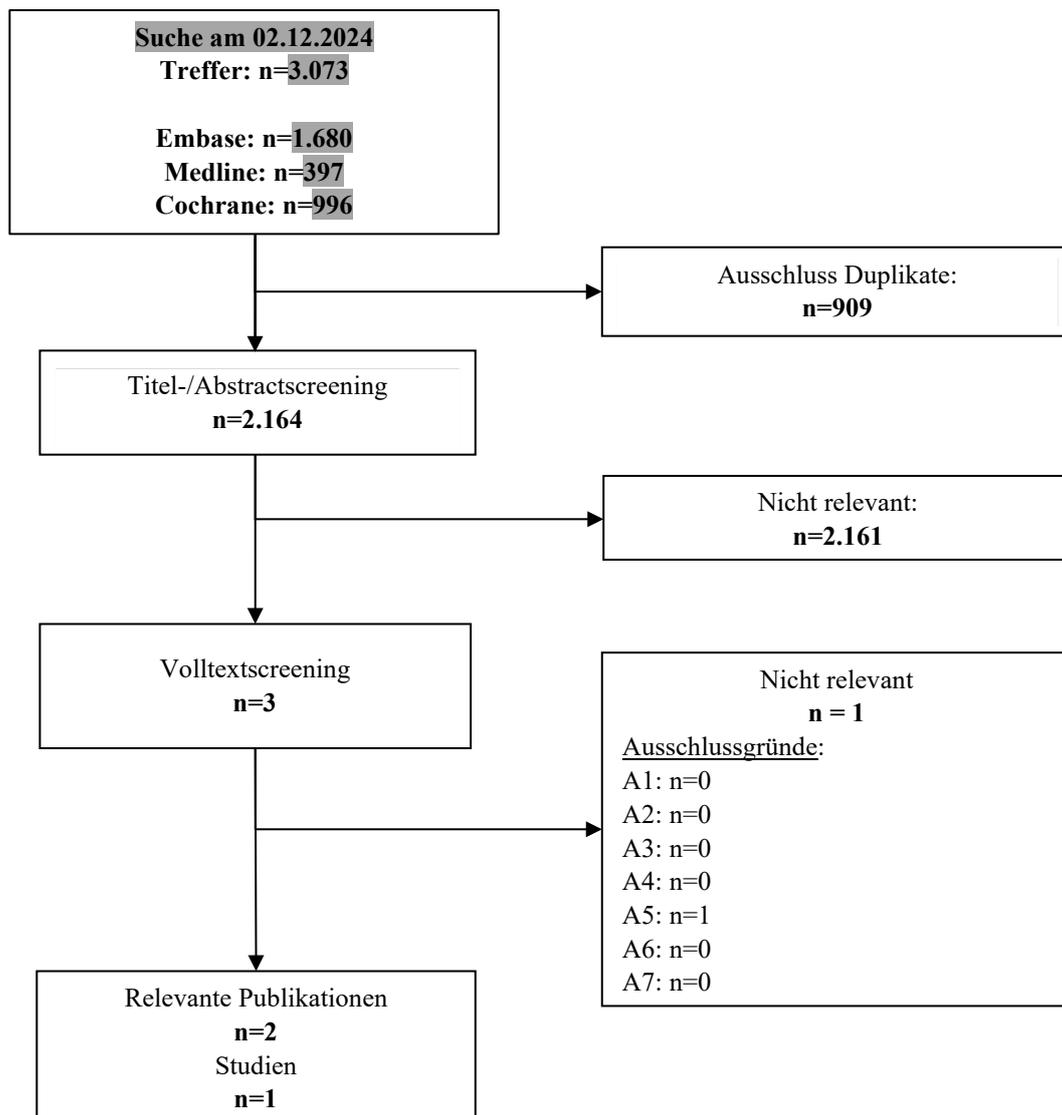


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (beide Teilanwendungsgebiete)

Die folgenden Publikationen wurden im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche als relevant identifiziert: (Deterding et al., 2021; Deterding et al., 2022)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
InPedILD [®] 1199-0337	ClinicalTrials.gov (NCT04093024) (ClinicalTrials.gov, 2024) EU-CTR (2018-004530-14) (EU Clinical Trials Register, 2024)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>				

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

Die Suche in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurde am 02.12.2024 durchgeführt.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 02.12.2024 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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Teilanwendungsgebiet A1 (Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD)						
InPedILD® 1199-0337	ja	ja	nein	ja (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023)	ja (ClinicalTrials.gov, 2024) (EU Clinical Trials Register, 2024)	ja (Deterding et al., 2021; Deterding et al., 2022)
Teilanwendungsgebiet A2 (Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD)						
Für Teilanwendungsgebiet A2 (Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD) wurde ebenfalls die Studie InPedILD® (1199-0337) identifiziert. In der Studie InPedILD® waren insgesamt nur 7 Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD eingeschlossen, weshalb sich keine Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ableiten lassen. Die Studiendaten zu Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD sind ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)</p>						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ein- fach, 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
InPedILD®	RCT, Phase III-Studie , doppelblind, randomisiert, placebokontrolli- ert, multizentrisch, international	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit einer klinisch signifikanten fibrosierenden ILD	Randomisierung von 2:1 <u>Nintedanib</u> 2x täglich Nintedanib oral + SoC (N=26) <u>Placebo</u> 2x täglich Placebo oral + SoC (N=13)	<u>Doppelblinde</u> Phase: 24 Wochen <u>Open-Label Phase:</u> Bis zum Studienende (EoT). <u>Follow-up:</u> 4 Wochen nach EoT. <u>Datenschnitte:</u> DBL1 (16.03.2022): Nachdem 30 Patientinnen und Patienten die PK- Probensammlung zu Woche 26 abgeschlossen haben. Finaler Datenschnitt (15.06.2022): Nachdem alle Patientinnen und Patienten die 4-wöchige Follow-up-Phase abgeschlossen haben oder in die Open-Label Extensionsstudie (1199- 0378) eingetreten sind.	Europa (Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Griechenland, Italien, Norwegen, Polen, Portugal, Russland, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Ukraine), Nordamerika (Kanada, USA), Rest der Welt (Argentinien, Australien, Brasilien, Mexiko) <u>Erster Patient</u> <u>registriert:</u> 27.02.2020 <u>Letzter Patient</u> <u>Behandlung</u> <u>abgeschlossen:</u> 24.05.2022 <u>Finaler Datenschnitt:</u> 15.06.2022	<u>Primäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • PK: AUC_{τ,ss} zu Woche 2 und 26 • Patientinnen und Patienten N (%) mit UE zu Woche 24 <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten N (%) mit pathologischer Veränderung der Epiphysenwachstumsplatte zu Woche 24 und 52 • Patientinnen und Patienten N (%) mit pathologischen Veränderungen der Zähne zu Woche 24 und 52 • Patientinnen und Patienten N (%) mit UE für den gesamten Studienverlauf • Veränderung in der Körpergröße, der Sitzhöhe und

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

	<p>der Beinlänge zu Woche 24, 52, 76 und 100</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der FVC % des Sollwertes zu Woche 24 und 52 • Absolute Veränderung des PedsQL™ zu Woche 24 und 52 • Veränderung der SpO₂ bei Raumluft in Ruhe zu Woche 24 und 52 • Veränderung des 6-MWT zu Woche 24 und 52 • Patientenakzeptanz der Kapselgröße zu Woche 24 • Patientenakzeptanz der Anzahl an Kapseln zu Woche 24 • Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung über den gesamten Studienverlauf • Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod über den gesamten Studienverlauf • Zeit bis zum Tod über den gesamten Studienverlauf
<p>6-MWT: 6-Minuten Gehstest (6-Minute Walk Test); AUC_{τ,ss}: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im Fließgleichgewicht (Area under the plasma concentration-time curve at steady state); DBL: Data Base Lock; EoT: Ende der Behandlung (End-of-Treatment); FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); PedsQL™: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); PK: Pharmakokinetik; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Standardtherapie (Standard of Care); SpO₂: Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: United States of America</p>	

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

Studie InPedILD® Phasen	Nintedanib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Doppelblinde Phase	Nintedanib 150 mg, 100 mg, 75 mg, 50 mg oder 25 mg 2x täglich oral	Placebo 2x täglich oral	SoC nach Maßgabe des Arztes Die Dosierung von Nintedanib war abhängig vom Körpergewicht der Patientinnen und Patienten und wurde zu jeder Visite individuell an die Patientinnen und Patienten angepasst:
Open-Label Phase	Nintedanib 150 mg, 100 mg, 75 mg, 50 mg oder 25 mg 2x täglich oral	Nintedanib 150 mg, 100 mg, 75 mg, 50 mg oder 25 mg 2x täglich oral	50 mg: 13,5 kg bis <23,0 kg 75 mg: 23,0 kg bis <33,5 kg 100 mg: 33,5 kg bis <57,5 kg 150 mg: ≥57,5 kg Sank das Körpergewicht auf <13,5 kg, wurde die Behandlung unterbrochen, bis erneut ein Körpergewicht von ≥13,5 kg erreicht wurde. Die Reduzierung der Dosis von Nintedanib um eine Stufe war möglich, sofern die Patientin oder der Patient ein studienmedikamentbedingtes UE hatte.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Standardtherapie (Standard of Care); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Ausgangswerte und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TS)

InPedILD®	Nintedanib N=26	Placebo N=13
Demografie		
Geschlecht n (%)		
Männlich	10 (38,5)	5 (38,5)
Weiblich	16 (61,5)	8 (61,5)
Alter (Jahren)		
MW (SD)	12,5 (3,6)	12,9 (2,8)
Alter n (%)		
6 bis <12 Jahre	8 (30,8)	4 (30,8)
12 bis <18 Jahre	18 (69,2)	9 (69,2)
Körpergewicht (kg)		

InPedILD®	Nintedanib N=26	Placebo N=13
MW (SD)	40,93 (16,00)	44,69 (21,46)
Körpergewicht n(%)		
<13,5 kg	0 (0,0)	0 (0,0)
≥13,5 kg bis <23,0 kg	5 (19,2)	3 (23,1)
≥23,0 kg bis <33,5 kg	2 (7,7)	3 (23,1)
≥33,5 kg bis <57,5 kg	18 (69,2)	3 (23,1)
≥57,5 kg	1 (3,8)	4 (30,8)
Körpergröße (cm)		
MW(SD)	147,0 (16,9)	148,4 (16,3)
BMI (kg/m²)		
MW (SD)	18,20 (3,76)	19,21 (6,43)
Region n (%)		
Europa	15 (57,7)	4 (30,8)
Rest der Welt	11 (42,3)	9 (69,2)
Raucherstatus n (%)		
Nie	26 (100,0)	13 (100,0)
Derzeit	0 (0,0)	0 (0,0)
Früher	0 (0,0)	0 (0,0)
Rauchen im Haushalt/Passivraucher n (%)		
Nein	25 (96,2)	10 (76,9)
Ja	1 (3,8)	3 (23,1)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Jahre seit der ersten ILD Diagnose		
MW (SD)	4,98 (4,50)	7,08 (5,19)
Jahre seit der ersten ILD Diagnose n (%)		
≤1	6 (23,1)	0 (0,0)
>1 bis ≤3	3 (11,5)	3 (23,1)
>3 bis ≤5	6 (23,1)	3 (23,1)
>5	11 (42,3)	7 (53,8)
ILD Diagnose durch chirurgische Biopsie n (%)		
Ja	9 (34,6)	4 (30,8)
Nein	16 (61,5)	9 (69,2)
Fehlend	1 (3,8)	0 (0,0)
ILD Diagnose durch transbronchiale Biopsie n (%)		
Ja	1 (3,8)	0 (0,0)

InPedILD®	Nintedanib N=26	Placebo N=13
Nein	24 (92,3)	12 (92,3)
Fehlend	1 (3,8)	1 (7,7)
ILD Diagnose durch HRCT n (%)		
Ja	22 (84,6)	10 (76,9)
Nein	4 (15,4)	2 (15,4)
Fehlend	0 (0,0)	1 (7,7)
ILD Diagnose durch Gentest n (%)		
Ja	10 (38,5)	5 (38,5)
Nein	13 (50,0)	7 (53,8)
Fehlend	3 (11,5)	1 (7,7)
Zugrundeliegende ILD Diagnose n (%)		
Surfactant-Protein-Mangel	7 (26,9)	5 (38,5)
cHP	2 (7,7)	0 (0,0)
Toxische/bestrahlungs- /medikamenteninduzierte Pneumonitis	3 (11,5)	1 (7,7)
Post-HSCT Fibrose	1 (3,8)	0 (0,0)
Juvenile rheumatoide Arthritis	1 (3,8)	0 (0,0)
Juvenile idiopathische Arthritis	0 (0,0)	1 (7,7)
Systemische Sklerose	4 (15,4)	3 (23,1)
Dermatomyositis	1 (3,8)	0 (0,0)
Andere	7 (26,9)	3 (23,1)
FAN Score ≥ 3 n (%)		
Ja	17 (65,4)	6 (46,2)
Nein	9 (34,6)	7 (53,8)
Kriterien für eine klinische Progression^a n (%)		
FVC-Abnahme von $\geq 5\%$ bis <10% (% des Sollwertes) mit Symptomverschlechterung	6 (23,1)	3 (23,1)
FVC-Abnahme von $\geq 10\%$ (% des Sollwertes)	5 (19,2)	3 (23,1)
Zunahme der Fibrose bei HRCT	14 (53,8)	11 (84,6)
Andere Verfahren	9 (34,6)	3 (23,1)
Vorliegen mindestens eines der obigen Kriterien für eine klinische Progression n (%)		
Ja	22 (84,6)	12 (92,3)
Nein	3 (11,5)	1 (7,7)
Fehlend	1 (3,8)	0 (0,0)

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

InPedILD®	Nintedanib N=26	Placebo N=13
Wird der Patient chronisch mit Glukokortikoiden behandelt n (%)		
Ja	9 (34,6)	4 (30,8)
Nein	17 (65,4)	9 (69,2)
Fehlend	0 (0,0)	1 (7,7)
FVC (ml)		
Mittelwert (SD)	1.632,8 (913,5)	1.931,6 (991,4)
FVC (% des Sollwertes)		
Mittelwert (SD)	57,6671 (21,8240)	62,9088 (22,6242)
FVC z-Score		
Mittelwert (SD)	-3,606 (1,913)	-3,176 (1,910)
SpO₂ am Puls (%)		
Mittelwert (SD)	96,54 (3,01)	96,54 (4,12)
DLCO, korrigiert für Hb (% des Sollwertes) N=18 vs. 9		
Mittelwert (SD)	52,859 (26,682)	63,122 (10,680)
6-MWT (m) N=26 vs. 12		
Mittelwert (SD)	389,6 (134,4)	370,8 (135,7)
PedsQL™ Patientenfragebogen (Gesamt) N=25 vs. 12		
Mittelwert (SD)	66,913 (14,134)	71,558 (14,389)
PedsQL™ Elternfragebogen (Gesamt) N=25 vs. 13		
Mittelwert (SD)	60,391 (19,053)	64,716 (20,564)
<p>a: Mehrfachantworten waren möglich, weshalb der Prozentsatz >100% sein kann</p> <p>6-MWT: 6-Minuten Gehstest (6-Minute Walk Test); BMI: Body-Mass-Index; cHP: Chronische Hypersensitivitätspneumonitis (Chronic hypersensitivity Pneumonitis); DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid (Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); HRCT: Hochauflösende Computer-Tomografie (High-Resolution Computed Tomography); HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Haematopoietic stem cell transplant); ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); MW: Mittelwert; N: Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; PedsQL™: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SpO₂: Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); TS: Behandlungsset (Treated Set)</p>		

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

InPedILD®	Nintedanib N ^a =26	Placebo N ^a =13
Behandlungsdauer (Wochen)		
Bis Woche 24		

InPedILD®	Nintedanib N ^a =26	Placebo N ^a =13
MW (SD)	22,29 (4,82)	22,55 (4,18)
Median	23,93	24,00
Minimum – Maximum	8,1 – 28,6	9,4 – 24,4
Beobachtungsdauer (Wochen)		
Bis Woche 24		
MW (SD)	5,24 (1,01)	5,25 (0,92)
Median	5,51	5,51
Minimum – Maximum	1,9 – 6,6	2,2 – 5,6
Studienabbrecher n (%)		
Bis Woche 24	0 (0,0)	0 (0,0)
Therapieabbrecher n (%)		
Bis Woche 24	3 (11,5)	0 (0,0)
a: Anzahl Patienten im Treated Set (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben)		
MW: Mittelwert; N: Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

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 InPedILD®

Die Studie InPedILD® ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der PK und Sicherheit von Nintedanib zusätzlich zur SoC im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur SoC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanter fibrosierender ILD. SoC war definiert als Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes bzw. der behandelnden Ärztin.

Einzuschließende Patientinnen und Patienten mussten eine durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin diagnostizierte ILD aufweisen, die mittels HRCT innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten Visite nachgewiesen und durch eine zentrale Beurteilung basierend auf vordefinierten bildgebenden Kriterien bestätigt wurde. Die Patientinnen und Patienten mussten mindestens eines der folgenden Kriterien aufweisen: retikuläre Veränderungen, Traktionsbronchiektasien, Architekturstörung oder Honigwabemuster. Zystische Anomalien oder Milchglastrübung als koexistierende Merkmale waren gestattet. Weiteres Einschlusskriterium war eine FVC von $\geq 25\%$ des Sollwertes erhoben zur zweiten Visite. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten eine klinisch signifikante Erkrankung basierend auf einem der folgenden Kriterien aufweisen:

- Fan Score ≥ 3

oder

- eines der folgenden Merkmale einer klinischen Progression:
 - FVC-Abnahme von 5% bis 10% des Sollwertes, begleitet von einer Verschlimmerung der Symptome,
 - FVC-Abnahme von $\geq 10\%$ des Sollwertes,
 - Verstärkung der Fibrose belegt mittels HRCT,
 - oder andere Maßnahmen zur klinischen Verschlechterung, die auf eine fortschreitende Lungenerkrankung zurückzuführen sind.

Die Studie wurde in 43 Zentren in Europa, Australien, Nord- und Südamerika durchgeführt. Die Block-Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alterskategorie (6 bis <12 Jahren, 12 bis <18 Jahren) im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Nintedanib und Placebo für 24 Wochen. Nach der 24-wöchigen doppelblinden Phase konnten alle Patientinnen und Patienten in den offenen Teil der Studie (Open-Label Phase) eintreten, in dem auch Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm bis zum Ende der Studie Nintedanib erhielten. Die Dauer der Behandlung in der Open-Label Phase war für jede Patientin und für jeden Patienten unterschiedlich und abhängig vom Eintritt in die Studie. Am Studienende erfolgte eine vierwöchige Follow-up-Phase.

Die Einnahme von Nintedanib bzw. Placebo erfolgte 2x täglich oral. Die Dosierung von Nintedanib war abhängig vom Körpergewicht der Patientinnen und Patienten und wurde individuell für jede Patientin oder jeden Patienten zu jeder Visite angepasst. Sank das Körpergewicht der Patientinnen und Patienten unter 13,5 kg, wurde die Behandlung unterbrochen, bis erneut ein Körpergewicht von mindestens 13,5 kg erreicht wurde.

Der Fokus der Studie lag auf der PK und der Sicherheit bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten während der doppelblinden Phase. Die primären Endpunkte der Studie waren die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im Fließgleichgewicht ($AUC_{\tau,ss}$) zu

Woche 2 und Woche 26, ein Maß zur Bestimmung der PK, sowie der *Anteil an Patientinnen mit einem UE* bis zu Woche 24. Zu den sekundären Endpunkten gehörte der *Anteil an Patientinnen und Patienten mit pathologischer Veränderung der Epiphysenwachstumsplatte* und *pathologischer Veränderung der Zähne* zu Woche 24 und 52, sowie der *Anteil an Patientinnen und Patienten mit UE* für den gesamten Studienverlauf. Weitere sekundäre Endpunkte waren die *Veränderung der Körpergröße, der Sitzhöhe und der Beinlänge* zu den Wochen 24, 52, 76 und 100, die *Veränderung der FVC in % des Sollwertes*, die *Veränderung des PedsQLTM*, die *Veränderung der SpO₂* sowie die *Veränderung des 6-MWT* jeweils zu Woche 24 und 52, sowie die *Zeit bis zum Tod*, die *Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung* und die *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* jeweils über den gesamten Studienverlauf. Ebenfalls wurden *Patientenakzeptanz der Kapselgröße* und *Patientenakzeptanz zur Anzahl der Kapseln* zu Woche 24 erhoben.

Für die Studie waren zwei Datenschnitte geplant, der erste, nachdem 30 Patientinnen und Patienten die PK-Probensammlung zu Woche 26 abgeschlossen hatten, und der zweite, der auch der finale Datenschnitt war, nachdem alle Patientinnen und Patienten die vierwöchige Follow-up-Phase abgeschlossen haben, oder in die erweiternde Open-Label Studie (1199-0378) eingetreten sind. Der finale Datenschnitt wird als relevanter Datenschnitt angesehen und im vorliegenden Dossier dargestellt.

Patientencharakteristika der Studie InPedILD[®]

Gescreent wurden insgesamt 87 Patientinnen und Patienten, wovon 39 im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden, 26 in den Nintedanib-Arm und 13 in den Placebo-Arm. Nicht randomisiert wurden insgesamt 48 Patientinnen und Patienten, da diese entweder die Ein- oder Ausschlusskriterien nicht erfüllten oder COVID-19-bedingt ausgeschlossen werden mussten. Beim Großteil der nicht eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (37/48) konnte beim HRCT die fibrosierende ILD nicht bestätigt werden. Zum Zeitpunkt des DBL2 schlossen insgesamt 21 Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm und 11 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm die doppelblinde Phase ab und traten in die Open-Label Phase ein. Jeweils 2 Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen brachen die Behandlung vorzeitig ab, da die Studie beendet wurde, bevor diese Patientinnen und Patienten Woche 24 der doppelblinden Phase erreichten. Weitere drei Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm brachen die Behandlung vorzeitig ab, zwei aufgrund von UE und einer aus anderen Gründen.

Demografische Charakteristika und andere Baseline-Charakteristika

Sowohl im Nintedanib-Arm als auch im Placebo-Arm waren 61,5% der Patientinnen und Patienten weiblich. Das Alter lag in beiden Behandlungsarmen im Schnitt bei 13 Jahren mit jeweils 69,2% der Patientinnen und Patienten zwischen 12 bis 17 Jahren. Der BMI war in beiden Behandlungsarmen, mit 18,2 kg/m² im Nintedanib-Arm und mit 19,2 kg/m² im Placebo-Arm, vergleichbar. Insgesamt 96,2% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm und 76,9% im Placebo-Arm kamen aus einem Nichtraucher-Haushalt.

Krankheitsspezifische Charakteristika

Im Schnitt lag die ILD-Diagnose 5,0 Jahre im Nintedanib-Arm und 7,1 Jahre im Placebo-Arm zurück. Bei den meisten Patientinnen und Patienten, 84,6% im Nintedanib-Arm und 76,9% im Placebo-Arm, wurde die ILD durch HRCT diagnostiziert. Als zugrundeliegende ILD-Diagnose lag bei 26,9% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm und bei 38,5% im Placebo-Arm ein Surfactant-Protein-Mangel sowie bei 15,4% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm und bei 23,1% im Placebo-Arm eine SSc vor. Ein FAN-Score von ≥ 3 lag im Nintedanib-Arm bei 65,4% der Patientinnen und Patienten vor und im Placebo-Arm bei 46,2%. Mindestens ein Kriterium für eine klinische Progression lag im Nintedanib-Arm bei 84,6% der Patientinnen und Patienten vor und im Placebo-Arm bei 92,3%.

Die FVC lag bei Patientinnen und Patienten im Schnitt bei 1.632,8 ml im Nintedanib-Arm und bei 1.931,6 ml im Placebo-Arm. Die prozentuale FVC lag im Schnitt bei 57,7% im Nintedanib-Arm und bei 62,9% im Placebo-Arm. Die SpO₂ im Blut lag in beiden Behandlungsarmen bei 96,5%. Bei dem 6-MWT erreichten die Patientinnen und Patienten im Schnitt eine Gehstrecke von 389,6 m im Nintedanib-Arm und 370,8 m im Placebo-Arm. Die von den Patientinnen und Patienten berichtete psychosoziale- und physische Gesundheit lag im Gesamten im Schnitt bei 66,9 Punkten im Nintedanib-Arm und bei 71,6 Punkten im Placebo-Arm.

Eignung der Studie InPedILD[®] für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im Anwendungsgebiet der fibrosierenden ILD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren (siehe Abschnitt 4.2.1). Gemäß Fachinformation ist Nintedanib angezeigt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD sowie Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit SSc-ILD. Für die Nutzenbewertung lassen sich zwei Teilanwendungsgebiete ableiten. Teilanwendungsgebiet A1 umfasst Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD und Teilanwendungsgebiet A2 Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD. Für Teilanwendungsgebiet A1 wird die Studie InPedILD[®] für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als geeignet erachtet. Für Teilanwendungsgebiet A2 lassen sich aufgrund der geringen Anzahl an Kindern und Jugendlichen mit SSc keine Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ableiten.

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie InPedILD[®]

Grundsätzlich stand allen Patientinnen und Patienten der Studie InPedILD[®] der derzeitige Behandlungsstandard nach klinischer Indikation durch den behandelnden Arzt zur Linderung

der Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität zur Verfügung (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021). So war in der Studie InPedILD[®] im Nintedanib-Arm und im Vergleichsarm eine Standardtherapie, die vom behandelnden Arzt als klinisch indiziert erachtet wurde, vorgesehen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023). Insgesamt bestanden in der Studie InPedILD[®] nur wenige Einschränkungen hinsichtlich der Begleitmedikation während der Studie (siehe unten). Die in der Studie InPedILD[®] eingesetzten Begleittherapien zu Studienbeginn und über den Studienverlauf sowie deren Häufigkeiten können dem Studienbericht entnommen werden (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023). Neben Nintedanib sind nur Kortikosteroide (Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison) zur Therapie von Kindern mit ILD zugelassen (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2.2). Diese konnten allen Studienteilnehmenden ohne Einschränkungen verabreicht werden.

Die Verwendung einiger Medikamente mit potenziellen Auswirkungen auf die PK-Analyse von Nintedanib wurde in der Studie InPedILD[®] eingeschränkt, da die gleichzeitige Anwendung mit oral verabreichten Dosen eines potenten P-Glykoprotein (P-Gp)- und Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)-Induktors (wie z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) die Exposition gegenüber Nintedanib verringern kann (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023). Anstelle dieser Medikamente sollte eine Auswahl an alternativen Begleitmedikationen ohne oder mit minimalem P-Gp-Induktionspotenzial in Betracht gezogen werden. Nintedanib ist ein Substrat von P-Gp und in geringem Umfang auch von CYP3A4. Eine gemeinsame Verabreichung mit oralen Dosen eines potenten P-Gp- und CYP3A4-Hemmers (wie Ketoconazol, Erythromycin oder Ciclosporin) kann die Nintedanib-Exposition erhöhen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023). In solchen Fällen sollten die Patientinnen und Patienten gut überwacht werden. Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder das Absetzen der Therapie mit Nintedanib erforderlich machen. Die Anwendung der Begleitmedikation wurde vor der Schließung der Datenbank bewertet und als wichtige Protokollabweichung (iPD) eingestuft, wenn sie nicht mit den Anweisungen in der Clinical Trial Protocol (CTP) übereinstimmte. Bis zum finalen Datenschnitt wurde keine Verwendung solcher eingeschränkten Medikamente gemeldet.

Gemäß der Studienausschlusskriterien wurden Patientinnen und Patienten, welche mit einer Volldosis Antikoagulation oder hochdosierten Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Acetylsalicylsäure >325 mg/Tag, Clopidogrel >75 mg/Tag oder äquivalente Dosen anderer Thrombozytenaggregationshemmer) therapiert wurden, von der Studie ausgeschlossen. Im Falle der Notwendigkeit einer Therapie mit einer Volldosis Antikoagulation oder hochdosierten Thrombozytenaggregationshemmern während der Studie war das Absetzen der Studienmedikation empfohlen.

Da die häufigsten bekannten Nebenwirkungen von Nintedanib den gastrointestinalen Bereich betreffen (d. h. Durchfall, Übelkeit, Erbrechen), ist die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit überlappendem Sicherheitsprofil (z. B. Mycophenolatmofetil) sorgfältig abzuwägen. Nintedanib wird auch mit einem Anstieg der Leberenzyme und des Bilirubins in Verbindung gebracht (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a). Im Falle einer Begleitmedikation, von der bekannt ist, dass sie Aspartat Aminotransferase (AST)/ Alanin Aminotransferase (ALT)-Erhöhungen hervorruft (z. B. Methotrexat, Bosentan), ist eine

zusätzliche Überwachung der Leberenzymwerte (ALT und AST, alkalische Phosphatase [AP], Gesamtbilirubin und Eosinophile) zweiwöchentlich für etwa 6 Wochen empfohlen. Im Rahmen des Nebenwirkungsmanagements war auch eine Reduktion der Studienmedikation erlaubt.

Die chILD Foundation empfiehlt je nach Schweregrad und Alter der Erkrankten die Therapien mit Kortikosteroiden und Hydroxychloroquin, nicht medikamentöse unterstützende Therapien wie die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff oder eine Unterstützung der Atmung durch ein Beatmungsgerät bis hin zur Lungentransplantation in schweren Fällen (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2.2) (Children's Interstitial Lung Disease (chILD) Foundation). Diese medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen waren grundsätzlich allen Studienteilnehmenden zugänglich. Ein Studienteilnehmer brach die Studie ab, da er Kandidat für eine Lungentransplantation wurde.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Maßnahmen zur Linderung der Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität nach Maßgabe des Arztes bestmöglich umgesetzt werden konnten. Auch nicht-medikamentöse Therapieoptionen wie z. B. die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff waren grundsätzlich allen Studienteilnehmenden zugänglich und wurden im Rahmen der Studie InPedILD[®] in Anspruch genommen.

Boehringer Ingelheim sieht daher die Anforderungen an die Ausgestaltung von BSC in der Studie InPedILD[®] 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 fibrosierenden ILD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren werden Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen zusammengefasst, deren gemeinsames Merkmal das Auftreten einer ILD mit fibrosierendem Phänotyp ist (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Insgesamt sind dabei über 200 Entitäten an ILD bekannt (Deterding et al., 2019), von welchen einige einen fibrosierenden Phänotyp ausbilden können (Rice et al., 2013; Nathan et al., 2019; Bhalla et al., 2021). In der Studie InPedILD[®] waren 26,9% (Nintedanib-Arm) bzw. 38,5% (Placebo-Arm) der Patientinnen und Patienten mit Surfactant- Proteinmangel, 15,4% bzw. 23,1% der Patientinnen und Patienten mit einer SSc sowie 11,5% bzw. 7,7% der Patientinnen und Patienten mit toxischer/bestrahlungs-/medikamenteninduzierter Pneumonitis eingeschlossen (siehe Tabelle 4-12). Bei den verbleibenden Patientinnen und Patienten lagen 15 verschiedene weitere Grunderkrankungen mit geringeren Anteilen vor (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a). Aufgrund der hohen Anzahl sowie der Seltenheit der möglichen Grunderkrankungen liegt wenig Evidenz zur Häufigkeit der einzelnen Grunderkrankungen in Deutschland vor (vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.3). Zusätzlich erschwert der Mangel eines einheitlichen Klassifikationssystems den Vergleich der Grunderkrankungen der Studienpopulation mit Literaturdaten. Eine Gegenüberstellung der Verteilung der unterschiedlichen Grunderkrankungen im deutschen Versorgungsalltag einerseits und der Studienpopulation der InPedILD[®] andererseits, ist daher vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung kaum sinnvoll möglich. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher ILD, welche einen fibrosierenden Phänotyp ausbilden können, ist zudem davon auszugehen, dass nicht alle in Deutschland

vorkommenden Grunderkrankungen für eine fibrosierende chILD vollständig in der Studienpopulation repräsentiert sind. Die Möglichkeit einer Übertragung der Evidenz aus der vorliegenden Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext ergibt sich jedoch aus den gemeinsamen pathophysiologischen Vorgängen, die der Ausbildung und Aufrechterhaltung des fibrosierenden Phänotyps zugrunde liegen (vgl. Modul 2 Abschnitt 2.1.2 und Modul 3 Abschnitt 3.2.1).

30,8% der Studienteilnehmenden der Studie InPedILD[®] waren in einem Alter von 6 bis <12 Jahren und 69,2% der Studienteilnehmenden waren in einem Alter von 12 bis <18 Jahren. Das Geschlechterverhältnis lag bei 1,6:1 zugunsten von weiblichen Patienten. Da für die Grunderkrankungen von unterschiedlichen durchschnittlichen Erkrankungsaltern sowie Geschlechterverhältnissen ausgegangen werden muss, wäre nur ein nach Grunderkrankungen differenzierter Vergleich sinnvoll. Aufgrund der oben bereits beschriebenen Einschränkungen der vorliegenden Evidenz für Deutschland ist ein solcher im Rahmen des Dossiers nicht möglich.

Für die Studie InPedILD[®] wurden Patientinnen und Patienten an Studienzentren in insgesamt 16 Ländern eingeschlossen. Insgesamt wurden 48,7% der Studienteilnehmenden an einem europäischen Studienzentrum behandelt.

Trotz der Unsicherheiten, die sich aus den oben beschriebenen Limitationen in der Möglichkeit eines Vergleichs zwischen Studienpopulation und der Zielpopulation in Deutschland 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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie InPedILD® ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der PK und Sicherheit von Nintedanib zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanter fibrosierender ILD.

Die Patientinnen und Patienten wurden mittels eines validierten Systems im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme randomisiert. Dadurch ist die Randomisierung sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar. Als Stratifizierungsfaktor wurde die Variable Alterskategorie (6 bis <12 Jahren, 12 bis <18 Jahren) verwendet.

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte waren verblindet. Zusätzlich war auch das Studienteam bis zum DBL1 verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Der randomisierte Teil der Studie dauerte 24 Wochen. Nach Abschluss dieser doppelblinden kontrollierten Phase konnten die Patientinnen und Patienten in die Open-Label Nintedanib Phase eintreten und die Behandlung bis zum Ende der Studie oder bis zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung fortsetzen. Da alle Patientinnen und Patienten, die in der Open-Label Phase behandelt wurden, Nintedanib erhielten und es keinen Vergleichsarm mehr gab, werden im vorliegenden Dossier die Analysen zu Woche 24 dargestellt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial zum Zeitpunkt Woche 24 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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.

Es folgt die Darstellung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien für Teilanwendungsgebiet A1.

Für Teilanwendungsgebiet A2 (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD) konnte zwar ebenfalls die Studie InPedILD® (1199-0337) identifiziert werden, da in der Studie InPedILD® allerdings nur 7 Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD eingeschlossen waren, lassen sich keine Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ableiten. Die Studiendaten zu Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD sind ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.

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

Endpunkt	Darstellung aus Studie InPedILD® (doppelblinde Phase)
Mortalität	
Tod	
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	Ja
Morbidität	
FVC	
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ (% des Sollwertes)	Ja
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 10\%$ (% des Sollwertes)	Ja
Absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes	Ja
Absolute Veränderung des FVC z-Scores	Ja
SpO₂	
Absolute Zunahme der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung um $>4\%$	Ja
Absolute Veränderung der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung	Ja
Absolute Veränderung der SpO ₂ unter Belastung	Ja
Akute Exazerbationen	
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod	Ja
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen	
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung	Ja
6-MWT	
Absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL™	

Verbesserung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte	Ja
Verbesserung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte	Ja
Verschlechterung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte	Ja
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte	Ja
Absolute Veränderung des PedsQL™	Ja
Unerwünschte Ereignisse	
Gesamtrate	
Gesamtrate UE	Ja
Gesamtrate SUE	Ja
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	Ja
Gesamtrate UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	Ja
Gesamtrate SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen	Ja
UE von besonderem Interesse, Safety Topics, Diarrhö, sowie UE nach SOC und PT	
UE von besonderem Interesse (AESI)	Ja
Safety Topics	Ja
Diarrhö differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad 1, Grad 2, \geq Grad 3)	Ja
UE nach SOC und PT (UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptiv))	Ja
Andere Sicherheitsendpunkte	
Absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores	Ja
Absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores	Ja
Pathologischer Befund in epiphysealer Wachstumsfuge (Bildgebung)	Ja
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Untersuchung	Ja
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Bildgebung	Ja
6-MWT: 6-Minuten Gehtest (6-Minute Walk Test); BMI: Body-Mass-Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); PedsQL™: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SpO ₂ : Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis	

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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 Verlaufsbeobachtungen 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu 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 Mortalität

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 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Tod

Studie	Operationalisierung
InPedILD [®] 1199-0337	<p><u>Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache</u></p> <p>Der Endpunkt war definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod unabhängig von der Ursache, basierend auf allen verfügbaren Daten bis zu Woche 24 auf Basis des TS. Der Tod wurde entweder über die unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führen, erhoben oder über die Erhebung des Vitalstatus im eCRF erfasst.</p> <p>Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (Tod, unabhängig von der Ursache) und für Patientinnen und Patienten, deren Überlebensstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war. In beiden Fällen wurde zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontakts zensiert, an dem der Überlebensstatus bekannt war.</p> <p>Auf eine Darstellung der Ereignisse wurde verzichtet, da es keine Todesfälle gegeben hat.</p> <p>Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin.</p>
eCRF: Elektronisches Fallberichtformular (Electronic case report form); KI: Konfidenzintervall; TS: Behandlungsset (Treated Set)	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
InPedILD [®]	Niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber
Die Datenerhebung für den Endpunkt *Tod* erfolgte in der Studie InPedILD[®] verblindet. Die Feststellung eines Todesfalles ist zudem objektiv möglich.
- Adäquate Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
Die Auswertung der Studie InPedILD[®] erfolgte auf Basis des TS, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation

eingenommen haben. Das TS der Studie InPedILD[®] war identisch mit dem randomised set, da alle randomisierten Patienten auch behandelt wurden. Die Auswertung schloss alle verfügbaren Daten bis Woche 24 ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung**
Die Auswertungskriterien für den Endpunkt *Tod* waren in der Studie InPedILD[®] a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet 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 *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.

In der Studie InPedILD[®] gab es keine Todesfälle.

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.

Nicht zutreffend.

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 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt FVC

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts FVC

Studie	Operationalisierung
InPedILD [®] 1199-0337	<p><u>Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$/$\geq 10\%$ (% des Sollwertes)</u></p> <p>Der Endpunkt war definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer absoluten FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ bzw. $\geq 10\%$ (% des Sollwertes) zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt.</p> <p><u>Absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes und des FVC z-Scores</u></p> <p>Dargestellt wurde die absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes und des FVC z-Scores zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Sollwerte wurden nach der Gleichung der Global Lungs Initiative 2012 berechnet (Onis et al., 2007).</p> <p>Der Vergleich beider Behandlungsarme erfolgte mittels einer MMRM-Analyse unter Verwendung des TS.</p> <p>Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt.</p> <p>Die Erhebung der FVC erfolgte:</p> <ul style="list-style-type: none"> durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin mittels eines Spirometers nach ATS/ERS 2005 Guidelines, durch eine Dreifachmessung in sitzender Position jeweils zur gleichen Tageszeit und ohne körperliche Belastung innerhalb von 12 Stunden vor der Messung. Das beste Ergebnis aus drei Messungen wurde als das höchste FVC definiert. Die Patientinnen und Patienten wurden gebeten, am Tag der Messung anstrengende Aktivitäten (mind. 12 Stunden vorher) und kalte Temperaturen, Staub, Rauch und unangenehme Gerüche (z. B. Parfüm) zu vermeiden. Außerdem wurden die Patientinnen und Patienten dazu angehalten, am Tag der Messung nicht zu rauchen, und 30 Minuten vor der Messung war das Rauchen verboten. Zu Woche 0 (Ausgangswert), 2, 6, 12 und 24, sowie zu den Wochen 26, 36 und 52. <p>Wurden die Patientinnen und Patienten im Vorfeld mit Bronchodilatoren therapiert, erfolgte vor der Messung eine Auswaschphase von 24 Stunden für langwirksame Wirkstoffe und 8 Stunden für Wirkstoffe mit kurzer Halbwertszeit.</p>
<p>ATS/ERS: American Thoracic Society/European Respiratory Society; FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; TS: Behandlungsset (Treated Set)</p>	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FVC 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
InPedILD®	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Verblindung Endpunkterheber**
Die Datenerhebung für den Endpunkt *FVC* erfolgte in der Studie InPedILD® verblindet. Die Feststellung des Endpunkts ist zudem objektiv möglich.
- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
Die Auswertung der Studie InPedILD® erfolgte auf Basis des TS, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das TS der Studie InPedILD® war identisch mit dem randomised set, da alle randomisierten Patienten auch behandelt wurden. Die Auswertung schloss alle verfügbaren Daten bis Woche 24 ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.
- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung**
Die Auswertungskriterien für den Endpunkt *FVC* waren in der Studie InPedILD® a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und 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 *FVC* 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.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ / $\geq 10\%$ (% des Sollwertes) vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD [®]	Nintedanib	Placebo	Nintedanib vs. Placebo		
	N ^a /n (%)	N ^a /n (%)	RR ^b [95%-KI]	OR ^c [95%-KI]	p-Wert ^b
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$/$\geq 10\%$ (% des Sollwertes)					
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ (% des Sollwertes)	23/5 (21,7)	12/0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B.
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 10\%$ (% des Sollwertes)	23/1 (4,3)	12/0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B.
a: Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert zu Woche 24. b: Basiert auf einem log-linked Poisson Regression mit robusten Varianzschätzern. ^d c: Basiert auf einer logistischen Regression mit Wald-Konfidenzintervall. ^d d: mit Kovariablen Ausgangswert (stetig), Altersgruppe (6 bis <12, 12 bis <18) und Behandlung (Placebo, Nintedanib). Modell-Ergebnisse basieren auf gepoolten Ergebnissen unter Anwendung einer Multiple Imputations Methode (100 Imputationen) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022) FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; N.B.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Eine absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ (% des Sollwertes) erreichten 21,7% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (5 von 23 Patientinnen und Patienten) und keiner der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (0 von 12 Patientinnen und Patienten). Eine absolute FVC-Zunahme um $\geq 10\%$ (% des Sollwertes) erreichten 4,3% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (1 von 23 Patientinnen und Patienten) und keiner der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (0 von 12 Patientinnen und Patienten).

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes und des FVC z-Scores vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD [®]	N	Ausgangswert ^a MW (SD)	Woche 24 ^a MW (SD)	Adjustierte Veränderung ^b MW (SE)	Behandlungsunterschied Nintedanib vs. Placebo Adjustierte MWD ^b [95%-KI] p-Wert
Absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes					
Nintedanib	23	56,7997 (22,6559)	56,8366 (22,9372)	0,3112 (1,3059)	1,2052 [-3,3966; 5,8070] 0,5962

InPedILD®	N	Ausgangswert ^a MW (SD)	Woche 24 ^a MW (SD)	Adjustierte Veränderung ^b MW (SE)	Behandlungsunterschied Nintedanib vs. Placebo Adjustierte MWD ^b [95%-KI] p-Wert
Placebo	12	64,7933 (22,5394)	64,7828 (24,2622)	-0,8939 (1,8148)	
Absolute Veränderung des FVC z-Scores					
Nintedanib	23	-3,677 (1,980)	-3,681 (2,007)	0,018 (0,110)	0,089 [-0,299; 0,477] 0,6434
Placebo	12	-3,036 (1,924)	-3,030 (2,070)	-0,071 (0,153)	
<p>a: Basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten zum Ausgangswert und zu Woche 24.</p> <p>b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Behandlung zu jeder Visite, Altersgruppe und Ausgangswert zu jeder Visite und zufälligem Effekt für Patient basierend auf allen Patienten mit mindestens einem weiteren Wert zum Ausgangswert bis Woche 52.</p> <p>FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)</p>					

Für die *absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes* sowie auch für die *absolute Veränderung des FVC z-Scores* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die adjustierte mittlere *Veränderung der FVC in % des Sollwertes* zwischen Ausgangswert und Woche 24 lag im Nintedanib-Arm bei 0,3 und im Placebo-Arm bei -0,9. Daraus ergibt sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von 1,2 [-3,4; 5,8], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind.

Die adjustierte mittlere *Veränderung des FVC z-Scores* zwischen Ausgangswert und Woche 24 lag im Nintedanib-Arm bei 0,02 Punkten und im Placebo-Arm bei -0,07 Punkten. Daraus ergibt sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von 0,1 Punkten [-0,3; 0,5], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind.

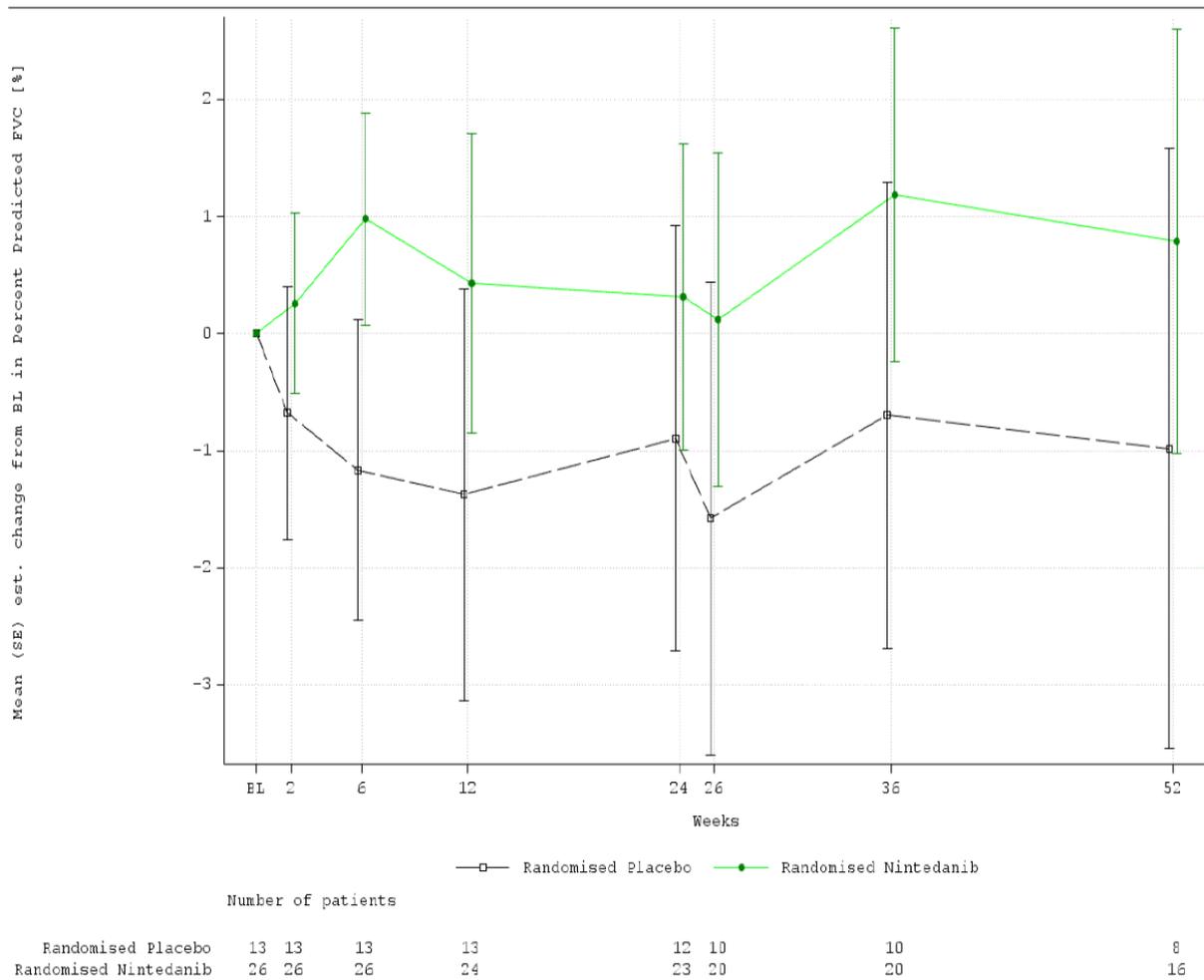


Abbildung 3: Adjustierte absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes vom Ausgangswert bis zu Woche 52.

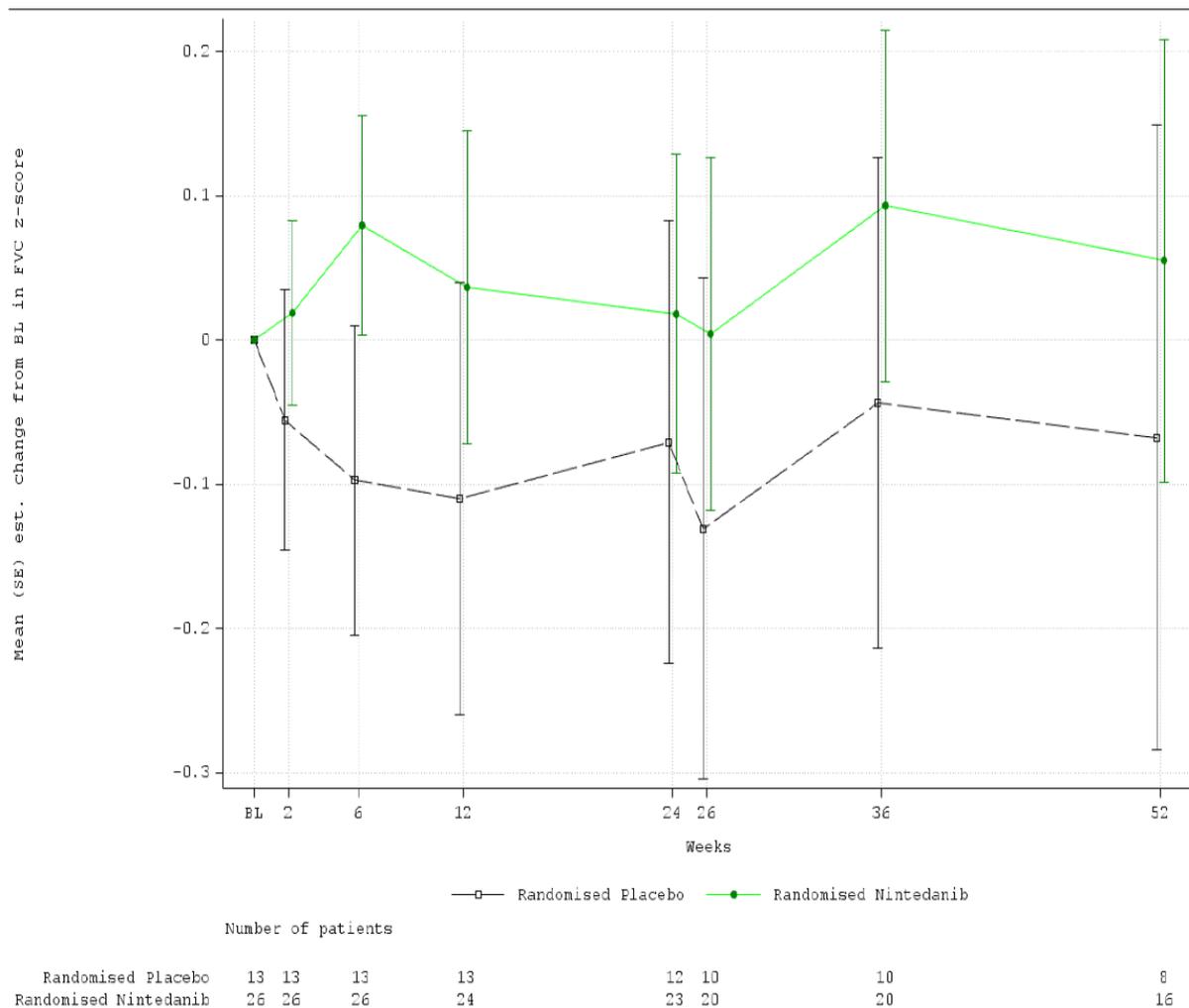


Abbildung 4: Adjustierte absolute Veränderung des FVC z-Scores vom Ausgangswert bis zu Woche 52.

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt SpO₂

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts SpO₂

Studie	Operationalisierung
InPedILD [®] 1199-0337	<p><u>Absolute Zunahme der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung um >4%</u></p> <p>Der Endpunkt war definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer absoluten SpO₂-Zunahme um >4% bei Raumluft und Ruhe zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Für die Auswertungen wurden nur Patientinnen und Patienten herangezogen, deren Ausgangswert <96% betrug.</p> <p>Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt.</p> <p><u>Absolute Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung und unter Belastung</u></p> <p>Dargestellt wurde die absolute Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung und unter Belastung zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Die SpO₂ wurde bei Raumluft nach mindestens fünf Minuten ohne körperliche Anstrengung mittels Standard-Pulsoxymetrie gemessen. Unter Belastung wurde die SpO₂ während des 6-MWT mit Hilfe einer kontinuierlichen Pulsoxymetrie bestimmt.</p> <p>Der Vergleich beider Behandlungsarme erfolgte mittels einer MMRM-Analyse unter Verwendung des TS.</p> <p>Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt.</p> <p>Die Erhebung der SpO₂ erfolgte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Raumluft und ohne körperliche Anstrengung zu Woche 0 (Ausgangswert), 2, 6, 12 und 24, sowie zu den Wochen 26, 36 und 52 • bei Raumluft und unter Belastung zu Woche 0 (Ausgangswert), zu Woche 24 und 52 • durch geschultes Personal im Studienzentrum.
<p>6-MWT: 6-Minuten Gehstest (6-Minute Walk Test); MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SpO₂: Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); TS: Behandlungssset (Treated Set)</p>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SpO₂ 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
InPedILD [®]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SpO ₂ : Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Verblindung Endpunkterheber**
Die Datenerhebung für den Endpunkt SpO₂ erfolgte in der Studie InPedILD[®] verblindet. Die Feststellung des Endpunkts ist zudem objektiv möglich.
- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
Die Auswertung der Studie InPedILD[®] erfolgte auf Basis des TS, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das TS der Studie InPedILD[®] war identisch mit dem randomised set, da alle randomisierten Patienten auch behandelt wurden. Die Auswertung schloss alle verfügbaren Daten bis Woche 24 ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.
- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung**
Die Auswertungskriterien für den Endpunkt SpO₂ waren in der Studie InPedILD[®] a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und 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 SpO₂ 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.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die absolute Zunahme der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung um >4% vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	Nintedanib	Placebo	Nintedanib vs. Placebo		
	N ^a /n (%)	N ^a /n (%)	RR ^b [95%-KI]	OR ^c [95%-KI]	p-Wert ^b
Absolute Zunahme der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung um >4%					
Absolute Zunahme der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung um >4%	7/1 (14,3)	2/0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B.
a: Patienten mit einem Ausgangswert der SpO ₂ <96% und einem Wert zu Woche 24. b: Basiert auf einem log-linked Poisson Modell mit robuster Varianzschätzung. ^d c: Basiert auf einer logistischen Regression mit Wald-Konfidenzintervall. ^d d: mit Kovariablen Ausgangswert (stetig), Altersgruppe (6 bis <12, 12 bis <18) und Behandlung (Placebo, Nintedanib). Modell-Ergebnisse basieren auf gepoolten Ergebnissen unter Anwendung einer Multiple Imputations Methode (100 Imputationen) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022) KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N.B.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SpO ₂ : Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation)					

Eine absolute Zunahme der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung um >4% erreichten 14,3% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (1 von 7 Patientinnen und Patienten) und keiner der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (0 von 2 Patientinnen und Patienten).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die absolute Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung und unter Belastung vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	N	Ausgangswert ^a MW (SD)	Woche 24 ^a MW (SD)	Adjustierte Veränderung ^b MW (SE)	Behandlungsunterschied Nintedanib vs. Placebo Adjustierte MWD ^b [95%-KI] p-Wert
Absolute Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung (%)					
Nintedanib	24	96,50 (3,01)	96,42 (4,09)	0,07 (0,77)	2,31 [-0,39; 5,02] 0,0908
Placebo	12	96,92 (4,06)	95,42 (5,88)	-2,25 (1,08)	
Absolute Veränderung der SpO₂ unter Belastung (%)					
Nintedanib	18	87,50 (6,19)	90,44 (5,78)	2,69 (1,37)	0,03 [-4,72; 4,77] 0,9913
Placebo	10	88,50 (10,48)	90,70 (7,20)	2,66 (1,84)	

InPedILD®	N	Ausgangswert ^a MW (SD)	Woche 24 ^a MW (SD)	Adjustierte Veränderung ^b MW (SE)	Behandlungsunterschied Nintedanib vs. Placebo Adjustierte MWD ^b [95%-KI] p-Wert
<p>a: Basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten zum Ausgangswert und zu Woche 24.</p> <p>b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Behandlung zu jeder Visite, Altersgruppe und Ausgangswert zu jeder Visite und zufälligem Effekt für Patient basierend auf allen Patienten mit mindestens einem weiteren Wert zum Ausgangswert bis Woche 52.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SpO₂: Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation)</p>					

Für die *absolute Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung* sowie auch für die *absolute Veränderung der SpO₂ unter Belastung* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die adjustierte mittlere *Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung* zwischen Ausgangswert und Woche 24 lag in der Nintedanib-Gruppe bei 0,1 und in der Placebo-Gruppe bei -2,3. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von 2,3 [-0,4; 5,0], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind.

Die adjustierte mittlere *Veränderung der SpO₂ unter Belastung* zwischen Ausgangswert und Woche 24 lag im Nintedanib-Arm bei 2,7 und im Placebo-Arm bei 2,7. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von 0,03 [-4,7; 4,8], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind.

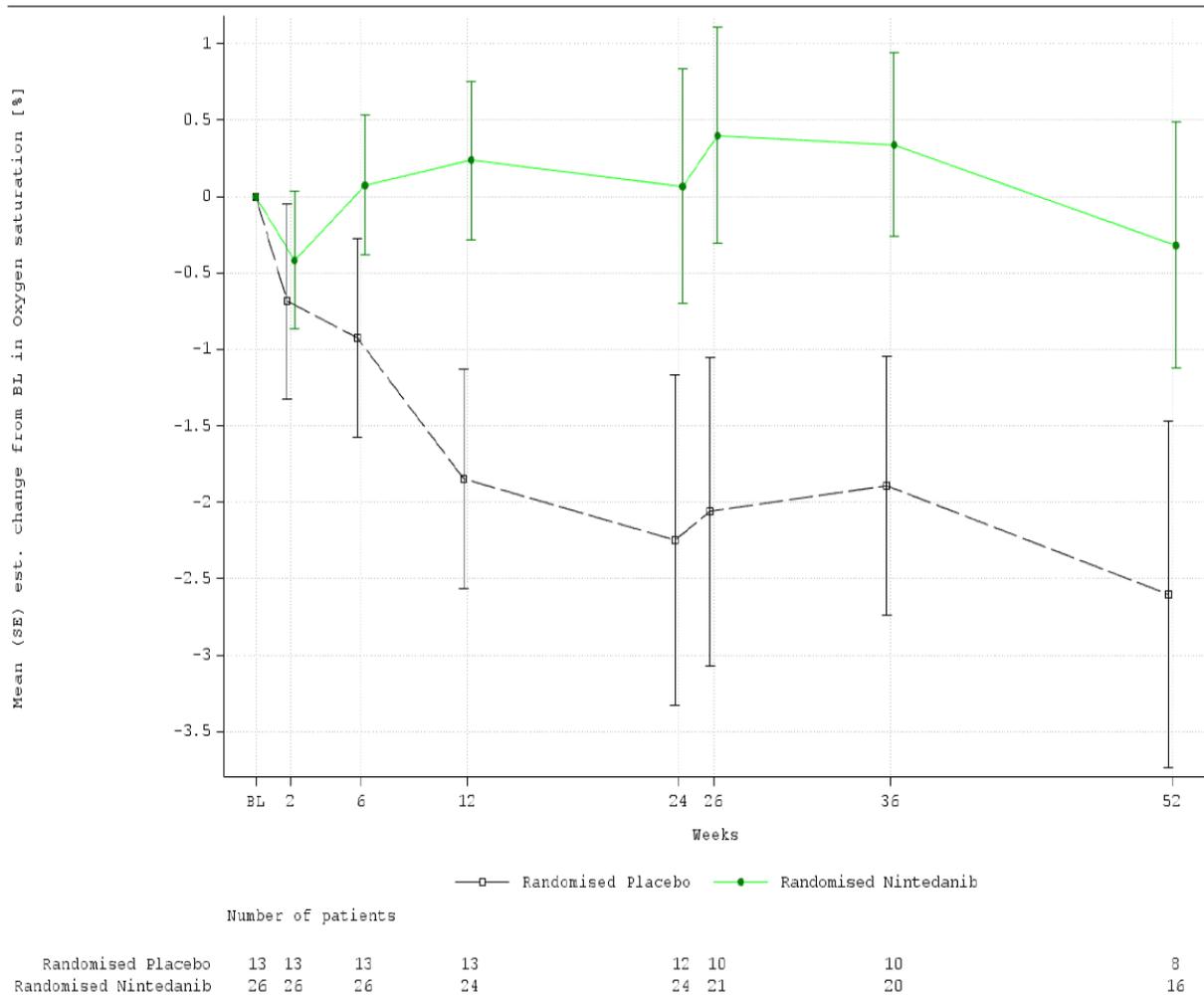


Abbildung 5: Adjustierte absolute Veränderung der SpO₂ ohne körperliche Anstrengung vom Ausgangswert bis zu Woche 52.

SpO₂: Sauerstoffsättigung

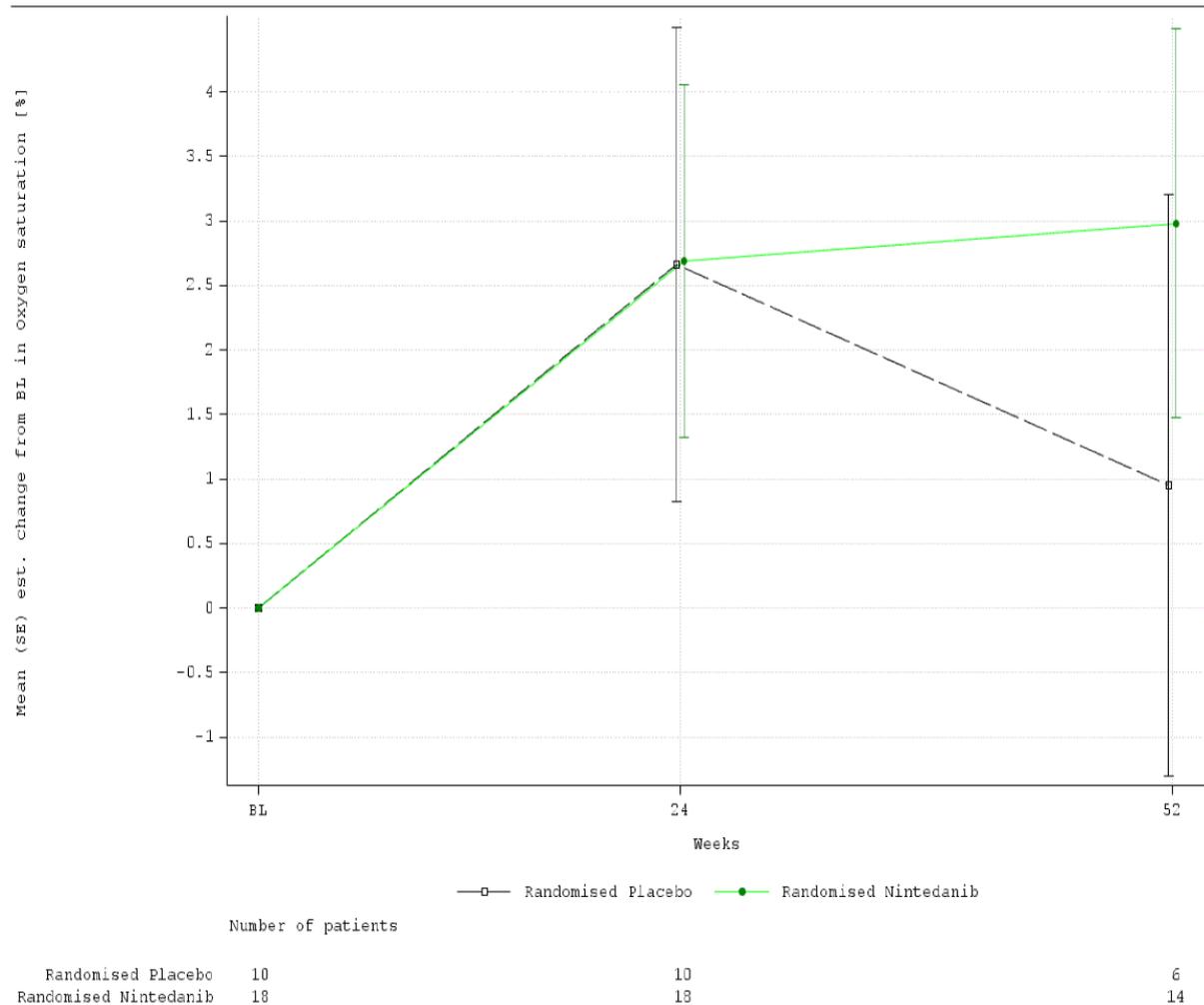


Abbildung 6: Adjustierte absolute Veränderung der SpO₂ unter Belastung vom Ausgangswert bis zu Woche 24 und 52.

SpO₂: Sauerstoffsättigung

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.1.2.3 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 4-26: Operationalisierung des Endpunkts akute Exazerbation

Studie	Operationalisierung
InPedILD® 1199-0337	<p><u>Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod</u></p> <p>Der Endpunkt war definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod, je nachdem was zuerst eintraf, basierend auf allen verfügbaren Daten bis zu Woche 24 auf Basis des TS. Eine akute Exazerbation war definiert als eine signifikante Verschlechterung der Atemwege über einen Zeitraum von vier Wochen, die eine Änderung der regulären Behandlung erforderlich machte, basierend auf zwei oder mehr der folgenden Kriterien (Griese, 2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg der Atemfrequenz um $\geq 20\%$ • Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe • Verschlechterung oder Entwicklung von Anomalitäten in der Thoraxaufnahme • Erhöhung des Sauerstoffbedarf zur Erreichung der individuellen Basissättigung (in Ruhe oder bei Belastung) • Notwendigkeit einer zusätzlichen Beatmungsunterstützung (zusätzlich zum Sauerstoff) • Verschlechterung der Spirometrie bei Kindern und Jugendlichen, die in der Lage sind, die Tests durchzuführen ($\geq 10\%$ vom Ausgangswert der Vitalkapazität) • verminderte Belastungstoleranz. <p>Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (akute Exazerbation oder Tod) und für Patientinnen und Patienten, deren Ereignis- oder Überlebensstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war. Letzteres wurde zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontakts zensiert, an dem der Ereignis- oder Überlebensstatus bekannt war.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse: Auswertung der Einzelkomponenten des Endpunktes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation</u> Der Endpunkt war definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur ersten akuten Exazerbation basierend auf allen verfügbaren Daten bis zu Woche 24 auf Basis des TS. Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (akute Exazerbation) und für Patientinnen und Patienten, deren Ereignisstatus zum Zeitpunkt der Analyse unbekannt war. Letzteres wurde zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontakts zensiert, an dem der Ereignisstatus bekannt war. Für beide Endpunkte (erste akute Exazerbation oder Tod, erste akute Exazerbation) wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme mit einem Ereignis bis zu Woche 24 dargestellt. Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt. Zusätzlich wurde der KM Plot abgebildet. Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde auf die Berechnung des HR verzichtet. Die Erhebung der akuten Exazerbation erfolgte durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin. • <u>Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache</u> Die Operationalisierung ist Tabelle 4-16 zu entnehmen.

HR: Hazard Ratio; KM: Kaplan-Meier; TS: Behandlungsset (Treated Set)
--

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 den Endpunkt akute Exazerbation 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
InPedILD®	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Verblindung Endpunkterheber**
Die Datenerhebung für den Endpunkt *akute Exazerbation* erfolgte in der Studie InPedILD® doppelt verblindet.
- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
Die Auswertung der Studie InPedILD® erfolgte auf Basis des TS, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das TS der Studie InPedILD® war identisch mit dem randomised set, da alle randomisierten Patienten auch behandelt wurden. Die Auswertung schloss alle verfügbaren Daten bis Woche 24 ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.
- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung**
Die Auswertungskriterien für den Endpunkt *akute Exazerbation* waren in der Studie InPedILD® a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und 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 *akute Exazerbation* ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* bis zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	Nintedanib (N=26)	Placebo (N=13)	Nintedanib vs. Placebo	
	n (%)	n (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod				
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod	1 (3,85)	0 (0,00)	n.b.	n.b.
Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation				
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation	1 (3,85)	0 (0,00)	n.b.	n.b.
Der Median für die Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod wurde im Nintedanib-Arm und im Placebo-Arm nicht erreicht, weshalb auf eine Darstellung verzichtet wurde. KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechnet				

Eine *akute Exazerbation* trat bei 3,9% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (1 von 26 Patientinnen und Patienten) und bei keinem der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (0 von 13 Patientinnen und Patienten) auf. Es gab keinen Todesfall (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1).

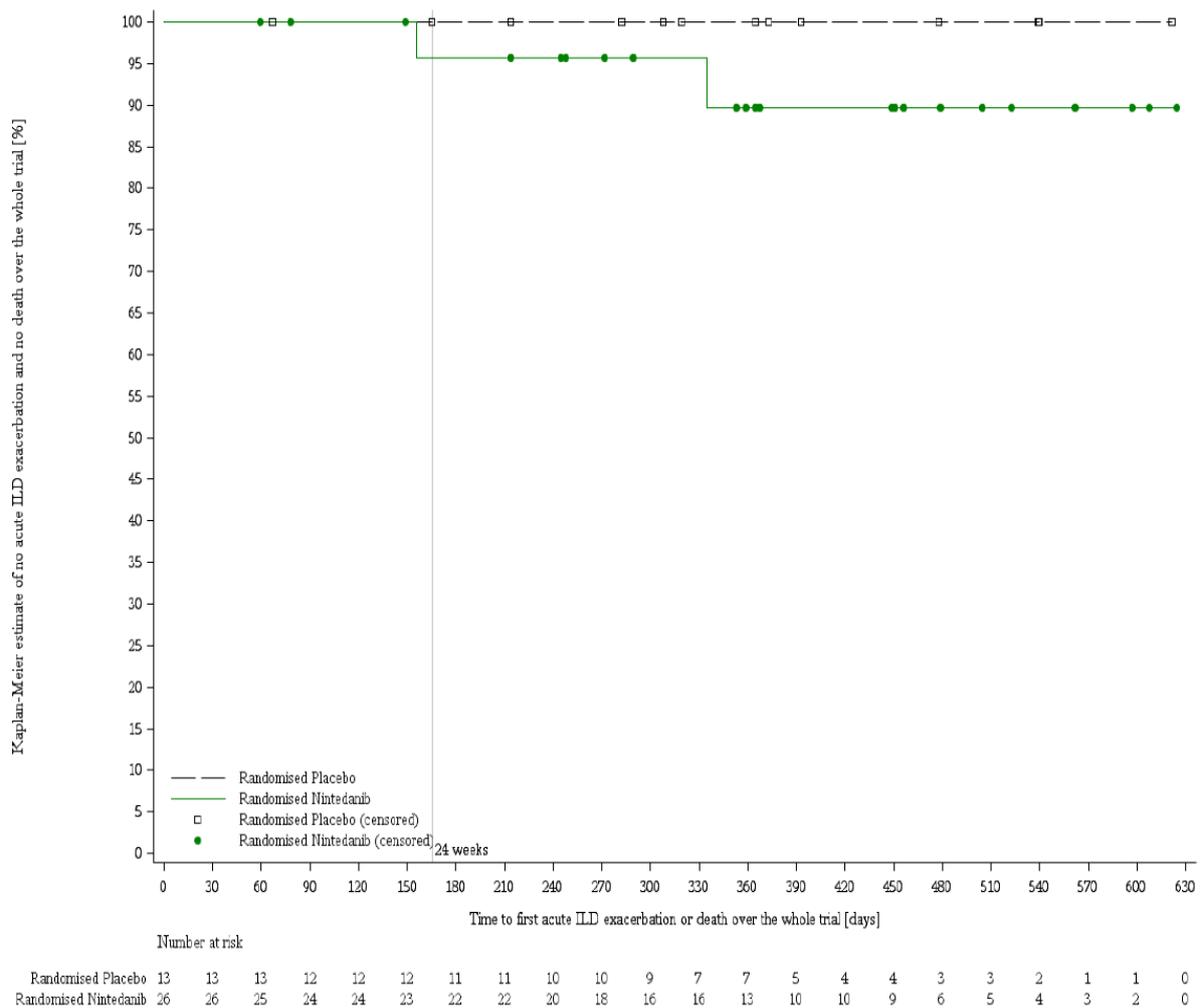


Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot zum Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod*

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
InPedILD® 1199-0337	<p><u>Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung</u></p> <p>Der Endpunkt war definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur respiratorisch-bedingten Hospitalisierung, basierend auf allen verfügbaren Daten bis zu Woche 24 auf Basis des TS.</p> <p>Die Zensierung erfolgte für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis (respiratorisch-bedingte Hospitalisierung) unabhängig vom Überlebensstatus. Zensiert wurde zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontakts, an dem der Patient oder die Patientin ereignisfrei und am Leben war.</p> <p>Dargestellt wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme mit einem Ereignis bis zu Woche 24.</p> <p>Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wurde der KM Plot mit abgebildet. Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde auf die Berechnung des HR verzichtet.</p> <p>Die Erhebung der respiratorisch-bedingten Hospitalisierung erfolgte mittels Dokumentation auf einer spezifischen Seite für Krankenhausaufenthalte im eCRF.</p>
<p>eCRF: Elektronisches Fallberichtformular (Electronic case report form); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; TS: Behandlungsset (Treated Set); HR: Hazard Ratio</p>	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen 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
InPedILD®	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber
Die Datenerhebung für den Endpunkt *respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen* erfolgte in der Studie InPedILD[®] doppelt verblindet.
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Die Auswertung der Studie InPedILD[®] erfolgte auf Basis des TS, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das TS der Studie InPedILD[®] war identisch mit dem randomised set, da alle randomisierten Patienten auch behandelt wurden. Die Auswertung schloss alle verfügbaren Daten bis Woche 24 ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
Die Auswertungskriterien für den Endpunkt *respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen* waren in der Studie InPedILD[®] a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und 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 *respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen* 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.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung bis zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	Nintedanib (N=26)	Placebo (N=13)	Nintedanib vs. Placebo	
	n (%)	n (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung				
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung	2 (7,69)	0 (0,00)	n.b.	n.b.
Der Median für die Zeit bis zur ersten respiratorisch bedingten Hospitalisierung wurde im Nintedanib-Arm und im Placebo-Arm nicht erreicht, weshalb auf eine Darstellung verzichtet wurde. KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n.b: nicht berechnet N: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Eine *respiratorisch-bedingte Hospitalisierung* trat bei 7,7% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (2 von 26 Patientinnen und Patienten) und bei keinem der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (0 von 13 Patientinnen und Patienten) auf.

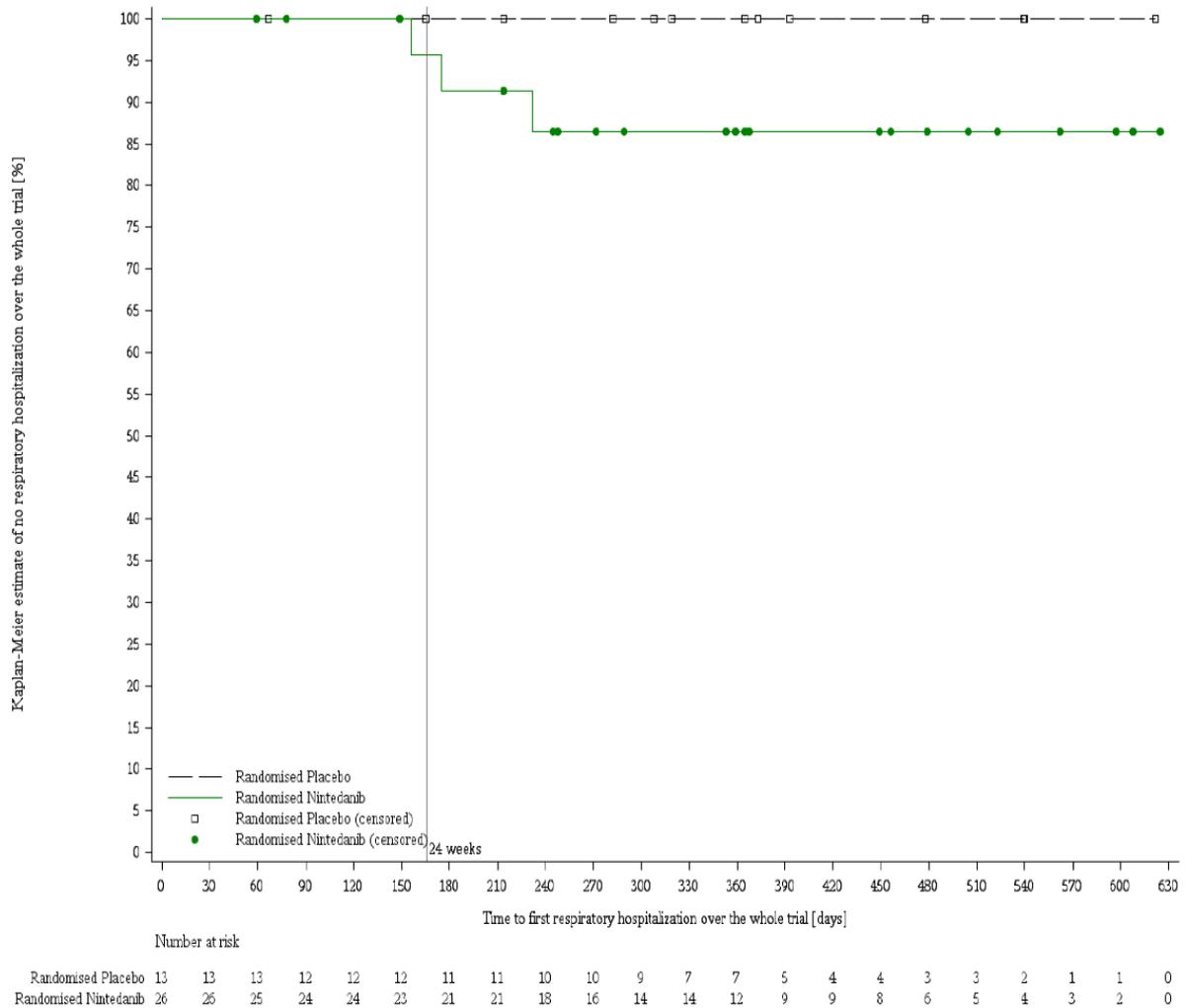


Abbildung 8: Kaplan-Meier Plot zum Endpunkt *Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung*

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt 6-MWT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts 6-MWT

Studie	Operationalisierung
InPedILD® 1199-0337	<p><u>Absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT</u></p> <p>Der Endpunkt war definiert als die Veränderung vom Ausgangswert bis zu Woche 24 der im Rahmen des 6-MWT zurückgelegten Distanz (in Metern).</p> <p>Der Vergleich beider Behandlungsarme erfolgte mittels einer MMRM-Analyse unter Verwendung des TS.</p> <p>Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt.</p> <p>Die Erhebung des 6-MWT erfolgte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach Absolvierung der erforderlichen Trainings des Personals und der Patientinnen und Patienten am Studienzentrum gemäß der Methodik des 6-MWT basierend auf den ATS/ERS Technical Standards (Holland et al., 2014), • durch eine zusätzliche patientenberichtete Beurteilung der Atembeschwerden und des allgemeinen Müdigkeitszustands auf der Borg CR-10 Scale® jeweils zu Beginn und am Ende des 6-MWT (zur gleichen Tageszeit), • zu Woche 0 (Ausgangswert) und zu Woche 24 und 52.
6-MWT: 6-Minuten Gehstest (6-Minute-Walk-Test); ATS/ERS: American Thoracic Society/European Respiratory Society; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; TS: Behandlungssset (Treated Set)	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 6-MWT 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
InPedILD®	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
6-MWT: 6-Minuten Gehstest (6-Minute-Walk-Test); ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Verblindung Endpunkterheber
Die Datenerhebung für den Endpunkt *6-MWT* erfolgte in der Studie InPedILD[®] doppelt verblindet.
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Die Auswertung der Studie InPedILD[®] erfolgte auf Basis des TS, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das TS der Studie InPedILD[®] war identisch mit dem randomised set, da alle randomisierten Patienten auch behandelt wurden. Die Auswertung schloss alle verfügbaren Daten bis Woche 24 ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
Die Auswertungskriterien für den Endpunkt *6-MWT* waren in der Studie InPedILD[®] a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und 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 *6-MWT* 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.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die absolute Veränderung der Gehstrecke im *6-MWT* vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD [®]	N	Ausgangswert ^a MW (SD)	Woche 24 ^a MW (SD)	Adjustierte Veränderung ^b MW (SE)	Behandlungsunterschied Nintedanib vs. Placebo Adjustierte MWD ^b [95%-KI] p-Wert
Absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT (Metern)					
Nintedanib	21	398,5 (132,0)	416,2 (112,3)	17,6 (16,5)	7,2 [-50,7; 65,0] 0,8012
Placebo	11	385,0 (132,7)	397,8 (145,5)	10,5 (22,9)	

InPedILD®	N	Ausgangswert ^a MW (SD)	Woche 24 ^a MW (SD)	Adjustierte Veränderung ^b MW (SE)	Behandlungsunterschied Nintedanib vs. Placebo Adjustierte MWD ^b [95%-KI] p-Wert
<p>a: Basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten zum Ausgangswert und zu Woche 24.</p> <p>b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Behandlung zu jeder Visite, Altersgruppe und Ausgangswert zu jeder Visite und zufälligem Effekt für Patient basierend auf allen Patienten mit mindestens einem weiteren Wert zum Ausgangswert bis zu Woche 52.</p> <p>6-MWT: 6-Minuten Gehstest (6-Minute-Walk-Test); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)</p>					

Für die *absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die adjustierte mittlere *Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT* zwischen Ausgangswert und Woche 24 lag im Nintedanib-Arm bei 17,6 m und im Placebo-Arm bei 10,5 m. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von 7,2 m [-50,7; 65,0], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind.

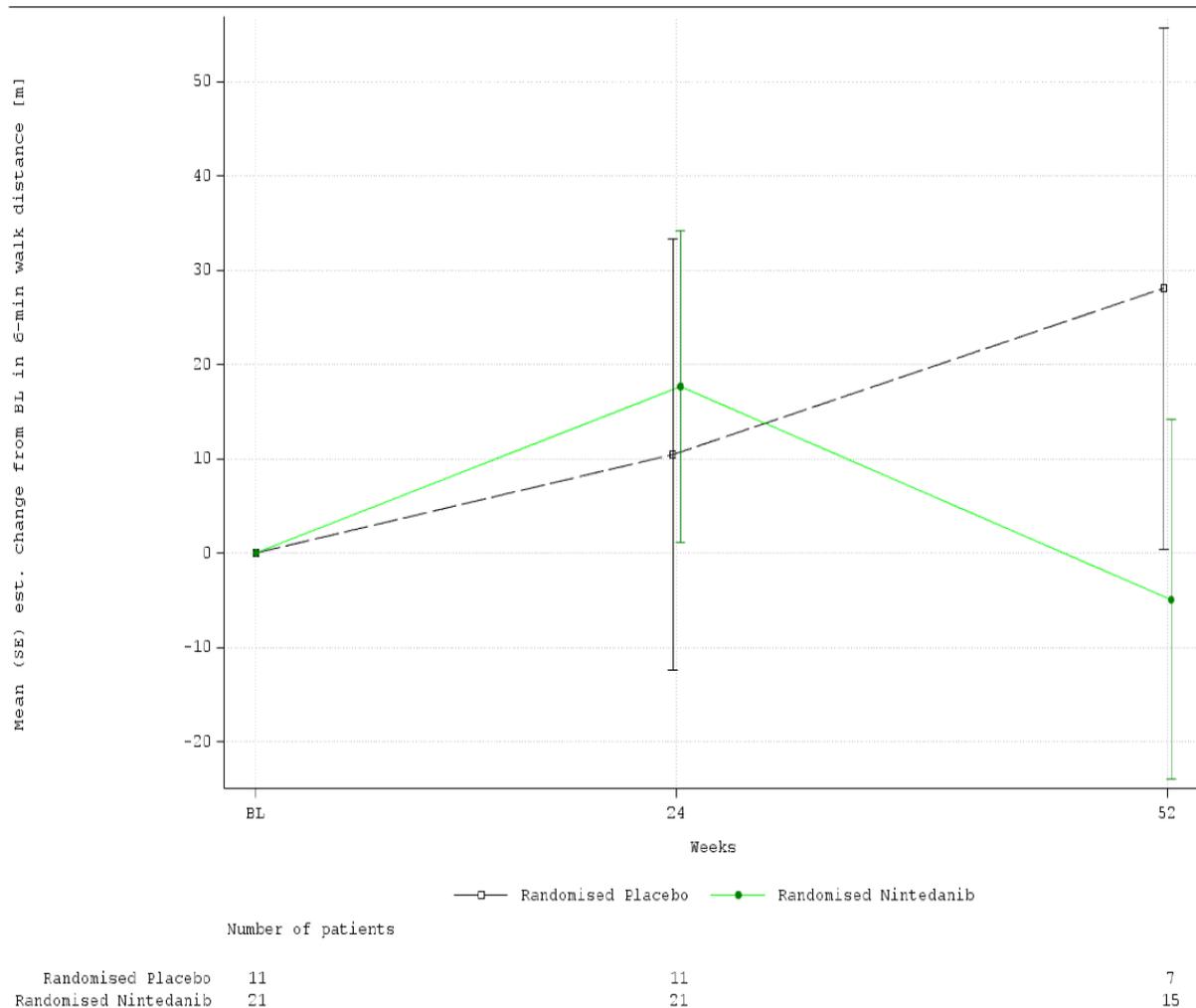


Abbildung 9: Adjustierte absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT vom Ausgangswert bis zu Woche 24 und 52
6-MWT: 6-Minuten Gehstest (6-Minute Walk Test)

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt PedsQL™

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 des Endpunkts PedsQL™

Studie	Operationalisierung
InPedILD® 1199-0337	<p>Der PedsQL™ ist ein pädiatrischer Fragebogen, der den selbstberichteten Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten abfragt. Der Fragebogen besteht aus 23 Items und vier Dimensionen: physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion. Abhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten wurden unterschiedliche Fragebögen ausgefüllt: PedsQL™ Young Child Report (<8 Jahre), PedsQL™ Child Report (8 bis <13 Jahre) und der PedsQL™ Report for Teens (≥13 Jahre). Die Erziehungsberechtigten füllten zusätzlich, unabhängig von den Patientinnen und Patienten, den jeweiligen Elternfragebogen dazu aus. Die Einschätzung des Gesundheitszustands wurde anhand einer 5-stufigen Likert Punkte Skala mit 0=nie, 1=fast nie, 2=manchmal, 3=oft, 4=fast immer, im Child- und Teens Report abgefragt und anhand einer 3-stufigen Likert Punkte-Skala mit 0=gar nicht, 2=manchmal, 4=viel, im Young Child Report abgefragt. Die Items wurden umgekehrt rekodiert und linear transformiert (0=100, 1=75; 2=50, 3=25, 4=0), sodass höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand widerspiegeln.</p> <p><u>Verbesserung/Verschlechterung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte bzw. ≥15 Punkte</u></p> <p>Der Endpunkt war definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Zusätzlich zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um 4,4 Punkte wurde die Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15%, entspricht 15 Punkten, berechnet und dargestellt.</p> <p>Die Einteilung der Patientinnen und Patienten, basierend auf der absoluten Veränderung des PedsQL™, erfolgte in folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung um ≥4,4 Punkte • Verbesserung um ≥15 Punkte • Verschlechterung um ≥4,4 Punkte • Verschlechterung um ≥15 Punkte <p>Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt.</p> <p><u>Absolute Veränderung des PedsQL™</u></p> <p>Dargestellt wurde die absolute Veränderung der PedsQL™-Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Der Vergleich beider Behandlungsarme erfolgte mittels einer MMRM-Analyse unter Verwendung des TS.</p> <p>Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt.</p> <p>Die Erhebung des PedsQL™ erfolgte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • durch die Patientin oder den Patienten und deren bzw. dessen Erziehungsberechtigten selbst, • durch geschultes Personal am Studienzentrum und in eCRF übertragen, • zu Woche 0 (Ausgangswert) und zu Woche 24 und 52.

eCRF: Elektronisches Fallberichtformular (Electronic case report form); MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PedsQLTM: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); TS: Behandlungssset (Treated Set)

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 den Endpunkt PedsQLTM 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
InPedILD [®]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention-to-Treat; PedsQLTM: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Verblindung Endpunkterheber**
Die Datenerhebung für den Endpunkt *PedsQLTM* erfolgte in der Studie InPedILD[®] doppelt verblindet.
- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
Die Auswertung der Studie InPedILD[®] erfolgte auf Basis des TS, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das TS der Studie InPedILD[®] war identisch mit dem randomised set, da alle randomisierten Patienten auch behandelt wurden. Die Auswertung schloss alle verfügbaren Daten bis Woche 24 ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.
- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung**
Die Auswertungskriterien für den Endpunkt *PedsQLTM* waren in der Studie InPedILD[®] a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und 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 *PedsQLTM* ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Die Tabelle 4-37 fasst die Rücklaufquoten für den *PedsQLTM* zusammen.

Tabelle 4-37: Rücklaufquote für den *PedsQLTM* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	Nintedanib	Placebo
	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a	Patienten mit Erhebung/ Patienten in der Studie (%) ^a
PedsQLTM Patientenfragebogen		
Ausgangswert	25/26 (96,2)	12/13 (92,3)
Woche 24	22/26 (84,6)	11/13 (84,6)
PedsQLTM Elternfragebogen		
Ausgangswert	25/26 (96,2)	13/13 (100,0)
Woche 24	21/26 (80,8)	11/13 (84,6)

a: Alle Patienten in der Studie, die zu dem Zeitpunkt noch nicht verstorben waren.
PedsQLTM: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Inventory Questionnaire);
 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled Trial)

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 4-38: Ergebnisse für die *Verbesserung bzw. Verschlechterung des PedsQLTM um $\geq 4,4$ Punkte bzw. ≥ 15 Punkte* vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	Nintedanib	Placebo	Nintedanib vs. Placebo		
	N ^a /n (%)	N ^a /n (%)	RR ^b [95%-KI]	OR ^c [95%-KI]	p-Wert ^b
Verbesserung des PedsQLTM um $\geq 4,4$ Punkte bzw. ≥ 15 Punkte (Patientenfragebogen)					
Verbesserung des <i>PedsQLTM</i> um $\geq 4,4$ Punkte	21/11 (52,4)	11/8 (72,7)	0,73 [0,43; 1,24]	0,32 [0,05; 2,00]	0,2374

InPedILD®	Nintedanib	Placebo	Nintedanib vs. Placebo		
	N ^a /n (%)	N ^a /n (%)	RR ^b [95%-KI]	OR ^c [95%-KI]	p-Wert ^b
Verbesserung des PedsQL™ um ≥15 Punkte	21/4 (19,0)	11/1 (9,1)	1,56 [0,19; 12,66]	1,80 [0,13; 24,06]	0,6756
Verbesserung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte bzw. ≥15 Punkte (Elternfragebogen)					
Verbesserung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte	21/10 (47,6)	11/6 (54,5)	0,82 [0,44; 1,54]	0,58 [0,10; 3,49]	0,5387
Verbesserung des PedsQL™ um ≥15 Punkte	21/5 (23,8)	11/0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B.
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte bzw. ≥15 Punkte (Patientenfragebogen)					
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte	21/2 (9,5)	11/2 (18,2)	0,83 [0,15; 4,53]	0,69 [0,05; 10,10]	0,8322
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥15 Punkte	21/0 (0,0)	11/1 (9,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B.
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte bzw. ≥15 Punkte (Erziehungsberechtigte)					
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte	21/4 (19,0)	11/1 (9,1)	2,51 [0,29; 21,40]	3,03 [0,28; 33,01]	0,4013
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥15 Punkte	21/2 (9,5)	11/0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B.
<p>a: Patienten mit einem Ausgangswert und einem Wert zu Woche 24. b: Basiert auf einem log-linked Poisson Modell mit robuster Varianzschätzung. c: Basiert auf einer logistischen Regression mit Wald-Konfidenzintervall. d: mit Kovariablen Ausgangswert (stetig), Altersgruppe (6 bis <12, 12 bis <18) und Behandlung (Placebo, Nintedanib). Modell-Ergebnisse basieren auf gepoolten Ergebnissen unter Anwendung einer Multiple Imputations Methode (100 Imputationen) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022). KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N.B.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PedsQL™: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Inventory Questionnaire); RR: Relatives Risiko</p>					

Für die *absolute Verbesserung bzw. Verschlechterung des PedsQL™ um ≥4,4 bzw. ≥15 Punkte* zeigten sich sowohl für den Patienten- als auch den Elternfragebogen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Eine *absolute Verbesserung des PedsQL™ Patientenfragebogen um ≥4,4 Punkte bzw. um ≥15 Punkte* erreichten 52,4% bzw. 19,0% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (11 bzw. 4 von 21 Patientinnen und Patienten) und 72,7% bzw. 9,1% der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (8 bzw. 1 von 11 Patientinnen und Patienten).

Eine *absolute Verbesserung des PedsQL™ Elternfragebogens um $\geq 4,4$ Punkte* bzw. *um ≥ 15 Punkte* erreichten 47,6% bzw. 23,8% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (10 bzw. 5 von 21 Patientinnen und Patienten) und 54,5% bzw. keiner der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (6 bzw. 0 von 11 Patientinnen und Patienten).

Eine *absolute Verschlechterung des PedsQL™ Patientenfragebogens um $\geq 4,4$ Punkte* bzw. *um ≥ 15 Punkte* hatten 9,5% bzw. keiner der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (2 bzw. 0 von 21 Patientinnen und Patienten) und 18,2% bzw. 9,1% der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (2 bzw. 1 von 11 Patientinnen und Patienten).

Eine *absolute Verschlechterung des PedsQL™ Elternfragebogens um $\geq 4,4$ Punkte* bzw. *um ≥ 15 Punkte* hatten 19,0% bzw. 9,5% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (4 bzw. 2 von 21 Patientinnen und Patienten) und 9,1% bzw. keiner der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (1 bzw. 0 von 11 Patientinnen und Patienten).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die *absolute Veränderung des PedsQL™* vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	N	Ausgangswert ^a MW (SD)	Woche 24 ^a MW (SD)	Adjustierte Veränderung ^b MW (SE)	Behandlungsunterschied Nintedanib vs. Placebo Adjustierte MWD ^b [95%-KI] p-Wert
PedsQL™ Patientenfragebogen					
Nintedanib	21	68,219 (14,025)	75,042 (14,547)	6,514 (1,944)	1,030 [-5,848; 7,908] 0,7613
Placebo	11	73,715 (12,896)	78,557 (13,233)	5,484 (2,702)	
PedsQL™ Elternfragebogen					
Nintedanib	21	60,041 (16,420)	66,201 (15,714)	5,481 (2,488)	-0,134 [-8,975; 8,707] 0,9755
Placebo	11	67,885 (20,238)	71,937 (18,969)	5,615 (3,477)	
a: Basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten zum Ausgangswert und zu Woche 24. b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Behandlung an jeder Visite, Altersgruppe und Ausgangswert an jeder Visite und zufälligem Effekt für Patient basierend auf allen Patienten mit mindestens einem weiteren Wert zum Ausgangswert bis Woche 52. KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Patienten in der Analyse; PedsQL™: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)					

Für die *absolute Veränderung des PedsQL™ Patientenfragebogens*, sowie auch für die *absolute Veränderung des PedsQL™ Elternfragebogens* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die adjustierte mittlere Veränderung des PedsQL™ Patientenfragebogens zwischen Ausgangswert und Woche 24 lag im Nintedanib-Arm bei 6,5 Punkten und im Placebo-Arm bei

5,5 Punkten. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von 1,0 Punkten [-5,8; 7,9], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind.

Die adjustierte mittlere Veränderung des PedsQL™ Elternfragebogens zwischen Ausgangswert und Woche 24 lag im Nintedanib-Arm bei 5,5 Punkten und im Placebo-Arm bei 5,6 Punkten. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von -0,1 Punkten [-9,0975; 8,7], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind.

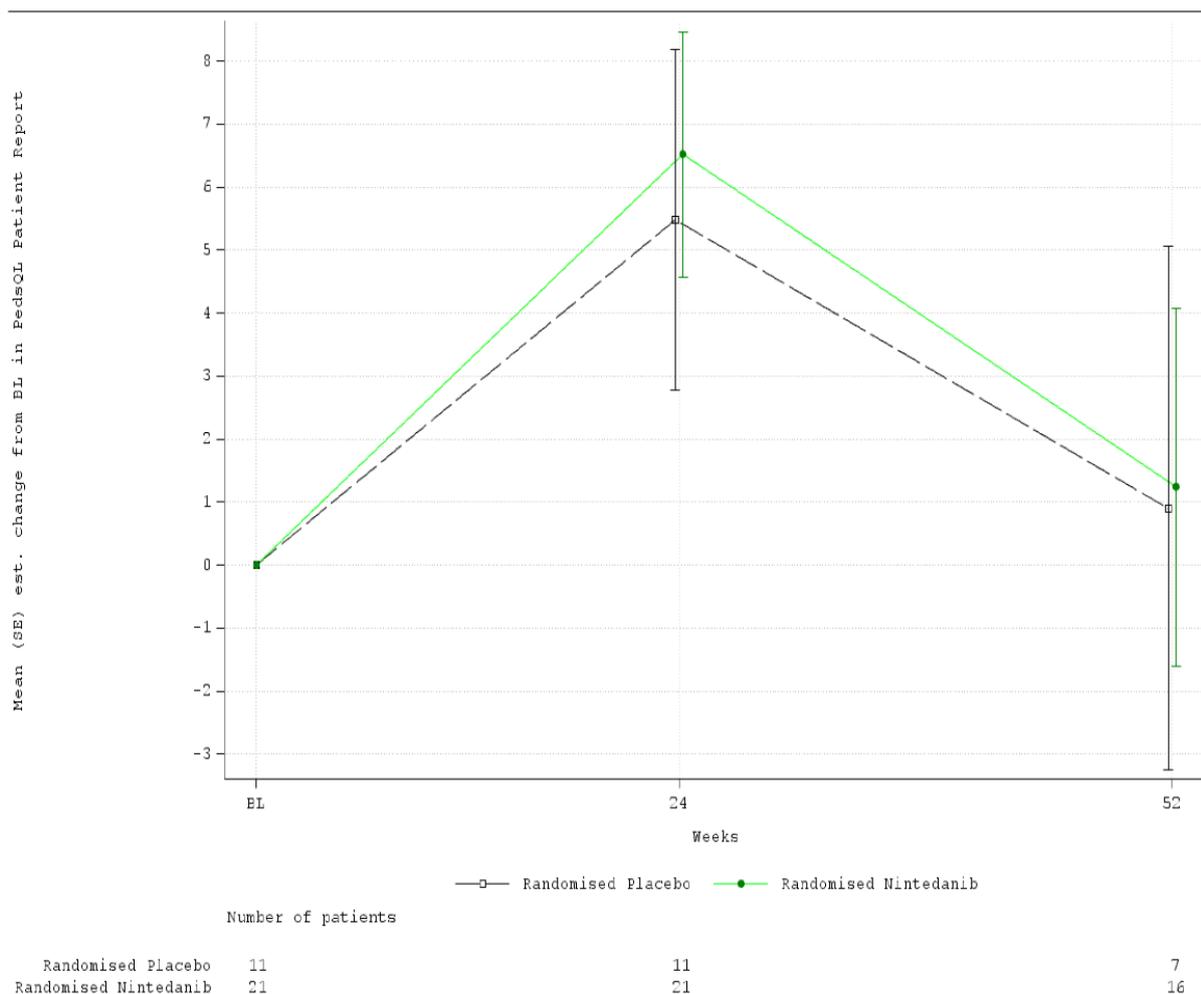


Abbildung 10: Adjustierte absolute Veränderung des PedsQL™ Patientenfragebogens vom Ausgangswert bis zu Woche 24 und 52.

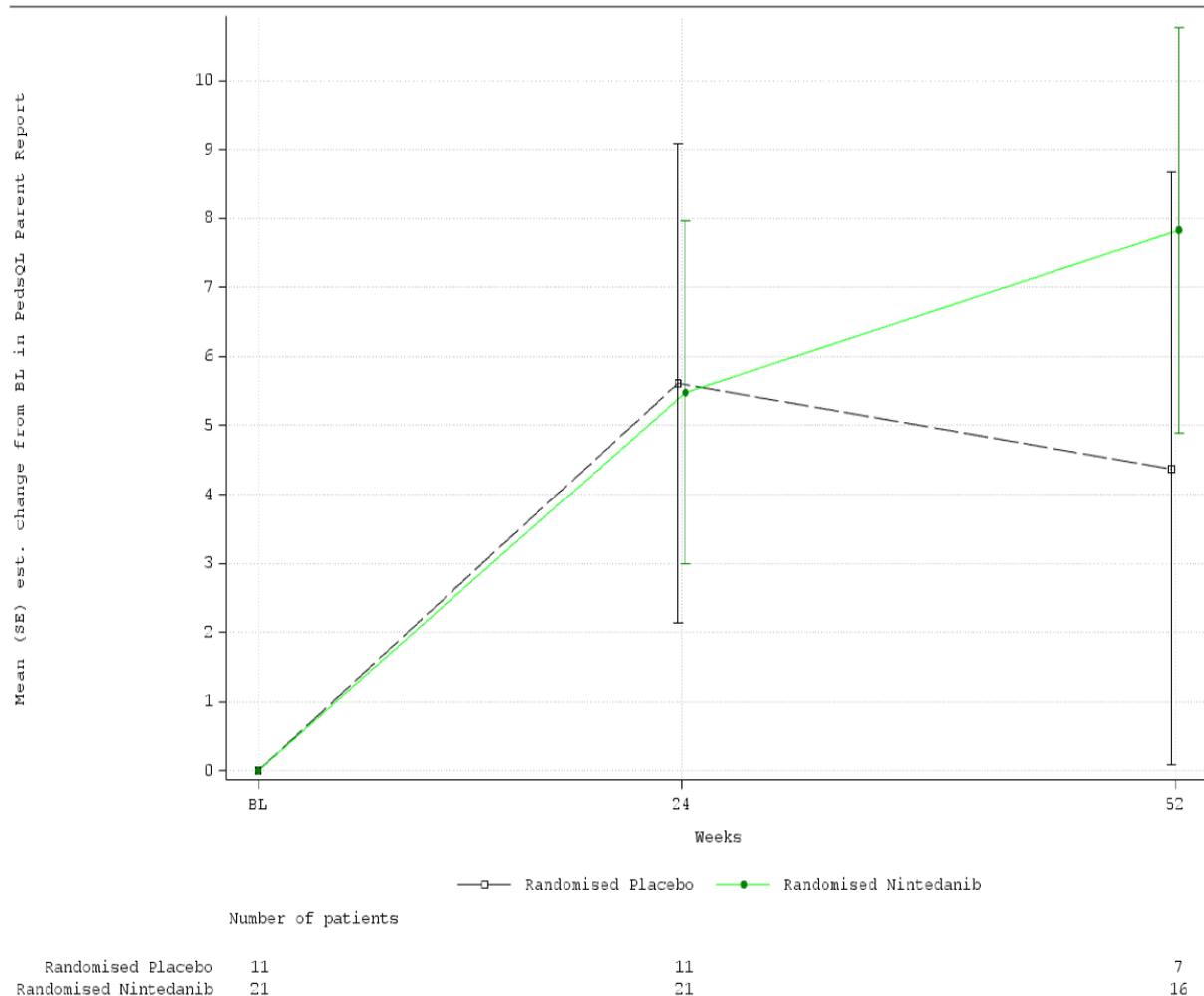


Abbildung 11: Adjustierte absolute Veränderung des PedsQLTM Elternfragebogens vom Ausgangswert bis zu Woche 24 und 52.

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
InPedILD® 1199-0337	<p>Es wurden nur UE dargestellt und in der Analyse berücksichtigt, die zwischen Beginn der Behandlung und der ersten Einnahme von Nintedanib in der Open-Label Phase (nach 24 Wochen) oder zum Ende der Behandlung + 28 Tage auftraten, je nachdem was früher eintrat.</p> <p><u>Gesamtraten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten <p>UE und SUE wurden zusätzlich unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen (akute Exazerbationen) dargestellt. Die Einteilung dieser Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt bzw. Prüfarztin und wurde im eCRF dementsprechend gekennzeichnet.</p> <p>Im Studienverlauf traten keine Todesfälle auf.</p> <p><u>UE von besonderem Interesse, Safety Topics, Diarrhö, sowie UE nach SOC und PT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse (AESI) • Safety Topics • Diarrhö differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad 1, Grad 2, ≥Grad 3) • UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> - UE, die bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten auftraten nach SOC/PT - SUE, die bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten auftraten nach SOC/PT - UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT <p>Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurden UE nach SOC und PT in Anhang 4-G dargestellt. Die Einteilung nach Schweregrad erfolgte ausschließlich für Diarrhö. Die Differenzierung nach Schweregrad erfolgte nach CTCAE Version 5.</p> <p>Der Vollständigkeit halber wurde auch Diarrhö differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad 1, Grad 2, ≥Grad 3) unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen ausgewertet (siehe Anhang 4-G), wobei sich hier per Definition identische Ergebnisse ohne Ausschluss ergeben, da Diarrhö kein erkrankungsbezogenes Ereignis darstellt.</p> <p>Folgende präspezifizierte UE von besonderem Interesse wurden durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin identifiziert und im eCRF als solche gekennzeichnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit gastrointestinaler Perforation • Blutungen • Leberschädigung • pathologische Befunde bei bildgebenden Untersuchungen der Knochen • Wachstumsverzögerungen bei bildgebenden zahnärztlichen Untersuchungen <p>In folgenden SOC traten Ereignisse auf, die den oben genannten Kategorien zugeordnet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts • Leber und Gallenerkrankungen <p>Die folgenden Safety Topics wurden erhoben und die Einteilung erfolgte nach MedDRA:</p>

Safety Topics:

- System: Blut
 - Blutung, Subkategorie:
 - Blutungen des ZNS
 - Untere GI-Blutungen
 - Nicht-spezifische GI-Blutungen
 - Orale GI-Blutungen
 - Obere GI-Blutungen
 - Andere Blutungen
 - Respiratorische Blutungen
 - Blutungen der Haut
 - Urogenitale Blutungen
 - Hämatoetische Thrombozytopenie (umfassende SMQ)
 - Neutropenie (enge SMQ)
 - Thrombozytopenie (Gruppe von MedDRA PT)
- System: Kardiovaskulär
 - Arterielle Thromboembolie (enge SMQ)
 - Herzversagen (enge SMQ)
 - Tiefe Venenthrombose (MedDRA PT)
 - Bluthochdruck (enge SMQ)
 - MACE (umfassende SMQ), Subkategorien:
 - Alle Ereignisse in der SMQ Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich verlaufend) – umfassende SMQ
 - Alle Schlaganfall-Ereignisse (tödlich und nicht tödlich verlaufend) – Gruppe von MedDRA PT
 - Tödliche Ereignisse in der SOC Herzerkrankungen – Gruppe von MedDRA PT
 - Tödliche Ereignisse in der SOC Gefäßerkrankungen – Gruppe von MedDRA PT
 - PT Herztod, plötzlicher Tod, plötzlicher Herztod
 - Myokardinfarkt (enge SMQ)
 - Pulmonale Embolie (MedDRA PT)
 - QT Verlängerung (enge SMQ)
 - Hämorrhagischer Schlaganfall (enge SMQ)
 - Ischämischer Schlaganfall (enge SMQ)
 - Hämorrhagischer und Ischämischer Schlaganfall (enge SMQ)
 - Venöse Thromboembolie (enge SMQ)
- System: Kutan
 - Pruritus (MedDRA PT)
 - Hautausschlag (enge BICMQ)
 - Schwere Hautreaktionen (enge SMQ)
- System: Gastrointestinal
 - Abdominalschmerz (MedDRA HLT)
 - Zahnerkrankungen (Gruppe von MedDRA PT)
 - Diarrhö (MedDRA PT)
 - Gastrointestinale Perforation (enge SMQ)
 - Übelkeit (MedDRA PT)
 - Pankreatitis (enge SMQ)
 - Zahnentwicklungsstörungen (MedDRA HLT)
 - Erbrechen (MedDRA PT)
- System Hepatobiliär
 - Arzneimittelbedingte Leberschädigung (MedDRA PT)
 - Leberfunktionsstörungen kombiniert, Subkategorien:
 - Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs – enge SMQ
 - Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen, umfassende Suche – enge SMQ
 - Hepatitis, nicht-infektiös – enge SMQ
 - Leberbedingte Untersuchungen, Anzeichen und Symptome – umfassende SMQ
 - Leberversagen (enge SMQ)
- System: Infektionen

- Infektionen der unteren Atemwege (Gruppe von MedDRA PT)
- Infektionen der oberen Atemwege – nicht anders spezifiziert (Gruppe von MedDRA PT)
- System: Leberwerte
 - ALT erhöht (Gruppe von MedDRA PT)
 - AST erhöht (Gruppe von MedDRA PT)
 - AP erhöht (Gruppe von MedDRA PT)
 - GGT erhöht (Gruppe von MedDRA PT)
 - Leberenzyme erhöht (Gruppe von MedDRA PT)
 - Hyperbilirubinämie (Gruppe von MedDRA PT)
- System: Metabolismus
 - Verringerter Appetit (MedDRA PT)
 - Gewichtsabnahme (Gruppe von MedDRA PT)
- System: Muskelskelett
 - Erkrankung der Wachstumsfuge (Gruppe von MedDRA PT)
 - Einfluss auf das Wachstum (Gruppe von MedDRA PT)
- System: Psychiatrisch
 - Depression (enge SMQ)
 - Suizid (enge SMQ)
- System: Renal
 - Glomerulonephritis (enge Definition, MedDRA HLT)
 - Proteinurie (enge SMQ)
 - Nierenversagen (enge SMQ)

Zum Vergleich der beiden Behandlungsarme wurden, unter Verwendung des TS, das RR, OR und die RD mit entsprechenden 95%-KI berechnet.

Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt.

Andere Sicherheitsendpunkte

- Absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores
- Absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores

Der Vergleich vom Ausgangswert und bis Woche 24 beider Behandlungsarme erfolgte mittels einer MMRM-Analyse unter Verwendung des TS.

Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt.

Weitere Sicherheitsendpunkte

- Pathologischer Befund in epiphysealer Wachstumsfuge (Bildgebung)
- Pathologischer Befund in zahnärztlicher Untersuchung
- Pathologischer Befund in zahnärztlicher Bildgebung

Zum Vergleich der beiden Behandlungsarme wurden, unter Verwendung des TS, das RR, OR und die RD mit entsprechenden 95%-KI berechnet.

Es werden nur pathologische Befunde, die noch nicht zum Ausgangswert vorlagen, berücksichtigt (Zeitfenster für Ausgangswert: Tag -84 bis Tag 15).

Die Analysen wurden wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt durchgeführt.

BIcMQ: Boehringer Ingelheim customised MedDRA Query; BMI: Body-Mass-Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: Elektronisches Fallberichtformular (Electronic case report form); GGT: Gamma-glutamyltransferase; GI: Gastrointestinal; HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TS: Behandlungsset (Treated Set); UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse 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
InPedILD®	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Verblindung Endpunkterheber**
Die Datenerhebung für den Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* erfolgte in der Studie InPedILD® doppelt verblindet.
- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
Die Auswertung der Studie InPedILD® erfolgte auf Basis des TS, definiert als randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Das TS der Studie InPedILD® war identisch mit dem randomised set, da alle randomisierten Patienten auch behandelt wurden. Die Auswertung schloss alle verfügbaren Daten bis Woche 24 ein. Damit wurde das ITT-Prinzip erfüllt.
- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung**
Die Auswertungskriterien für den Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* waren in der Studie InPedILD® a priori definiert. Die Ergebnisse wurden gemäß Analyseplan ausgewertet und 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 *unerwünschte Ereignisse* ein niedriges Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt Gesamtraten

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für *Gesamtraten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	Nintedanib (N=26)	Placebo (N=13)	Nintedanib vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^c
Gesamtraten						
Gesamtrate UE	22 (84,6)	11 (84,6)	1,00 [0,74; 1,60]	1,00 [0,11; 6,56]	0,00 [-0,24; 0,32]	1,0000
Gesamtrate SUE	2 (7,7)	1 (7,7)	1,00 [0,10; 27,11]	1,00 [0,07; 31,83]	0,00 [-0,28; 0,20]	1,0000
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	2 (7,7)	0 (0,0)	Inf [0,20; Inf]	Inf [0,23; Inf]	0,08 [-0,17; 0,26]	0,4373
a: exaktes KI nach Chang und Zhang b: exaktes mid-p-KI c: zwei*einseitiger p-Wert basierend auf einem Suissa-Shuster-Z-pooled-Test Inf: unendlich (Infinity); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Insgesamt traten bei 84,6% der Patientinnen und Patienten sowohl im Nintedanib-Arm (22 von 26 Patientinnen und Patienten) als auch im Placebo-Arm (11 von 13 Patientinnen und Patienten) *UE* auf. In beiden Behandlungsarmen lag der Anteil an Patienten mit *SUE* bei 7,7% der Patientinnen und Patienten (2 von 26 Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm; 1 von 13 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm). 7,7% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (2 von 26 Patientinnen und Patienten) und keiner der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (0 von 13 Patientinnen und Patienten) hatte ein *UE*, das zum *Therapieabbruch* führte. Insgesamt gab es für keine der oben beschriebenen *Gesamtraten* einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für *Gesamtraten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	Nintedanib (N=26)	Placebo (N=13)	Nintedanib vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^c
Gesamtrate UE bzw. SUE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen						
Gesamtrate UE	22 (84,6)	11 (84,6)	1,00 [0,74; 1,60]	1,00 [0,11; 6,56]	0,00 [-0,24; 0,32]	1,0000
Gesamtrate SUE	1 (3,8)	1 (7,7)	0,50 [0,02; 16,57]	0,48 [0,01; 20,22]	-0,04 [-0,32; 0,15]	0,7861

a: exaktes KI nach Chang und Zhang
b: exaktes mid-p-KI
c: zwei*einseitiger p-Wert basierend auf einem Suissa-Shuster-Z-pooled-Test
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die *Gesamtrate UE unter Ausschluss erkrankungsbedingter Ereignisse* zeigten sich die gleichen Ergebnisse wie für die *Gesamtrate UE* ohne Ausschluss. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit *SUE unter Ausschluss erkrankungsbedingter Ereignisse* lag im Nintedanib-Arm bei 3,8% und im Placebo-Arm bei 7,7%. Insgesamt gab es für keine der oben beschriebenen Gesamtraten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkte zu UE von besonderem Interesse, Safety Topics, Diarrhö, sowie UE nach SOC und PT

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 4-44: Ergebnisse für *UE von besonderem Interesse (AESI)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	Nintedanib (N=26)	Placebo (N=13)	Nintedanib vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Epistaxis	0 (0,0)	2 (15,4)	0,00 [0,00; 1,29]	0,00 [0,00; 1,04]	-0,15 [-0,45; 0,02]	0,0772
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	1 (3,8)	0 (0,0)	Inf [0,04; Inf]	Inf [0,06; Inf]	0,04 [-0,21; 0,20]	0,7724
Rektalblutung	0 (0,0)	1 (7,7)	0,00 [0,00; 7,22]	0,00 [0,00; 4,50]	-0,08 [-0,36; 0,07]	0,3017
Leber- und Gallenerkrankungen						
Leberverletzung	1 (3,8)	0 (0,0)	Inf [0,04; Inf]	Inf [0,06; Inf]	0,04 [-0,21; 0,20]	0,7724
a: exaktes KI nach Chang und Zhang						
b: exaktes mid-p-KI						
c: zwei*einseitiger p-Wert basierend auf einem Suissa-Shuster-Z-pooled-Test						
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); Inf: unendlich (Infinity);						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis;; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial);						
RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Es ergaben sich für die in Tabelle 4-44 aufgeführten Ereignisse, die im Rahmen der *UE von besonderem Interesse (AESI)* durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin identifiziert wurden, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für UE nach *Safety Topics* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	Nintedanib (N=26)	Placebo (N=13)	Nintedanib vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^c
Abdominalschmerz (MedDRA HLT)	6 (23,1)	4 (30,8)	0,75 [0,25; 2,81]	0,68 [0,15; 3,35]	-0,08 [-0,40; 0,21]	0,7861
Blutung	1 (3,8)	2 (15,4)	0,25 [0,01; 2,63]	0,22 [0,01; 3,28]	-0,12 [-0,41; 0,09]	0,3665
Diarrhö (MedDRA PT)	10 (38,5)	2 (15,4)	2,50 [0,73; 27,11]	3,44 [0,65; 26,21]	0,23 [-0,10; 0,49]	0,1776
Erbrechen (MedDRA PT)	7 (26,9)	3 (23,1)	1,17 [0,36; 7,34]	1,23 [0,26; 6,94]	0,04 [-0,30; 0,31]	0,9040

InPedILD®	Nintedanib (N=26)	Placebo (N=13)	Nintedanib vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^c
Infektion der oberen Atemwege – nicht anders spezifiziert (Gruppe von MedDRA PT)	5 (19,2)	1 (7,7)	2,50 [0,41; 63,68]	2,86 [0,34; 73,29]	0,12 [-0,18; 0,34]	0,4667
Leberenzyme erhöht (Gruppe von MedDRA PT)	1 (3,8)	0 (0,0)	Inf [0,04; Inf]	Inf [0,06; Inf]	0,04 [-0,21; 0,20]	0,7724
Leberfunktionsstörungen kombiniert	2 (7,7)	0 (0,0)	Inf [0,20; Inf]	Inf [0,23; Inf]	0,08 [-0,17; 0,26]	0,4373
Leberversagen (enge SMQ)	1 (3,8)	0 (0,0)	Inf [0,04; Inf]	Inf [0,06; Inf]	0,04 [-0,21; 0,20]	0,7724
Übelkeit (MedDRA PT)	5 (19,2)	3 (23,1)	0,83 [0,23; 7,22]	0,79 [0,15; 4,77]	-0,04 [-0,36; 0,22]	0,8921
Störungen der Wachstumsfuge (Gruppe von MedDRA PT)	1 (3,8)	2 (15,4)	0,25 [0,01; 2,63]	0,22 [0,01; 3,28]	-0,12 [-0,41; 0,09]	0,3665
Verminderter Appetit (MedDRA PT)	1 (3,8)	0 (0,0)	Inf [0,04; Inf]	Inf [0,06; Inf]	0,04 [-0,21; 0,20]	0,7724
Zahnentwicklungsstörungen (MedDRA HLT)	3 (11,5)	4 (30,8)	0,38 [0,07; 1,58]	0,29 [0,05; 1,75]	-0,19 [-0,50; 0,08]	0,1687
Zahnerkrankungen (Gruppe von MedDRA PT)	9 (34,6)	7 (53,8)	0,64 [0,29; 1,53]	0,45 [0,11; 1,85]	-0,19 [-0,51; 0,15]	0,3665

a: exaktes KI nach Chang und Zhang
b: exaktes mid-p-KI
c: zwei*einseitiger p-Wert basierend auf einem Suissa-Shuster-Z-pooled-Test
HLT: High Level Term; Inf: unendlich (Infinity); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); N: Patienten in der Analyse; n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relative Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die *Safety Topics* ergaben sich für die UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für *Diarrhö differenziert nach Schweregrad* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	Nintedanib (N=26)	Placebo (N=13)	Nintedanib vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^c
Diarrhö differenziert nach Schweregrad^d						
nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 1)	6 (23,1)	1 (7,7)	3,00 [0,51; 77,09]	3,60 [0,44; 89,87]	0,15 [-0,15; 0,38]	0,3665
nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 2)	3 (11,5)	1 (7,7)	1,50 [0,17; 38,59]	1,57 [0,15; 44,45]	0,04 [-0,26; 0,25]	0,8713
schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad ≥3)	0 (0,0)	0 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B.
a: exaktes KI nach Chang und Zhang b: exaktes mid-p-KI c: zwei*einseitiger p-Wert basierend auf einem Suissa-Shuster-Z-pooled-Test d: Patientinnen und Patienten wurden jeweils nur einmal mit maximalem Schweregrad berücksichtigt KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N.B.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Für *Diarrhö differenziert nach Schweregrad* zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE Grad 1 traten bei insgesamt 23,1% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm und bei 7,7% der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm auf. *Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE Grad 2* traten bei insgesamt 11,5% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm und bei 7,7% der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm auf. Numerisch ergab sich somit ein Vorteil zugunsten von Placebo. *Schwere Diarrhö assoziierte UE Grad ≥3* traten in keinem der beiden Behandlungsarme auf.

UE nach SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt. Es wurden keine signifikanten Ergebnisse beobachtet.

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.1.4.3 Andere Sicherheitsendpunkte

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 4-47: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores und des BMI-for-Age z-Scores vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	N	Ausgangswert ^a MW (SD)	Woche 24 ^a MW (SD)	Adjustierte Veränderung ^b MW (SE)	Behandlungsunterschied ^b Nintedanib vs. Placebo adjustierte MWD [95%-KI] p-Wert
Absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores					
Nintedanib	22	-0,803 (1,276)	-0,859 (1,259)	-0,048 (0,030)	-0,016 [-0,119; 0,087] 0,7471
Placebo	12	-1,124 (1,424)	-1,139 (1,421)	-0,032 (0,041)	
Absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores					
Nintedanib	22	-0,308 (1,534)	-0,607 (1,606)	-0,303 (0,086)	-0,381 [-0,680; -0,083] 0,0139
Placebo	12	-0,449 (2,238)	-0,410 (2,205)	0,078 (0,119)	
<p>a: Basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten zum Ausgangswert und zu Woche 24.</p> <p>b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Behandlung zu jeder Visite, Altersgruppe und Ausgangswert zu jeder Visite und zufälligem Effekt für Patient basierend auf allen Patienten mit mindestens einem weiteren Wert zum Ausgangswert bis Woche 52.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)</p>					

Die adjustierte mittlere Veränderung des Height-for-Age z-Scores lag im Nintedanib-Arm bei -0,048 und im Placebo-Arm bei -0,032. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von -0,016 [-0,119; 0,087], wobei ein negativer (bzw. positiver) Height-for-Age z-Score eine Körpergröße unterhalb (bzw. oberhalb) des Referenzwertes kennzeichnet. In der hier dargestellten Analyse bedeutet ein Behandlungsunterschied größer 0 demnach eine größere Zunahme oder geringere Abnahme der Körpergröße im Nintedanib-Arm.

Die adjustierte mittlere Veränderung des BMI-for-Age z-Scores lag im Nintedanib-Arm bei -0,303 Punkten und im Placebo-Arm bei 0,078 Punkten. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine statistisch signifikante adjustierte MWD von -0,381 Punkten [-0,680; -0,083], wobei ein negativer (bzw. positiver) BMI-for-Age z-Score einen BMI unterhalb (bzw. oberhalb) des Referenzwertes kennzeichnet. In der hier dargestellten Analyse bedeutet

ein Behandlungsunterschied größer 0 demnach eine größere Zunahme oder geringere Abnahme des BMI im Nintedanib-Arm.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für einen *pathologischen Befund in epiphysealer Wachstumsfuge (Bildgebung), in zahnärztlicher Untersuchung und in zahnärztlicher Bildgebung* bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD®	Nintedanib (N=26)	Placebo (N=13)	Nintedanib vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^c
Pathologischer Befund in epiphysealer Wachstumsfuge (Bildgebung)						
Epiphyseale Untersuchung	2 (7,7)	1 (7,7)	1,00 [0,10; 27,11]	1,00 [0,07; 31,83]	0,00 [-0,28; 0,20]	1,0000
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Untersuchung						
Zahnärztliche Untersuchung	5 (19,2)	1 (7,7)	2,50 [0,41; 63,68]	2,86 [0,34; 73,29]	0,12 [-0,18; 0,34]	0,4667
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Bildgebung						
Zahnärztliche Bildgebung	9 (34,6)	4 (30,8)	1,13 [0,43; 6,80]	1,19 [0,28; 5,54]	0,04 [-0,30; 0,33]	0,9105
a: exaktes KI nach Chang und Zhang b: exaktes mid-p-KI c: zwei*einseitiger p-Wert basierend auf einem Suissa-Shuster-Z-pooled-Test d: Wurde durch ein bildgebendes Verfahren bestimmt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Es traten bei insgesamt 7,7% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (2 von 26 Patientinnen und Patienten) und im Placebo-Arm (1 von 13 Patientinnen und Patienten) *ein pathologischer Befund in der epiphysealen Wachstumsfuge (Bildgebung)* bis Woche 24 auf. Der *pathologische Befund in einer zahnärztlichen Untersuchung* lag im Nintedanib-Arm bei 19,2% (5 von 26 Patientinnen und Patienten) und im Placebo-Arm bei 7,7% der Patientinnen und Patienten (1 von 13 Patientinnen und Patienten). Der *pathologische Befund in einer zahnärztlichen Bildgebung* lag im Nintedanib-Arm bei 34,6% der Patientinnen und Patienten (9 von 26 Patientinnen und Patienten) und im Placebo-Arm bei 30,8% der Patientinnen und Patienten (4 von 13 Patientinnen und Patienten). Insgesamt gab es für keinen der oben beschriebenen *Sicherheitsendpunkte* einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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.

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 4-49: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkte	Geschlecht	Alter	Region	Zugrundeliegende ILD Diagnose ^e	Immunsuppressivum exkl. NSAID ^e	Kortikosteroide
Mortalität						
Tod						
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität						
FVC						
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ / $\geq 10\%$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Absolute Veränderung des FVC in % des Sollwertes	o ^f	o ^f	o	n.d.	n.d. ^f	o ^f
Absolute Veränderung des FVC z-Scores	o	o	o	n.d.	n.d.	o
SpO₂						
Absolute Zunahme der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung um >4%	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Absolute Veränderung der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung	o	o	o	n.d.	n.d.	o
Absolute Veränderung der SpO ₂ unter Belastung	o	o	o	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkte	Geschlecht	Alter	Region	Zugrundeliegende ILD Diagnose^{ac}	Immunsuppressivum exkl. NSAID^e	Kortikosteroide
Akute Exazerbationen						
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen						
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6-MWT						
Absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT	○	○	○	n.d.	n.d.	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
PedsQL™						
Verbesserung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte (Patientenfragebogen)	○	○	○	n.d.	n.d.	○
Verbesserung des PedsQL™ um ≥15 Punkte (Patientenfragebogen)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte (Patientenfragebogen)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥15 Punkte (Patientenfragebogen)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verbesserung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte (Elternfragebogen)	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○
Verbesserung des PedsQL™ um ≥15 Punkte (Elternfragebogen)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte (Elternfragebogen)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥15 Punkte (Elternfragebogen)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Absolute Veränderung des PedsQL™ (Patientenfragebogen)	○	○	○	n.d.	n.d.	○
Absolute Veränderung des PedsQL™ (Elternfragebogen)	○	○	○	n.d.	n.d.	○

Endpunkte	Geschlecht	Alter	Region	Zugrundeliegende ILD Diagnose^{ac}	Immunsuppressivum exkl. NSAID^e	Kortikosteroide
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtraten						
Gesamtrate UE	○ ^f	○ ^f	○	n.d.	n.d. ^f	○ ^f
Gesamtrate SUE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtrate UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse	○	○	○	n.d.	n.d.	○
Gesamtrate SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse, Safety Topics, Diarrhö, sowie UE nach SOC und PT						
UE von besonderem Interesse (AESI)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Safety Topics	○ ^c	○ ^d	n.d.	n.d.	n.d.	○ ^c
Diarrhö differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad 1, Grad 2, ≥Grad 3)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach SOC und PT (UE, SUE) ^b	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Andere Sicherheitsendpunkte						
Absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
Absolute Veränderung des BMI- for-Age z-Scores	○	n.d.	○	n.d.	n.d.	○
Pathologischer Befund in epiphysealer Wachstumsfuge (Bildgebung)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Untersuchung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Bildgebung	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkte	Geschlecht	Alter	Region	Zugrundeliegende ILD Diagnose ^{ac}	Immunsuppressivum exkl. NSAID ^e	Kortikosteroide
<p>o: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Subgruppenanalyse war a priori geplant, wurde aber aufgrund der zu niedrigen Fallzahl in den Subgruppenkategorien nicht für den Studienbericht durchgeführt.</p> <p>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.</p> <p>c: nur für Zahnerkrankungen (Gruppe von MedDRA PT) durchgeführt</p> <p>d: nur für Zahnerkrankungen (Gruppe von MedDRA PT) und Diarrhö (MedDRA PT) durchgeführt.</p> <p>e: Die Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Patientenzahlen (<10 Patienten pro Subgruppenkategorie) nicht durchgeführt.</p> <p>f: Die Subgruppenanalyse war a priori geplant, wurde jedoch für den Studienbericht nur als deskriptive Analyse geplant und durchgeführt.</p> <p>6-MWT: 6-Minuten Gehstest (6-Minute Walk Test); BMI: Body-Mass-Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); n.d.: Nicht durchgeführt; NSAID: Nichtsteroidales Antirheumatikum (Non-steroidal anti-inflammatory drug); PedsQL™: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SpO₂: Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-50 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 4-50: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie InPedILD® zu Woche 24 Endpunkte

Endpunkte	Geschlecht	Alter	Region	Kortikosteroide
Morbidität				
FVC				
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ (% des Sollwertes)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 10\%$ (% des Sollwertes)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes	0,4696 ^a	0,1419 ^a	0,0660	0,7146 ^a

Endpunkte	Geschlecht	Alter	Region	Kortikosteroide
Absolute Veränderung des FVC z-Scores	0,4481	0,1559	0,0732	0,6761
SpO₂				
Absolute Zunahme der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung um >4%	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Absolute Veränderung der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung	0,4987	0,9482	0,1044	0,9847
Absolute Veränderung der SpO ₂ unter Belastung	0,6030	0,4359	0,1408	n.b.
6-MWT				
Absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT	0,8228	0,2909	0,9216	0,8713
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
PedsQL™				
Verbesserung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte (Patientenfragebogen)	0,5297	0,5194	0,6902	0,2312
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte (Patientenfragebogen)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Verbesserung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte (Elternfragebogen)	0,5216	0,9112	n.b.	0,8046
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥4,4 Punkte (Elternfragebogen)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Verbesserung des PedsQL™ um ≥15 Punkte (Patientenfragebogen)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥15 Punkte (Patientenfragebogen)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Verbesserung des PedsQL™ um ≥15 Punkte (Elternfragebogen)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥15 Punkte (Elternfragebogen)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Absolute Veränderung des PedsQL™ (Patientenfragebogen)	0,9324	0,2069	0,3770	0,8317
Absolute Veränderung des PedsQL™ (Elternfragebogen)	0,7609	0,5957	0,5494	0,5382
Unerwünschte Ereignisse				
<i>Gesamtraten</i>				
Gesamtrate UE	0,1700 ^a	0,1373 ^a	0,9045	0,1576 ^a

Endpunkte	Geschlecht	Alter	Region	Kortikosteroide
Gesamtrate SUE	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesamtrate UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse	0,1700	0,1373	0,9045	0,1576
Gesamtrate SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UE von besonderem Interesse, Safety Topics und Diarrhö				
<i>UE von besonderem Interesse (AESI)</i>				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Epistaxis	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Rektalblutung	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Leber- und Gallenerkrankungen				
Leberverletzung	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>Safety Topics</i>				
UE				
Blutung	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Abdominalschmerz (MedDRA HLT)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Zahnerkrankungen (Gruppe von MedDRA PT)	0,0731	0,5817	n.b.	0,0699
Diarrhö (MedDRA PT)	n.b.	0,8598	n.b.	n.b.
Übelkeit (MedDRA PT)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Zahnentwicklungsstörungen (MedDRA HLT)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Erbrechen (MedDRA PT)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Leberfunktionsstörungen kombiniert	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Leberversagen (enge SMQ)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Infektion der oberen Atemwege – nicht anders spezifiziert (Gruppe von MedDRA PT)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Leberenzyme erhöht (Gruppe von MedDRA PT)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Verringerter Appetit (MedDRA PT)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Endpunkte	Geschlecht	Alter	Region	Kortikosteroide
Erkrankung der Wachstumsfuge (Gruppe von MedDRA PT)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>Diarrhö differenziert nach Schweregrad</i>				
Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 1)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 2)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad ≥ 3)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Andere Sicherheitsendpunkte				
Absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores	0,3102	n.b.	0,5597	0,3697
Absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores	0,2498	n.b.	0,8159	0,0034
Pathologischer Befund in epiphysealer Wachstumsfuge (Bildgebung)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Untersuchung	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Bildgebung	0,4848	0,0984	n.b.	n.b.
<p>a: Die Subgruppenanalyse war a priori geplant, wurde jedoch für den Studienbericht nur als deskriptive Analyse geplant und durchgeführt.</p> <p>n.b.: Die Subgruppenanalyse wurde aufgrund der geringen Patienten-/Ereigniszahlen (<10 Patienten oder <10 Ereignisse) in der Subgruppenkategorie nicht berechnet.</p> <p>6-MWT: 6-Minuten Gehetest (6-Minute Walk Test); BMI: Body-Mass-Index; FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); HLT: High Level Term; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n.b.: Nicht berechnet; PedsQL™: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); PT: Preferred Term nach MedDRA; SMQ: Standardised MedDRA Query; SpO2: Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

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.

Es zeigte sich ausschließlich für den Endpunkt *Absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores* ein statistisch signifikanter Interaktionstest für die Subgruppe Kortikosteroide. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse werden in Tabelle 4-51 dargestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahl handelt es sich um keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die *absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores* vom Ausgangswert zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

InPedILD® Endpunkt Subkategorie Ausprägung	Behandlung	N	Ausgangswert ^a MW (SD)	Woche 24 ^a MW (SD)	Adjustierte Veränderung ^b MW (SE)	Behandlungs- unterschied Nintedanib vs. Placebo Adjustierte MWD ^b [95%-KI]
Absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores						
Kortikosteroide p-Wert des Interaktionstest^b=0,0034						
Ja	Nintedanib	7	-0,553 (1,029)	-0,752 (1,339)	-0,258 (0,124)	-0,997 [-1,460; -0,535]
	Placebo	3	0,439 (2,380)	1,164 (1,574)	0,739 (0,190)	
Nein	Nintedanib	15	-0,193 (1,741)	-0,540 (1,756)	-0,323 (0,087)	-0,136 [-0,435; 0,163]
	Placebo	9	-0,745 (2,253)	-0,934 (2,198)	-0,187 (0,117)	
<p>a: Basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten zum Ausgangswert und zu Woche 24.</p> <p>b: Berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für Altersgruppe und Ausgangswert an jeder Visite, Interaktion Behandlung*Visite*Subgruppe und zufälligem Effekt für Patient basierend auf allen Patienten mit mindestens einem weiteren Wert zum Ausgangswert bis Woche 52.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error)</p>						

Es zeigten sich keine weiteren statistisch signifikanten Subgruppeninteraktionen, weshalb auf eine weitere Darstellung der Subgruppen verzichtet wurde. Die Ergebnisse der weiteren Subgruppenanalyse liegen in Anhang 4-G vor.

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 4-52: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quellen
InPedILD® 1199-0337	Studienprotokoll: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2021) Studienbericht: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023) Statistischer Analyseplan: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022) Zusatzauswertungen: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025b) Registerbericht: (ClinicalTrials.gov, 2024; EU Clinical Trials Register, 2024) Publikationen: (Deterding et al., 2021; Deterding et al., 2022)

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 4-53: 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 4-54: 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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: 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 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-58: 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 4-59: 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 4-60: 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 4-61: 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 4.3.1.3.1.1.

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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-62: 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 4-63: 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 4.3.1.3.1.1.***

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.

Evidenzklassifizierung

Die Studie InPedILD[®] ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie. Entsprechend der nach 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 Verfahrensordnung vorgenommenen Klassifizierung der Evidenzstufen ergibt sich daraus ein Nachweis des Evidenzlevels Ib (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2023). Die Studie InPedILD[®] ermöglicht den direkten Vergleich zur zVT BSC und umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit fibrosierender ILD. In der ITT-Population waren insgesamt 39 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Diese Population war identisch mit der Population der behandelten Patientinnen und Patienten (TS), da alle Studienteilnehmenden mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliografische Literaturrecherche bestätigt.

Obwohl der Studie InPedILD[®] eine hohe Evidenzstufe zugrunde liegt, ist die Aussagekraft aufgrund der Studiengröße limitiert. Im frequentistischen Ansatz hätte es für eine pädiatrische Studie mit ausreichend statistischer Power einen Stichprobenumfang von 317 Probandinnen und Probanden erfordert (basierend auf einem einseitigen Zweistichproben-t-Tests mit einem Signifikanzniveau α von 0,1, 80% Power, einer Standardabweichung von 6,51 in beiden Armen und einem Stichprobenverhältnis von 1:2) (Maher et al., 2024). Da die Durchführung einer Wirksamkeitsstudie aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als nicht durchführbar erachtet wird, wurde die Studie InPedILD[®] als PK- und Sicherheitsstudie konzipiert. Der PIP zu Nintedanib, der im Vorfeld durch den Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) überprüft und genehmigt wurde, sieht daher eine Extrapolation zur Übertragung der Evidenz von Erwachsenen mit fibrosierender ILD auf die pädiatrische Population vor (European Medicines Agency, 2019). Bei den Studien, die den erwachsenen Patientenpopulationen mit fibrosierender ILD zugrunde liegen, handelt es sich ebenfalls um RCT mit der Evidenzstufe Ib, deren Aussagekraft bereits im Rahmen von Nutzenbewertungen beurteilt wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d).

Verzerrungspotenzial und Validität der Endpunkte

Die Studie InPedILD[®] wurde doppelt verblindet durchgeführt, sodass weder die Patientinnen und Patienten noch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte, welche an der Behandlung bzw. der Beurteilung der Patientinnen und Patienten beteiligt waren, Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patientinnen und Patienten hatten. Darüber hinaus war auch das Studienteam bis zum DBL1 verblindet. Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den

Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie InPedILD[®] als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet valide und patientenrelevant. Somit kann das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist insgesamt als hoch einzuschätzen. Auch das Verzerrungspotenzial der Studien, die den Nutzenbewertungsverfahren bei Erwachsenen mit IPF, anderen chronischen PF-ILD²⁵ und SSc-ILD zugrunde liegen und für den Evidenztransfer herangezogen werden, ist auf Studien- und Endpunktebene jeweils als gering anzusehen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d).

Fazit zur Aussagekraft der Nachweise

Mit der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie InPedILD[®] liegen grundsätzlich Nachweise der Evidenzstufe Ib vor. Insgesamt adressiert die als PK- und Sicherheitsstudie angelegte Studie InPedILD[®] die vorliegende Fragestellung für Teilanwendungsgebiet A1, Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD (siehe Abschnitt 4.2.1). Da die Aussagekraft der Nachweise zur Wirksamkeit und Sicherheit jedoch aufgrund der Studiengröße limitiert ist, erfolgt einer Übertragung der Evidenz zur Anwendung von Nintedanib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fibrosierender ILD auf die pädiatrische Population.

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.

²⁵ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2025a).

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 Zusatznutzens von Nintedanib in Teilanwendungsgebiet A1 begründet sich auf der pädiatrischen Studie InPedILD[®] sowie dem Transfer der Evidenz aus den Anwendungsgebieten der fibrosierenden ILD bei erwachsenen Patientinnen und Patienten auf die pädiatrische Population.

Für das Teilanwendungsgebiet A2 (Kinder und Jugendliche mit SSc-ILD) liegen keine Ergebnisse vor, die eine Beschreibung des Zusatznutzens ermöglichen. Der Zusatznutzen in diesem Teilanwendungsgebiet lässt sich somit nicht belegen. Die folgende Ableitung des Zusatznutzens beschränkt sich auf Teilanwendungsgebiet A1 (Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD).

Hintergrund und Einordnung der vorliegenden Evidenz

Eine fibrosierende ILD bei Kindern und Jugendlichen ist eine seltene Erkrankung, die im Vergleich zur pulmonalen Fibrose bei Erwachsenen noch vergleichsweise wenig Gegenstand klinischer Forschungsaktivitäten ist. Dabei stellt die fibrosierende ILD eine schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche pulmonale Erkrankung unter Säuglingen, Kindern und Jugendlichen dar, im Rahmen derer es durch Vernarbungsprozesse innerhalb des Lungengewebes zu einem Verlust der funktionalen Lungenarchitektur kommt (Mulugeta et al., 2015; Nathan et al., 2019). Neben einer hohen Sterblichkeit ist die fibrosierende chILD auch durch eine hohe Krankheitslast gekennzeichnet. Betroffene Kinder und Jugendliche können an einer Vielzahl belastender Symptome leiden, die mit einer entsprechend schlechten Lebensqualität einhergehen.

Derzeit gibt es keine etablierten, nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin geprüften Therapien für die Behandlung fibrotischer Lungenerkrankungen bei Kindern. Die Behandlung beschränkt sich auf nicht-medikamentöse Maßnahmen wie z. B. Sauerstofftherapie oder Unterstützung durch ein Beatmungsgerät, sowie den Einsatz immunsuppressiver bzw. antiinflammatorischer Wirkstoffe mit fraglichem Nutzen und bekannten Nebenwirkungen (z. B. Hydroxychloroquin, Azithromycin, Kortikosteroide) (Kurland et al., 2013; Bush et al.,

2015; Hime et al., 2015). Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der nur eingeschränkt verfügbaren Therapieoptionen, hauptsächlich im off-Label Gebrauch, ergibt sich ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD.

Auf Basis der Studie InPedILD[®] wurde mit Nintedanib nun ein antifibrotisch wirksames Arzneimittel zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD zugelassen. Im Rahmen von klinischen Studien zu fibrosierenden Lungenerkrankungen unter Erwachsenen wurde zuvor gezeigt, dass der Einsatz von Nintedanib sowohl dem Verlust der FVC als auch dem Auftreten von akuten Exazerbationen entgegenwirkt und somit das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann (Richeldi et al., 2014; Distler et al., 2019b; Flaherty et al., 2019).

Die Studie InPedILD[®] stellt die erste Phase III-Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und ist Teil des mit der EMA vereinbarten PIP zu Nintedanib. Da die Durchführung einer Wirksamkeitsstudie aufgrund der geringen Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen als nicht durchführbar erachtet wird, wurde die Studie InPedILD[®] als PK- und Sicherheitsstudie konzipiert. Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit in der pädiatrischen Population wurden, wie im PIP vereinbart, über die Extrapolation der vorhandenen Daten in Erwachsenen (siehe unten) untermauert.

Die Ergebnisse der Studie InPedILD[®] zeigen, dass Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aufweist. Im Vergleich zu Erwachsenen wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die mit der gewichtsabhängigen Dosierung erreichten Expositionswerte sind mit denen von Erwachsenen vergleichbar. In Bezug auf die Veränderung von FVC zeigt sich ein vergleichbarer Trend im Behandlungsunterschied zugunsten von Nintedanib gegenüber Placebo, wie er bei Erwachsenen mit fibrosierender ILD beobachtet wurde.

Übertragbarkeit der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD

Die Ableitung des Zusatznutzens von Nintedanib erfolgt anhand eines Evidenztransfers, in dessen Rahmen, gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA (European Medicines Agency, 2018), Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden können. Ein solcher Evidenztransfer ist notwendig, wenn aufgrund limitierender Umstände, wie z. B. der geringen Prävalenz der Erkrankung in der pädiatrischen Population, die Generierung von Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit nur eingeschränkt möglich ist.

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen der erwachsenen und pädiatrischen Population vorausgesetzt. Die folgenden Kriterien bilden nach dem „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA den Rahmen für einen möglichen Evidenztransfer (European Medicines Agency, 2018):

- Kriterium 1: Der Wirkmechanismus muss vergleichbar sein
- Kriterium 2: Das Erkrankungsbild muss vergleichbar sein
- Kriterium 3: Das klinische Ansprechen auf die Behandlung muss vergleichbar sein

Im Rahmen des PIP von Nintedanib folgte die EMA einer Übertragung der Evidenz zur Zulassung für Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD (European Medicines Agency, 2019; European Medicines Agency, 2025). Dementsprechend wird die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Nintedanib auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Population begründet.

Auch in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a AM-NutzenV verankert (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Demnach kann ein Zusatznutzen anerkannt werden, sofern die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde und die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis auch im Hinblick auf die Nutzenbewertung zulässig und begründet ist. Die Übertragbarkeit der Evidenz aus Sicht der EMA bildet für den G-BA die Mindestvoraussetzung für die Akzeptanz eines Evidenztransfers. Im vorliegenden Anwendungsgebiet akzeptiert die EMA eine solche Extrapolation der Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Erwachsenen, womit die Mindestvoraussetzung für den Evidenztransfer in der Nutzenbewertung erfüllt ist (European Medicines Agency, 2025).

Für die Nutzenbewertung leiten sich aus den bisherigen Verfahren zudem die folgenden Kriterien für die Anerkennung eines Zusatznutzens ab:

- eine identische oder vergleichbare zVT
- ein Zusatznutzen bei erwachsenen Patientinnen bzw. Patienten

Da die bei Erwachsenen häufig auftretende Erkrankungsentität IPF bei Kindern fast nicht vorkommt, werden für die Übertragung der Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich die beiden weiteren Anwendungsgebiete in der erwachsenen Population herangezogen. Der G-BA stellte bei erwachsenen Patientinnen und Patienten einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC im Anwendungsgebiet der anderen chronischen PF-ILD und keinen Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC im Anwendungsgebiet der SSc-ILD fest (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d). In den beiden pädiatrischen Teilanwendungsgebieten wird ebenfalls BSC als zVT herangezogen.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nintedanib im Teilanwendungsgebiet A1 (Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient

fibrosierenden ILD), basierend auf der Studie InPedILD[®], sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens anhand des Evidenztransfers wird nachfolgend diskutiert.

Für Teilanwendungsgebiet A2 (Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit SSc-ILD) liegen keine Ergebnisse vor, die eine Beschreibung des Zusatznutzens ermöglichen.

Im Folgenden werden die Kriterien zur Übertragbarkeit der Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib auf Kinder und Jugendliche mit fibrosierender ILD diskutiert und ein Evidenztransfer zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Kriterium 1: Der Wirkmechanismus von Nintedanib ist bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten vergleichbar

Hintergrund des pädiatrischen Entwicklungsprogramms ist, dass viele fibrosierende ILD-Entitäten sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen vorkommen. Der zugrunde liegende Fibroseprozess ist dabei bei allen fibrosierenden ILD ähnlich. Die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Fibrose kann jedoch je nach ILD-Entität variieren (Bonella et al., 2020). Als gemeinsame grundlegende Prozesse im fibrotischen Umbau der Lunge haben sich die Proliferation, Migration und Transformation von Fibroblasten gezeigt (Distler et al., 2019a). Die Lungen von Kindern mit Lungenfibrose weisen viele histologische Merkmale ähnlich zu denen der Erwachsenen auf; darunter auch eine erhöhte Anzahl an interstitiellen Fibroblasten/Myofibroblasten, Typ-II-Epithelzellhyperplasie und unterschiedlich starke Hintergrundentzündungen (Chua et al., 2005). Obwohl nicht alle Details des fibrotischen Umbaus auf zellulärer Ebene sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bekannt sind, gibt es keine Hinweise darauf, dass sich die Pathobiologie des fibrotischen Lungenumbaus bei Erwachsenen und Kindern wesentlich unterscheidet. Daher ist die vorherrschende Hypothese, dass aufgrund der Gemeinsamkeiten in den pathomechanischen Signalwegen im fortgeschrittenen fibrosierenden Stadium eine Gabe von Nintedanib – unabhängig von der Grunderkrankung – die Fibrosierung verlangsamen kann. Insgesamt lassen die Gemeinsamkeiten in der zugrundeliegenden Pathophysiologie beim fibrotischen Lungenumbau bei Erwachsenen einerseits und Kindern und Jugendlichen andererseits darauf schließen, dass eine Behandlung von fibrosierenden ILD bei Kindern und Jugendlichen mit Nintedanib vergleichbar wirksam ist wie bei Erwachsenen.

Daten zur PK von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen aus der Zulassungsstudie InPedILD[®] zeigen, dass die bei Kindern und Jugendlichen beobachtete systemische Exposition von Nintedanib vergleichbar ist mit der von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Wirksamkeit (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023).

Eine detaillierte Beschreibung des Wirkmechanismus und der Ergebnisse zur PK ist in Modul 2 des vorliegenden Nutzendossiers ausgeführt.

Kriterium 2: Das Erkrankungsbild der fibrosierenden ILD ist bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten vergleichbar

ChILD umfassen über 200 verschiedene Entitäten, die mit einer Fibrosierung der Lunge einhergehen können (Griese et al., 2018; Deterding et al., 2019). Kinder und Jugendliche im

Alter von 2 bis 18 Jahren weisen dabei mit Ausnahme der IPF ein ähnliches Spektrum an ursächlichen Grunderkrankungen wie Erwachsene auf (Deterding, 2015; Fan et al., 2015).

Während ILD bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen seltener vorkommen und häufig auch mit einer guten Prognose einhergehen, gibt es eine kleine Untergruppe von Kindern und Jugendlichen, bei denen die chronische fibrosierende Lungenerkrankung zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität führt. Diese Untergruppe der Kinder und Jugendlichen fibrosierenden ILD ist Gegenstand dieser Nutzenbewertung. Ähnlich der fibrosierenden ILD bei Erwachsenen ist die fibrosierende ILD bei Kindern und Jugendlichen durch Symptomverschlimmerungen, Verschlechterung der Lungenfunktion und erhöhte Morbidität und Mortalität gekennzeichnet (Fan & Kozinetz, 1997; Deterding et al., 2019; Deterding et al., 2021).

Der fibrosierende Phänotyp ist zwischen der pädiatrischen und erwachsenen ILD vergleichbar und durch einen chronisch-fibrotischen Prozess sowie ähnlichen klinischen Verlauf gekennzeichnet. Dementsprechend zielen sowohl das Studienprogramm für die Erwachsenen als auch die Studie InPedILD[®] auf Patientinnen und Patienten mit Ähnlichkeiten in der Pathophysiologie ab, die auf dem Nachweis einer chronisch fibrosierenden Lungenerkrankung beruhen.

Eine detaillierte Beschreibung des Erkrankungsbildes ist in Modul 3 Abschnitt 3.2 des vorliegenden Nutzendossiers ausgeführt.

Kriterium 3: Das klinische Ansprechen auf die Behandlung ist vergleichbar

Die Studie InPedILD[®] ist Teil des mit der EMA abgestimmten PIP, in dessen Rahmen eine Extrapolation der Ergebnisse aus der Erwachsenenpopulation auf die pädiatrische Population durchgeführt und evaluiert wurde, um Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen zu ziehen. Hauptziel der Studie InPedILD[®] war die Bewertung der PK und der Sicherheit von Nintedanib in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD. Daten zur Wirksamkeit wurden in der Studie InPedILD[®] unterstützend erhoben.

Die Ergebnisse der Studie InPedILD[®] zur Wirksamkeit und Sicherheit (siehe Tabelle 4-64) werden nachfolgend in den Kontext der verfügbaren Evidenz in der Anwendung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten eingeordnet.

Tabelle 4-64: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Nintedanib (Teilanwendungsgebiet A1, Kinder und Jugendliche mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD)

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Mortalität	
Tod	

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zum Tod, unabhängig von der Ursache	0/26 (0%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod (als Mortalitäts-assoziiertes Endpunkt): Ergebnisse siehe Morbidität	
Morbidität	
FVC	
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 5\%$ (% des Sollwertes) zu Woche 24	5/23 (21,7%) vs. 0/12 (0%) RR: N.B.
Absolute FVC-Zunahme um $\geq 10\%$ (% des Sollwertes) zu Woche 24	1/23 (4,3%) vs. 0/12 (0%) RR: N.B.
Absolute Veränderung der FVC in % des Sollwertes bis Woche 24	N=23 vs. N=12 Adjustierte MWD: 1,2052 [-3,3966; 5,8070]; 0,5962
Absolute Veränderung des FVC z-Scores bis Woche 24	N=23 vs. N=12 Adjustierte MWD: 0,089 [-0,299; 0,477]; 0,6434
SpO₂	
Absolute Zunahme der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung um $>4\%$ zu Woche 24	1/7 (14,3%) vs. 0/2 (0%) RR: N.B.
Absolute Veränderung der SpO ₂ ohne körperliche Anstrengung	N=24 vs. N=12 Adjustierte MWD: 2,31 [-0,39; 5,02]; 0,0908
Absolute Veränderung der SpO ₂ unter Belastung bis Woche 24	N=18 vs. N=10 Adjustierte MWD: 0,03 [-4,72; 4,77]; 0,9913
Akute Exazerbation	
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod über 24 Wochen	1/26 (3,9%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.
Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation über 24 Wochen	1/26 (3,9%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.
Hospitalisierung	
Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung über 24 Wochen	2/26 (7,7%) vs. 0/13 (0%) HR: n.b.
6-MWT	
Absolute Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT bis Woche 24	N=21 vs. N=11 Adjustierte MWD: 7,2 [-50,7; 65,0]; 0,8012
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL™	
Verbesserung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Patientenfragebogen)	11/21 (52,4%) vs. 8/11 (72,7%) RR: 0,73 [0,43; 1,24]; 0,2374
Verbesserung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Patientenfragebogen)	4/21 (19,0%) vs. 1/11 (9,1%) RR: 1,56 [0,19; 12,66]; 0,6756
Verschlechterung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Patientenfragebogen)	2/21 (9,5%) vs. 2/11 (18,2%) RR: 0,83 [0,15; 4,53]; 0,8322

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Patientenfragebogen)	0/21 (0%) vs. 1/11 (9,1%) RR: N.B.
Verbesserung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Elternfragebogen)	10/21 (47,6%) vs. 6/11 (54,5%) RR: 0,82 [0,44; 1,54]; 0,5387
Verbesserung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Elternfragebogen)	5/21 (23,8%) vs. 0/11 (0%) RR: N.B.
Verschlechterung des PedsQL™ um $\geq 4,4$ Punkte (Elternfragebogen)	4/21 (19,0%) vs. 1/11 (9,1%) RR: 2,51 [0,29; 21,40]; 0,4013
Verschlechterung des PedsQL™ um ≥ 15 Punkte (Elternfragebogen)	2/21 (9,5%) vs. 0/11 (0%) RR: N.B.
Absolute Veränderung des PedsQL™ bis Woche 24 (Patientenfragebogen)	N=21 vs. N=11 adjustierte MWD: 1,030 [-5,848; 7,908]; 0,7613
Absolute Veränderung des PedsQL™ bis Woche 24 (Elternfragebogen)	N=21 vs. N=11 adjustierte MWD: -0,13 [-8,975; 8,707]; 0,9755
Unerwünschte Ereignisse	
Gesamtraten	
Gesamtrate UE	22/26 (84,6%) vs. 11/13 (84,6%) RR: 1,00 [0,74; 1,60]; 1,0000 ^a
Gesamtrate SUE	2/26 (7,7%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 1,00 [0,10; 27,11]; 1,0000 ^a
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	2/26 (7,7%) vs. 0/13 (0%) RR: Inf [0,20; Inf]; 0,4373 ^a
UE von besonderem Interesse, Safety Topics, Diarrhö, sowie UE nach SOC und PT	
UE von besonderem Interesse	
Es gab keine statistisch signifikanten Ereignisse	
Safety Topics	
Es gab keine statistisch signifikanten Ereignisse	
Diarrhö differenziert nach Schweregrad ^b	
Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 1)	6/26 (23,1%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 3,00 [0,51; 77,09]; 0,3665
Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 2)	3/26 (11,5%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 1,50 [0,17; 38,59]; 0,8713
Schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad ≥ 3)	0/26 (0%) vs. 0/13 (0%) RR: N.B.
UE nach SOC und PT	
Bei den UE nach SOC und PT traten ebenfalls keine statistisch signifikanten Ereignisse auf.	

Endpunkt	Nintedanib vs. BSC n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Andere Sicherheitsendpunkte	
Absolute Veränderung des Height-for-Age z-Scores	N=22 vs. N=12 adjustierte MWD: -0,016 [-0,119; 0,087]; 0,7471
Absolute Veränderung des BMI-for-Age z-Scores	N=22 vs. N=12 adjustierte MWD: -0,381 [-0,680; -0,083]; 0,0139
Pathologischer Befund in epiphysealer Wachstumsfuge	2/26 (7,7%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 1,00 [0,10; 27,11]; 1,0000 ^a
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Untersuchung	5/26 (19,2%) vs. 1/13 (7,7%) RR: 2,50 [0,41; 63,68]; 0,4667 ^a
Pathologischer Befund in zahnärztlicher Bildgebung	9/26 (34,6%) vs. 4/13 (30,8%) RR: 1,13 [0,43; 6,80]; 0,9105 ^a
<p>a: zwei*einseitiger p-Wert basierend auf einem Suissa-Shuster-Z-pooled-Test</p> <p>b: Patientinnen und Patienten wurden jeweils nur einmal mit maximalem Schweregrad berücksichtigt</p> <p>6-MWT: 6-Minuten Gehstest (6-Minute Walk Test); BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity); HR: Hazard Ratio; Inf: Unendlich (Infinity); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); MWD: Mittelwertdifferenz; N.B.: Nicht berechenbar; n.b.: Nicht berechnet; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Analyse; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PedsQLTM: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen (Pediatric Quality of Life Questionnaire); PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SpO₂: Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Ergebnisse zur Wirksamkeit (Teilanwendungsgebiet A1)

Hinsichtlich Wirksamkeit wurden in der Studie InPedILD[®] die Endpunkte Forcierte Vitalkapazität (FVC) (in % des Sollwerts bzw. z-Score), SpO₂, akute Exazerbation, respiratorische-bedingte Hospitalisierung, 6-MWT und der patienten- bzw. elternberichtete Fragebogen PedsQLTM erhoben. Die Studie InPedILD[®] wurde als explorative Studie mit Fokus auf die PK und Sicherheit von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen konzipiert. Wirksamkeitsendpunkte wurden zwar unterstützend erhoben, die Studie war jedoch nicht für statistische Tests in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte gepowert. Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde eine Extrapolation des Behandlungseffekts von Nintedanib bei Erwachsenen auf die pädiatrische Population präspezifiziert, welche Teil des mit der EMA abgestimmten PIP zu Nintedanib ist (European Medicines Agency, 2019).

Die adjustierten mittleren Veränderungen (SE) der FVC in % des Sollwertes lagen in Woche 24 bei 0,3 (1,3) in der Nintedanib-Gruppe und -0,9 (1,8) in der Placebo-Gruppe. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von 1,2 [95%-KI: -3,4; 5,8], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind. Damit einhergehend erreichten 21,7% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (5 von 23 Patientinnen und Patienten) eine absolute FVC-Zunahme von $\geq 5\%$ (% des Sollwertes) und keiner der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (0 von 12 Patientinnen und Patienten). Ein Behandlungsunterschied in der Veränderung der FVC zugunsten von Nintedanib gegenüber Placebo wurde auch bei

Erwachsenen mit fibrosierender ILD beobachtet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b).

Zudem wurde eine Stabilisierung der SpO₂ in Ruhe in der Nintedanib-Gruppe im Vergleich zu einem leichten Rückgang in der Placebo-Gruppe (adjustierte mittlere Veränderung [SE] von 0,1% [0,8] gegenüber -2,3% [1,1]) beobachtet. Daraus ergab sich im Behandlungsunterschied eine adjustierte MWD von 2,3 [95%-KI: -0,4; 5,0], wobei Werte größer 0 zugunsten von Nintedanib sind. Die beobachtete Stabilisierung der SpO₂ in Ruhe in der Nintedanib-Gruppe ist konsistent mit der leichten Verbesserung der FVC in % des Sollwerts in eben dieser Gruppe.

Um den Einfluss von Nintedanib auf die Lungenfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD mit einer höheren Aussagesicherheit einordnen zu können, wurde im Rahmen des mit der EMA abgestimmten PIP zusätzlich eine Extrapolationsstudie durchgeführt. Hierbei wurden die verfügbaren Daten der erwachsenen Population aus den Anwendungsgebieten fibrosierender ILD (IPF, andere chronische PF-ILD²⁶ und SSc-ILD) meta-analytisch zusammengefasst, um diese anschließend unter Verwendung eines Bayes'schen Ansatzes mittels MAP Prior formal zur Beurteilung der Wirksamkeit in Kindern und Jugendlichen heranzuziehen. Die Analyse wurde im TSAP präspezifiziert und gemäß Best et al. 2021 (Bayesian dynamic borrowing approach) durchgeführt (Best et al., 2021; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022). Ausgangslage für diese Analyse ist der beobachtete konsistente Effekt in der jährlichen Veränderung der FVC (ml/Jahr) bei Erwachsenen über alle Anwendungsgebiete von Nintedanib hinweg, welche die Extrapolation des Behandlungseffekts von der erwachsenen auf die pädiatrische Population unterstützt. Da bei Kindern und Jugendlichen entwicklungsbedingt von einem Anstieg der Lungenfunktion auszugehen ist, wurde für die Extrapolationsanalyse die Veränderung der FVC in % des Sollwerts herangezogen, da dieser Endpunkt aufgrund der Berücksichtigung von Alter und Körpergröße besser geeignet ist. Entsprechend des doppelblinden Analysezeitraums der Studie InPedILD[®] von 24 Wochen erfolgte die Herleitung des MAP Priors ebenfalls auf Basis des beobachteten Behandlungseffekts zu Woche 24 in den mit Erwachsenen durchgeführten Studien. Die vorab durch ein Experten-Gremium festgelegte Gewichtung der Daten der Erwachsenen von 56% ergab eine mediane Differenz für die Veränderung der FVC in % des Sollwertes zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert von 1,63 (95% Glaubwürdigkeitsintervall: -0,69; 3,40). Die entsprechende posteriore Wahrscheinlichkeit einer Überlegenheit von Nintedanib gegenüber Placebo betrug 95,5%, womit das vorgegebene Evidenzniveau von 90% erfüllt wurde. Selbst bei einer niedrigeren Gewichtung der Erwachsenenendaten von nur 10%, wurde immer noch ein einseitiges Evidenzniveau von 80% erreicht. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD ebenso wirksam ist. Eine zusätzlich durchgeführte Tipping Point Analyse ergab, dass auch eine geringere Gewichtung der Daten der Erwachsenen

²⁶ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

zu einem vergleichbaren Ergebnis führt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023; Maher et al., 2024).

Es wurde zudem eine Sensitivitätsanalyse des Bayes'schen Ansatzes mittels MAP Prior durchgeführt unter Ausschluss der erwachsenen Population mit IPF und unter Ausschluss von Patientinnen und Patienten der Studie INBUILD[®] mit einem Fibrosierungsmuster, das ähnlich zu dem einer gewöhnlichen interstitiellen Lungenentzündung ist (UIP-like fibrotic pattern). Für verschiedene Evidenzniveaus haben der ursprüngliche Bayes'sche Ansatz und die jeweilige Sensitivitätsanalyse in Bezug auf den effektiven Stichprobenumfang zu vergleichbaren Ergebnissen geführt (European Medicines Agency, 2025).

Für den 6-MWT und den PedsQL[™], die ebenfalls explorativ in der Studie InPedILD[®] erhoben wurden, lassen sich keine Hinweise auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ableiten.

Für die Endpunkte *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* und *Zeit bis zur ersten respiratorisch-bedingten Hospitalisierung* wurden bis Woche 24 in der Nintedanib-Gruppe eine akute Exazerbation bzw. zwei respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen beobachtet, eine davon aufgrund einer COVID-19-Erkrankung. In der Vergleichsgruppe traten keine Ereignisse auf. Bei Erwachsenen mit anderen chronischen PF-ILD²⁷ wurde ein geringer Zusatznutzen für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder Tod* von Nintedanib gegenüber Placebo festgestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a).

Aufgrund des zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten vergleichbaren Wirkmechanismus und Erkrankungsbildes wird die Übertragbarkeit des Zusatznutzens in der Wirksamkeit bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche als gerechtfertigt angesehen; dieser wurde insbesondere im Entgegenwirken der Verschlechterung der Lungenfunktion und in der Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung beobachtet.

Ergebnisse zur Sicherheit (Teilanwendungsgebiet A1)

Insgesamt traten bei 84,6% der Patientinnen und Patienten sowohl im Nintedanib-Arm (22 von 26 Patientinnen und Patienten) als auch im Placebo-Arm (11 von 13 Patientinnen und Patienten) UE auf. In beiden Behandlungsarmen lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit SUE bei 7,7% (2 von 26 Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm; 1 von 13 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm). 7,7% der Patientinnen und Patienten hatten im Nintedanib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führte (2 von 26 Patientinnen und Patienten) und im Placebo-Arm trat kein UE auf, das zum Therapieabbruch führte (0 von 13 Patientinnen und Patienten).

Diarrhö war das häufigste UE im Nintedanib-Arm. Nicht-schwere Diarrhö assoziierte UE (Grad 1 und Grad 2) traten bei insgesamt 34,6% der Patientinnen und Patienten im Nintedanib-Arm (9 von 26 Patientinnen und Patienten) und bei 15,4% der Patientinnen und

²⁷ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

Patienten im Placebo-Arm (2 von 13 Patientinnen und Patienten) auf Schwere UE (\geq Grad 3) wurden in keinem der beiden Behandlungsarmen dokumentiert.

Das Sicherheitsprofil von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD deckt sich mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen in den Anwendungsgebieten IPF, SSc-ILD und andere chronische PF-ILD²⁸ (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2023). Die am häufigsten berichteten UE waren gastrointestinale Störungen, insbesondere Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, welche überwiegend nur leicht oder mäßig ausgeprägt waren. Im Vergleich zu den Erwachsenen war der Anteil der Kinder und Jugendlichen, die an Diarrhö litten, jedoch geringer und es gab bis Woche 24 keine Abbrüche aufgrund von Diarrhö.

In der Studie InPedILD[®] wurden keine neuen potenziellen Risiken bei der Anwendung von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen identifiziert. Präspezifizierte potenzielle Risiken in Bezug auf Auswirkungen auf das Gebiss, die Knochen und das Wachstum wurden nicht bestätigt. Die Ergebnisse zur Sicherheit von Nintedanib in der Anwendung bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten sind somit insgesamt vergleichbar.

Das Sicherheitsprofil von Nintedanib wird durch Langzeitdaten aus der Open-Label-Phase der Studie InPedILD[®] und der Roll-Over-Studie InPedILD[®]-ON gestützt. Basierend auf Analysen der gepoolten Nintedanib-Exposure bis zu 151 Wochen wurden keine neuen Sicherheitsrisiken identifiziert (European Medicines Agency, 2025).

Fazit zum Evidenztransfer und Ableitung des Zusatznutzens

Wie im vorliegenden Abschnitt dargestellt, sind alle Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche im Rahmen eines Evidenztransfers erfüllt: Dem Wirkmechanismus liegen die bei Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen gemeinsamen grundlegenden Prozesse im fibrotischen Umbau der Lunge zu Grunde; der fibrosierende Phänotyp ist zwischen der pädiatrischen und erwachsenen ILD vergleichbar und durch einen ähnlichen klinischen Verlauf gekennzeichnet; die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit haben ein vergleichbares klinisches Ausmaß. Die EMA sieht dementsprechend auf Basis der Studie InPedILD[®] unter Berücksichtigung der Evidenz zur Anwendung von Nintedanib bei Erwachsenen das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen bestätigt.

Auch im Hinblick auf die Nutzenbewertung sieht Boehringer Ingelheim die Voraussetzungen für die Anerkennung eines Zusatznutzens von Nintedanib auf Basis eines Evidenztransfers als gegeben. Für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit anderen chronischen PF-ILD stellte der G-BA mit Beschluss vom 04.02.2021 einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC fest, was auch bei Kindern und Jugendlichen die zVT darstellt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a).

²⁸ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

Da somit nicht nur die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, sondern auch die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf die Nutzenbewertung zulässig und begründet ist, kann ein Zusatznutzen nach § 5 Abs. 5a AM-NutzenV anerkannt werden.

Für Nintedanib lässt sich somit auf Basis eines Evidenztransfers ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD (**Teilanwendungsgebiet A1**) ableiten.

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD lässt sich kein Zusatznutzen ableiten. Der Zusatznutzen für **Teilanwendungsgebiet A2** ist somit **nicht belegt**.

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 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit klinisch signifikanten progredient fibrosierenden ILD	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit SSc-ILD	Zusatznutzen nicht belegt
ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); SSc-ILD: Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease)	

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 2005²⁹, Molenberghs 2010³⁰). 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)

²⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

³⁰ 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.

(Burzykowski 2006³¹) 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 2006³²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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 Rahmen der Nutzenbewertung von Nintedanib im Anwendungsgebiet anderer chronischer PF-ILD³³ bei Erwachsenen wurde eine Validierung von FVC als Surrogat für die Mortalität vorgelegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2020b).

Zur Beantwortung der diesem Dossier zugrunde liegenden Fragestellung wird der Endpunkt FVC vordergründig im Rahmen des Evidenztransfers für die Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Nintedanib in der Anwendung bei Erwachsenen auf die pädiatrische Population

³¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

³³ In aktuellen internationalen Leitlinien wie denen der ATS / ERS / JRS / ALAT wird an Stelle von PF-ILD der Begriff der PPF verwendet (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), 2022).

herangezogen. Studien, die die Patientenrelevanz sowie Surrogatcharakter von FVC untersuchen und darlegen, sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Best, N., Price, R. G., Pouliquen, I. J. & Keene, O. N. 2021. Assessing efficacy in important subgroups in confirmatory trials: An example using Bayesian dynamic borrowing. *Pharmaceutical statistics*, 20(3), 551-62.
2. Bhalla, D., Jana, M., Naranje, P., Bhalla, A. S. & Kabra, S. K. 2021. Fibrosing Interstitial Lung Disease in Children: An HRCT-Based Analysis. *Indian Journal of Pediatrics*, 1-7.
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2019. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Idiopathische pulmonale Fibrose). Modul 4. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3050/2019-04-09_Modul4A_Nintedanib.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020a. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose). Modul 4. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3905/2020-08-05_Modul4A_Nintedanib.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
5. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2020b. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen). Modul 4. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3911/2020-08-05_Modul4A_Nintedanib.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
6. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2021. Clinical Trial Protocol InPedILD[®] (Version: 3.0): A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the dose-exposure and safety of nintedanib per os on top of standard of care for 24 weeks, followed by open label treatment with nintedanib of variable duration, in children and adolescents (6 to 17 year-old) with clinically significant fibrosing Interstitial Lung Disease.
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2022. Trial Statistical Analysis Plan Ofev[®] (Version 1): A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the dose-exposure and safety of nintedanib per os on top of standard of care for 24 weeks, followed by open label treatment with nintedanib of variable duration, in children and adolescents (6 to 17 year-old) with clinically significant fibrosing Interstitial Lung Disease.
8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2023. Clinical Trial Report InPedILD[®] (Revision No. 2): A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the dose-exposure and safety of nintedanib per os on top of standard of care for 24 weeks,

- followed by open label treatment with nintedanib of variable duration, in children and adolescents (6 to 17 year-old) with clinically significant fibrosing Interstitial Lung Disease.
9. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2025a. Fachinformation Ofev[®], Stand: Februar 2025.
 10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2025b. Zusatzauswertungen zu Studie 1199-0337 - (InPedILD[®]).
 11. Bonella, F., Maher, T., Cottin, V., Valenzuela, C., Wijssenbeek, M., Voss, F., et al. 2020. Consistent effect of nintedanib on reducing FVC decline across interstitial lung diseases (ILDs).
 12. 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. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> [Zugriff am: 19.12.2024]
 13. Bush, A., Cunningham, S., de Blic, J., Barbato, A., Clement, A., Epaud, R., et al 2015. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*, 70(11), 1078-84.
 14. Chan, I. S. & Zhang, Z. 1999. Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics*, 55(4), 1202-9.
 15. Children's Interstitial Lung Disease (chILD) Foundation. o.D. *Surfactant mutations* [Online]. Adresse: <https://child-foundation.org/what-is-child/child-disorders/surfactant-mutations/> [Aufgerufen am 19.12.2024].
 16. Chua, F., Sly, P. D. & Laurent, G. J. 2005. Pediatric lung disease: from proteinases to pulmonary fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 39(5), 392-401.
 17. Clement, A., De Blic, J., Epaud, R., Galeron, L., Nathan, N., Hadchouel, A., et al. 2016. Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations.
 18. ClinicalTrials.gov. 2024. 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) (InPedILD[®]). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093024> [Zugriff am: 19.12.2024]
 19. Collins, J.-A., Rudenski, A., Gibson, J., Howard, L. & O'Driscoll, R. 2015. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin–oxygen dissociation curve. *Breathe*, 11(3), 194-201.
 20. 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).
 21. Cottin, V. 2019. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*, 28(153).
 22. Deterding, R., Griese, M., Deutsch, G., Warburton, D., DeBoer, E. M., Cunningham, S., et al 2021. Study design of a randomised, placebo-controlled trial of nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease. *ERJ open research*, 7(2).
 23. Deterding, R., Young, L. R., DeBoer, E. M., Warburton, D., Cunningham, S., Schwerk, N., et al 2022. Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal*.

24. Deterding, R. R. 2015. Children's interstitial and diffuse lung disease. Progress and future horizons. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(10), 1451-7.
25. Deterding, R. R., DeBoer, E. M., Cidon, M. J., Robinson, T. E., Warburton, D., Deutsch, G. H., et al 2019. Approaching clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(10), 1219-27.
26. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) 2022. S2k-Leitlinie Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen (Registernummer 020 - 025).
27. Distler, J. H. W., Gyorfi, A. H., Ramanujam, M., Whitfield, M. L., Konigshoff, M. & Lafyatis, R. 2019a. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol*, 15(12), 705-30.
28. Distler, O., Highland, K. B., Gahlemann, M., Azuma, A., Fischer, A., Mayes, M. D., et al 2019b. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*, 380(26), 2518-28.
29. EU Clinical Trials Register. 2024. A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the dose-exposure and safety of nintedanib per os on top of standard of care for 24 weeks, followed by open label treatment with nintedanib of variable duration, in children and adolescents (6 to 17 year-old) with clinically significant fibrosing Interstitial Lung Disease. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004530-14/ES> [Zugriff am: 19.12.2024]
30. European Commission (EC). 2015. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 15.01.2015 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Ofev - Nintedanib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130436/dec_130436_de.pdf [Zugriff am: 19.12.2024]
31. European Medicines Agency. 2018. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf [Zugriff am: 19.12.2024]
32. European Medicines Agency. 2019. European Medicines Agency decision on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for nintedanib (Ofev, Vargatef), (EMEA-001006-PIP05-18) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council.
33. European Medicines Agency 2025. Entwurf des European Public Assessment Report - Ofev. Stand: 31. Januar 2025.
34. Fainberg, H. P., Oldham, J. M., Molyneau, P. L., Allen, R. J., Kraven, L. M., Fahy, W. A., et al 2022. Forced vital capacity trajectories in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a secondary analysis of a multicentre, prospective, observational cohort. *Lancet Digit Health*, 4(12), e862-e72.
35. Fan, L. L. & Kozinetz, C. A. 1997. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 156(3), 939-42.
36. Fan, L. L., Dishop, M. K., Galambos, C., Askin, F. B., White, F. V., Langston, C., et al 2015. Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the

- chILD classification scheme. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(10), 1498-505.
37. 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.
 38. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Beratungsanforderung 2014-B-048, Niederschrift vom 08.10.2014.
 39. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. 3. September. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3339/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_TrG.pdf [Zugriff am: 19.12.2024]
 40. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 17. Oktober. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019b. 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: 17.12.2024]
 42. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs)). 4. Februar. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7287/2021-02-04_AM-RL-XII_Nintedanib-PF-ILDs_D-568_TrG.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
 43. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4695/2021-02-04_AM-RL-XII_Nintedanib-SSc-ILD_D-546_BAnz.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]
 44. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021c. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (neues Anwendungsgebiet: andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (PF-ILDs)). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4696/2021-02-04_AM-RL-XII_Nintedanib-PF-ILDs_D-568_BAnz.pdf [Zugriff am: 17.12.2024]

45. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021d. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)). 4. Februar. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7286/2021-02-04_AM-RL-XII_Nintedanib-SSc-ILD_D-546_TrG.pdf [Zugriff am: 19.12.2024]
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2024 B3 in Kraft getreten am 19. November 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3651/VerfO_2024-07-18_iK_2024-11-19.pdf [Zugriff am: 19.12.2024]
47. Griese, M. 2018. Chronic interstitial lung disease in children. *European Respiratory Review*, 27(147), 170100.
48. Griese, M., Seidl, E., Hengst, M., Reu, S., Rock, H., Anthony, G., et al 2018. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax*, 73(3), 231-9.
49. Gulmans, V., Van Veldhoven, N., De Meer, K. & Helders, P. 1996. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatric pulmonology*, 22(2), 85-9.
50. Hime, N. J., Zurynski, Y., Fitzgerald, D., Selvadurai, H., Phu, A., Deverell, M., et al 2015. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*, 50(12), 1383-92.
51. Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., et al 2014. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*, 44(6), 1428-46.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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: 19.12.2024]
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020a. IQWiG-Berichte – Nr. 994 Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3912/2020-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib_D-568.pdf [Zugriff am: 19.12.2024]
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020b. IQWiG-Berichte – Nr. 993 Nintedanib (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3906/2020-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib_D-546.pdf [Zugriff am: 19.12.2024]
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf> [Zugriff am: 19.12.2024]

56. 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.
57. Kreuter, M., Del Galdo, F., Miede, C., Khanna, D., Wuyts, W. A., Hummers, L. K., et al 2022. Impact of lung function decline on time to hospitalisation events in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD): a joint model analysis. *Arthritis Research & Therapy*, 24(1), 19.
58. Kurland, G., Deterding, R. R., Hagood, J. S., Young, L. R., Brody, A. S., Castile, R. G., et al 2013. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(3), 376-94.
59. Li, A. M., Yin, J., Yu, C., Tsang, T., So, H., Wong, E., et al 2005. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *European Respiratory Journal*, 25(6), 1057-60.
60. Maher, T. M., Stowasser, S., Voss, F., Bendstrup, E., Kreuter, M., Martinez, F. J., et al 2023. Decline in forced vital capacity as a surrogate for mortality in patients with pulmonary fibrosis. *Respirology*, 28(12), 1147-53.
61. Maher, T. M., Brown, K. K., Cunningham, S., DeBoer, E. M., Deterding, R., Fiorino, E. K., et al 2024. Estimating the effect of nintedanib on forced vital capacity in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease using a Bayesian dynamic borrowing approach. *Pediatric pulmonology*, 59(4), 1038-46.
62. McGeachie, M. J., Yates, K. P., Zhou, X., Guo, F., Sternberg, A. L., Van Natta, M. L., et al 2016. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med*, 374(19), 1842-52.
63. Miguel-Reyes, J. L., Gochicoa-Rangel, L., Pérez-Padilla, R. & Torre-Bouscoulet, L. 2015. Functional respiratory assessment in interstitial lung disease. *Revista de investigación clínica*, 67(1), 5-14.
64. Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., et al 2005. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26(2), 319-38.
65. Mulugeta, S., Nureki, S.-I. & Beers, M. F. 2015. Lost after translation: insights from pulmonary surfactant for understanding the role of alveolar epithelial dysfunction and cellular quality control in fibrotic lung disease. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 309(6), L507-L25.
66. Mylius, C., Paap, D. & Takken, T. 2016. Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review. *Expert review of respiratory medicine*, 10(12), 1335-52.
67. Nathan, N., Berdah, L., Borensztajn, K. & Clement, A. 2018. Chronic interstitial lung diseases in children: diagnosis approaches. *Expert review of respiratory medicine*, 12(12), 1051-60.
68. Nathan, N., Sileo, C., Thouvenin, G., Berdah, L., Delestrain, C., Manali, E., et al 2019. Pulmonary fibrosis in children. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), 1312.
69. Onis, M. d., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C. & Siekmann, J. 2007. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World health Organization*, 85(9), 660-7.
70. Paterniti, M. O., Bi, Y., Rekić, 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.

71. Quanjer, P. H., Stanojevic, S., Cole, T. J., Baur, X., Hall, G. L., Culver, B. H., et al. 2012. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations.
72. 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.
73. Rice, A., Tran-Dang, M. A., Bush, A. & Nicholson, A. G. 2013. Diffuse lung disease in infancy and childhood: expanding the chILD classification. *Histopathology*, 63(6), 743-55.
74. Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., Azuma, A., Brown, K. K., Costabel, U., et al 2014. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370(22), 2071-82.
75. Ring, A. M., Carlens, J., Bush, A., Castillo-Corullón, S., Fasola, S., Gaboli, M. P., et al 2020. Pulmonary function testing in children's interstitial lung disease. *European Respiratory Review*, 29(157).
76. 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.
77. Seidl, E., Schwerk, N., Carlens, J., Wetzke, M., Emiralioğlu, N., Kiper, N., et al 2022. Acute exacerbations in children's interstitial lung disease. *Thorax*, 77(8), 799-804.
78. Sharma, G. & Goodwin, J. 2006. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*, 1(3), 253-60.
79. Singh, S. J., Puhan, M. A., Andrianopoulos, V., Hernandez, N. A., Mitchell, K. E., Hill, C. J., et al 2014. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*, 44(6), 1447-78.
80. Thomas, E. T., Guppy, M., Straus, S. E., Bell, K. J. L. & Glasziou, P. 2019. Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. *BMJ Open*, 9(6), e028150.
81. Varni, J. W., Seid, M. & Kurtin, P. S. 2001. PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Medical care*, 800-12.
82. Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Seid, M. & Skarr, D. 2003. The PedsQL™* 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory pediatrics*, 3(6), 329-41.
83. Varni, J. W., Burwinkle, T. M. & Seid, M. 2005. The PedsQL™ as a pediatric patient-reported outcome: Reliability and validity of the PedsQL™ Measurement Model in 25,000 children. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 5(6), 705-19.
84. Varni, J. W., Limbers, C. A. & Burwinkle, T. M. 2007. How young can children reliably and validly self-report their health-related quality of life?: An analysis of 8,591 children across age subgroups with the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales. *Health and quality of life outcomes*, 5(1), 1-13.
85. Wells, A. U., Behr, J. & Silver, R. 2008. Outcome measures in the lung. *Rheumatology*(47), v48–v50.

86. 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).

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 ³⁴] – 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

³⁴ 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 (Alle Teilanwendungsgebiete)

Datenbankname	Embase Classic+Embase [emczd]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.12.2024	
Zeitsegment	1947 to 2024 November 27	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al., 2006)– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp nintedanib/	6371
2	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	383
3	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	6941
4	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).rn.	6075
5	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	7183
7	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2460500
8	6 and 7	1680

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 27, 2024 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.12.2024	
Zeitsegment	1946 to November 27, 2024;	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al., 2006)– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	1995
2	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	81
3	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	1
4	1 or 2 or 3	2049
5	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1222783
6	4 and 5	397

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2024 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 27, 2024 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.12.2024	
Zeitsegment	October 2024; 2005 to November 27, 2024; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Ofev* or Ovev* or Ofef* or Ovef*).mp.	127
2	(nintedanib* or intedanib* or BIBF-1120* or BIBF1120*).mp.	883
3	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	18
4	1 or 2 or 3	996

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 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](http://www.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 (Alle Teilanwendungsgebiete)

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	02.12.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	nintedanib OR intedanib OR BIBF 1120 OR BIBF1120 OR Ofev OR Ovev OR Ofef OR Ovef OR 928326-83-4 OR 656247-17-5 OR 656247-18-6
	Other terms	
Treffer	201	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.12.2024
Suchstrategie	nintedanib OR intedanib OR (BIBF 1120) OR BIBF1120 OR BIBF-1120 OR Ofev OR Ovev OR Ofef OR Ovef OR 928326-83-4 OR 656247-17-5 OR 656247-18-6
Treffer	82

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

Nicht zutreffend.

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 (Alle Teilanwendungsgebiete)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Maher T.M, Brown K.K, Cunningham S, DeBoer E.M, Deterding R, Fiorino E.K, Griese M, Schwerk N, Warburton D, Young L.R, Gahlemann M, Voss F, Stock C, (et al.), 2024, Estimating the effect of nintedanib on forced vital capacity in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease using a Bayesian dynamic borrowing approach, <i>Pediatric Pulmonology</i> . 59(4) (pp 1038-1046), , 59(4)	A5 anderer Studientyp

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Alle Teilanwendungsgebiete)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00514683	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. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00514683	A1 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: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00706628	A1 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: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00710762	A1 Population
(4)	NCT00715403	Extension Study to Establish Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of BIBF 1120 in Patients With Previous Clinical Benefit From BIBF 1120. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00715403	A1 Population
(5)	NCT00730821	A Combination Phase I Open Label Dose Escalation Study of Concomitant Administration of BIBW 2992 With BIBF 1120 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00730821	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00801294	A1 Population
(7)	NCT00805194	Multicentre, Randomised, Double-blind, Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Oral BIBF 1120 Plus Standard Docetaxel Therapy Compared to Placebo Plus Standard Docetaxel Therapy in Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent Non Small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00805194	A1 Population
(8)	NCT00806819	Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Oral BIBF 1120 Plus Standard Pemetrexed Therapy Compared to Placebo Plus Standard Pemetrexed Therapy in Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent Non Small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00806819	A1 Population
(9)	NCT00876460	A Phase I Study of Continuous, Concomitant Oral Treatment With BIBF 1120 and Docetaxel - a Phase I, Open-label, Dose-escalation Study in Japanese Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent Non-small-cell Lung Cancer After Failure of Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00876460	A1 Population
(10)	NCT00904839	A Phase I-II Study of BIBF 1120 and FOLFOX Compared to Bevacizumab and FOLFOX in First Line Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00904839	A1 Population
(11)	NCT00979576	A Phase I/II Study of Continuous, Concomitant Oral Treatment With BIBF 1120 and Pemetrexed - a Phase I, Open-label, Dose-escalation Study & a Phase II, 2 Arm, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Japanese Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent Non-small-cell Lung Cancer After Failure of Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00979576	A1 Population
(12)	NCT00987935	A Multicenter, Open Label, Phase I/Randomized II Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of BIBF 1120 in Comparison With Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients in Asia. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00987935	A1 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: 02.12.2024].	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00998296	
(14)	NCT01004003	A Multicenter, Open Label, Phase I /Randomised Phase II Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of BIBF 1120 in Comparison With Oral Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01004003	A1 Population
(15)	NCT01015118	Multicenter, Randomised, Double-blind Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel Compared to Placebo Plus Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01015118	A1 Population
(16)	NCT01022853	An Open Label Phase I Dose Escalation Trial of Intravenous BI 6727 in Combination With Oral BIBF 1120 in Patients With Advanced Solid Tumours With Repeated Administration in Patients With Clinical Benefit. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01022853	A1 Population
(17)	NCT01024920	A Randomised, Open Label, Parallel Group Phase II Study Comparing the Efficacy and Tolerability of BIBF 1120 Versus Sunitinib in Previously Untreated Patients With Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01024920	A1 Population
(18)	NCT01136174	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled (Within a Dose Group) Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of Multiple Rising Doses of BIBF 1120 at 50 mg Bid (14 Days), 100 mg Bid (14 Days), and 150 mg Bid (28 Days) p.o., on Top of Standard Medical Care With Stratification According to Pirfenidone Use, in Japanese Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01136174	A1 Population
(19)	NCT01170065	A Phase II Open Label, Roll Over Study of the Long Term Tolerability, Safety and Efficacy of Oral BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01170065	A1 Population
(20)	NCT01225887	A Phase II Evaluation of BIBF 1120 in the Treatment of Recurrent or Persistent Endometrial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01225887	A1 Population
(21)	NCT01251484	Phase II Study of BIBF 1120 in Recurrent Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01251484	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(22)	NCT01314105	Phase I Dose Escalation Trial to Determine the Maximum Tolerated Dose of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Patients With a First, Second or Third Platinum Sensitive Relapse of Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01314105	A1 Population
(23)	NCT01329549	An Open-label, Dose Escalation Phase I Study of the Safety and Tolerability of BIBF 1120 in Combination With Carboplatin and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Japanese Patients With a First, Second or Third Platinum-sensitive Relapse of Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01329549	A1 Population
(24)	NCT01335464	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). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01335464	A1 Population
(25)	NCT01335477	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). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01335477	A1 Population
(26)	NCT01346540	LUME-Lung 3: A Phase I/II Study of Continuous Oral Treatment With BIBF 1120 Added to Standard Gemcitabine/Cisplatin Therapy in First Line NSCLC Patients With Squamous Cell Histology. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01346540	A1 Population
(27)	NCT01349296	BARIS - BIBF1120 and RAD001 in Solid Tumors. A Phase I Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Combined BIBF 1120 and RAD001 in Solid Tumors and to Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) of the Combination. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01349296	A1 Population
(28)	NCT01362361	TRICC-C: A Multicenter, Randomized, Phase II Trial: BIBF 1120 vs. Placebo in Patients Receiving Oxaliplatin Plus Fluorouracil and Leucovorin (mFOLFOX6) for Advanced, Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362361	A1 Population
(29)	NCT01380782	Phase II Trial of Triple Receptor Tyrosine Kinase Receptor Inhibitor BIBF 1120 in Recurrent High-Grade Gliomas.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01380782	
(30)	NCT01417156	A Phase II Open Label, Follow up Study to Investigate the Long Term Tolerability and Safety of Oral BIBF 1120 on Top of Pirfenidone in Japanese Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01417156	A1 Population
(31)	NCT01441297	A Phase II Study Of BIBF 1120 as Second-line Treatment for Patients With Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01441297	A1 Population
(32)	NCT01484080	Phase I/II Randomized Clinical Trial of Neoadjuvant Paclitaxel Versus BIBF 1120 Priming Followed by BIBF 1120 Plus Paclitaxel in Early HER-2 Negative Breast Cancer With Proteomic and Dynamic Imaging Correlates. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01484080	A1 Population
(33)	NCT01485874	A Phase I-II Clinical Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (Doxil®) in Combination With BIBF 1120 in Patients With Ovarian Cancer: Hoosier Oncology Group GYN10-149. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01485874	A1 Population
(34)	NCT01488344	A Single-arm, Open Label, Multi-center Phase I/II Trial to Assess the Safety and Efficacy of BIBF 1120 Added to Low-dose Cytarabine in Elderly Patients With AML Unfit for an Intensive Induction Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01488344	A1 Population
(35)	NCT01548924	Phase I/II Randomized Clinical Trial of Neoadjuvant Paclitaxel Versus Priming With BIBF 1120 BIBF 1120 Followed by Plus Paclitaxel in Breast Cancer With HER-2 Negative Correlative Proteomic Studies. and Dynamic Image. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01548924	A1 Population
(36)	NCT01583322	Randomized Double Blind Placebo-controlled Phase II Trial of Vargatef® (Nintedanib) in Addition to First Line Chemotherapy With Interval Debulking Surgery in Patients With Adenocarcinoma of the Ovary, the Fallopian Tube or Serous Adenocarcinoma of the Peritoneum. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01583322	A1 Population
(37)	NCT01594125	An Open Label, Dose Escalation Phase I Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Continuous Twice-daily Oral Treatment of Nintedanib in Japanese Patients With Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016.	A1 Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01594125	
(38)	NCT01610869	Phase II, Randomised, Placebo Controlled, Multicentre, Feasibility Study of Low Dose (Metronomic) Cyclophosphamide With and Without Nintedanib (BIBF 1120) in Advanced Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01610869	A1 Population
(39)	NCT01619085	An Open-label Extension Trial of the Long Term Safety of Oral BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01619085	A1 Population
(40)	NCT01658462	A Phase II Randomized Study of Docetaxel With or Without NINTEDANIB (BIBF-1120) in Patient Receiving a First or Second-line of Chemotherapy for HER Negative Metastatic or Locally Recurrent Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01658462	A1 Population
(41)	NCT01666600	A Phase I/II, Randomized, Open-label, Multi-centre Study of BIBF1120 + Reirradiation (R-RT) Versus Reirradiation in the Treatment of Patients With First or Second Progression of Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01666600	A1 Population
(42)	NCT01669798	Phase II Evaluation of BIBF 1120 in the Treatment of Bevacizumab-Resistant, Persistent, or Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01669798	A1 Population
(43)	NCT01679613	Relative Bioavailability of Nintedanib Given Alone and in Combination With Ketoconazole at Steady State in Healthy Male Volunteers (an Open-label, Randomised, Two-way Cross-over Clinical Phase I Study). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01679613	A1 Population
(44)	NCT01683682	An Open Label Phase I Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Carboplatin and Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01683682	A1 Population
(45)	NCT01684111	An Open Label Phase I Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non Small Lung Cell Cancer - Stage IV. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01684111	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(46)	NCT01695408	Investigating Significant Health Trends in IPF (INSIGHTS-IPF). Nationwide Prospective Registry. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01695408	A1 Population
(47)	NCT01770392	Relative Bioavailability of a Single Oral Dose of Nintedanib Given Alone and in Combination With Multiple Oral Doses of Rifampicin in Healthy Male Volunteers (an Open-label, Two-period, Fixed Sequence Phase I Trial). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01770392	A1 Population
(48)	NCT01788982	A Phase II Study Exploring the Safety and Efficacy of Nintedanib (BIBF1120) as Second Line Therapy for Patients With Either Differentiated or Medullary Thyroid Cancer Progressing After First Line Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01788982	A1 Population
(49)	NCT01890265	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of FG-3019 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01890265	A1 Population
(50)	NCT01907100	LUME-Meso: Double Blind, Randomised, Multicentre, Phase II/III Study of Nintedanib in Combination With Pemetrexed / Cisplatin Followed by Continuing Nintedanib Monotherapy Versus Placebo in Combination With Pemetrexed / Cisplatin Followed by Continuing Placebo Monotherapy for the Treatment of Patients With Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01907100	A1 Population
(51)	NCT01948141	FGFR1 Amplification as A Predictor of Efficacy in A Biomarker-Driven Phase II Study of BIBF 1120 in Advanced Squamous Cell Lung Cancer Patients Who Have Failed Up to Two Prior Chemotherapeutic Regimens. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01948141	A1 Population
(52)	NCT01951846	An Open Label Dose Escalation Study of BIBF 1120 Administered Orally for Four Weeks in Patients With Advanced Solid Tumours With Repeated Administration in Patients With Clinical Benefit. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01951846	A1 Population
(53)	NCT01979952	A Six Month Double Blind Randomized Placebo Controlled Trial Followed by Each Arm Being Converted to Oral Nintedanib 150 mg Twice Daily Comparing the Effect on High Resolution Computerized Tomography Quantitative Lung Fibrosis Score, Lung Function, Six Minute Walk Test Distance and St. George's Respiratory Questionnaire After Six Months of Treatment in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Continued Evaluations Over a Period of up to Eighteen	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Months. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01979952	
(54)	NCT02009579	BGOG-cx1/ENGOT-cx1: “Randomized Double-blind Phase II Study Comparing 3-weekly Carboplatin + Paclitaxel With or Without Concomitant and Maintenance Nintedanib (NINTEDANIB) in Advanced or Recurrent Cervical Carcinoma.”. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02009579	A1 Population
(54)	NCT02009579	BGOG-cx1/ENGOT-cx1: “Randomized Double-blind Phase II Study Comparing 3-weekly Carboplatin + Paclitaxel With or Without Concomitant and Maintenance Nintedanib (NINTEDANIB) in Advanced or Recurrent Cervical Carcinoma.”. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02009579	A1 Population
(55)	NCT02149108	A Double-blind, Randomised, Placebo Controlled Phase III Study of Nintedanib Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02149108	A1 Population
(56)	NCT02152059	A Phase II Study of BIBF1120 in Recurrent and Platinum-Sensitive Small Cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02152059	A1 Population
(57)	NCT02171156	Multi-center Open-label Expanded Access Program of Oral Nintedanib 150 mg Twice Daily in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02171156	A1 Population
(58)	NCT02182050	A Double-blind, Randomised Phase II Study to Determine Efficacy and Safety of Oral Treatment With BIBF 1120 ES 250 mg Twice Daily Versus 150 mg Twice Daily in Patients Suffering From Advanced Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182050	A1 Population
(59)	NCT02182063	An Open Label Randomized Phase II Study of Oral Treatment With BIBF 1120 250 mg Twice Daily Versus 150 mg Twice Daily in Patients Suffering From Hormone Refractory Prostate Cancer After Progression With Docetaxel Based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182063	A1 Population
(60)	NCT02182076	Safety and Pharmacokinetics/Bioavailability of a Single Dose of 150 mg BIBF 1120 Administered as Soft Gelatine Capsules With and Without Food to Healthy Male Volunteers in an Open, Randomised, Intra-individual Crossover Comparison Design. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182076	
(61)	NCT02182102	A Phase I Open Label Study of Continuous Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Pemetrexed in Previously Treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182102	A1 Population
(62)	NCT02182128	A Phase I Open-label Dose-escalation Study of Continuous Twice-daily Oral Treatment With BIBF 1120 in Japanese Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182128	A1 Population
(63)	NCT02182141	An Open Label Dose Escalation Study of BIBF 1120 Administered Orally for Four Weeks in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With Repeated Administration in Patients With Clinical Benefit. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182141	A1 Population
(64)	NCT02182154	Metabolism and Pharmacokinetics of [14C]-BIBF 1120 After Administration of Single Doses of 100 mg [14C]-BIBF 1120 Oral Solution in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182154	A1 Population
(64)	NCT02182154	Metabolism and Pharmacokinetics of [14C]-BIBF 1120 After Administration of Single Doses of 100 mg [14C]-BIBF 1120 Oral Solution in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182154	A1 Population
(65)	NCT02182193	Safety and Relative Bioavailability of a Single Dose of 150 mg BIBF 1120 Administered as Soft Gelatine Capsules Charge 1 Compared to BIBF 1120 Soft Gelatine Capsules Charge 2 Compared to BIBF 1120 Administered as Drinking Solution Following Oral Administration to Healthy Male Volunteers in an Open, Randomised, Intra-individual, Crossover Comparison Design. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182193	A1 Population
(66)	NCT02182206	A Phase I Open Label Dose Escalation Study of Continuous Once-daily or Twice Daily Oral Treatment With BIBF 1120 in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182206	A1 Population
(67)	NCT02182219	A Phase I Open Label Dose Escalation Study of Continuous (Except on the Days of Chemotherapy Infusion) Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Docetaxel and Prednisone in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182219	
(68)	NCT02182232	A Phase I Open Label Dose Escalation Study of Continuous Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Stage Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182232	A1 Population
(69)	NCT02182245	A Phase I Open Label Dose Escalation Study of Oral Treatment With BIBF 1120 in Combination With Standard Treatment of Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Gynaecological Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182245	A1 Population
(70)	NCT02182258	Safety and Tolerability of Single Rising Doses of 1 mg, 3 mg, 10 mg and 20 mg of BIBF 1120 as Intravenous Infusion (Single-blind, Placebocontrolled at Each Dose Group) and Absolute Bioavailability of 100 mg BIBF 1120 as Soft Gelatine Capsule (Intra-individual Comparison). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02182258	A1 Population
(71)	NCT02191865	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Nintedanib Single Oral Dose in Male and Female Patients With Different Degrees of Hepatic Impairment (Child-Pugh Classification A and B) as Compared With Nintedanib Administration to Male and Female Healthy Subjects (a Non-blinded, Parallel Group Study of Phase I). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02191865	A1 Population
(72)	NCT02225405	Phase I Study of Induction Cisplatin, Docetaxel, and Nintedanib for Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancers Amenable for Surgical Resection. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02225405	A1 Population
(73)	NCT02230982	Multi-center Open-label Expanded Access Program of Oral Nintedanib 150 mg Twice Daily in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02230982	A1 Population
(74)	NCT02231164	Multicentre, Randomised, Double-blind, Phase III Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Oral Nintedanib Plus Docetaxel Therapy Compared to Placebo Plus Docetaxel Therapy in Patients With Stage IIIB/IV or Recurrent, Adenocarcinoma Subtype Non-small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02231164	A1 Population
(75)	NCT02234596	Phase II Trial of Nintedanib in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02234596	
(76)	NCT02278978	A Phase II Trial of BIBF1120 in Patients With Advanced FGFR3 Mutated, FGFR3 Overexpressed, or FGFR3 Wild Type Urothelial Carcinoma of Urinary Bladder, Urethra, Ureter, and Renal Pelvis and Who Have Failed Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02278978	A1 Population
(77)	NCT02299141	A Pilot Study of Nintedanib in Molecularly Selected Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02299141	A1 Population
(78)	NCT02300298	An Open Label Phase I Safety run-in Trial of Oral Nintedanib Plus Docetaxel Therapy in Japanese Patients With Locally Advanced or Metastatic Adenocarcinoma Subtype Non-small Cell Lung Cancer After Failure of Platinum-based First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02300298	A1 Population
(79)	NCT02308553	Phase I/II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib/Vargatef in Combination With Paclitaxel Chemotherapy for Treatment of Patients With BRAF Wildtype Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02308553	A1 Population
(80)	NCT02389764	A Phase II Study of BIBF1120 (Nintedanib) for Patients With Metastatic HER2-Negative Inflammatory Breast Cancer (IBC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02389764	A1 Population
(80)	NCT02389764	A Phase II Study of BIBF1120 (Nintedanib) for Patients With Metastatic HER2-Negative Inflammatory Breast Cancer (IBC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02389764	A1 Population
(81)	NCT02392455	Vargatef in 2 nd -line Therapy of Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02392455	A1 Population
(82)	NCT02393755	A Phase I/II Study of Nintedanib and Capecitabine in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02393755	A1 Population
(83)	NCT02399215	Multicenter Phase 2 Study of Nintedanib for Patients With Advanced Carcinoid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02399215	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(84)	NCT02452463	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating Nintedanib Versus Placebo as Prophylaxis Against Radiation Pneumonitis in Patients With Unresectable NSCLC Undergoing Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02452463	A1 Population
(84)	NCT02452463	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating Nintedanib Versus Placebo as Prophylaxis Against Radiation Pneumonitis in Patients With Unresectable NSCLC Undergoing Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02452463	A1 Population
(85)	NCT02496585	Phase II Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nintedanib (BIBF 1120) + Prednisone Taper in Patients With Radiation Pneumonitis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02496585	A1 Population
(86)	NCT02531737	Multicenter Phase II Trial of Nintedanib (Vargatef®) Plus Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With no Squamous Non Small Cell Lung Cancer Refractory to First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02531737	A1 Population
(87)	NCT02551068	High Oxygen Delivery to Preserve Exercise Capacity in IPF Patients Treated With Nintedanib: The HOPE-IPF Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02551068	A1 Population
(88)	NCT02558387	Phase II Trial of BIBF1120 (Nintedanib) in Patients With Recurrent or Metastatic Salivary Gland Cancer of the Head and Neck : a Multicentre Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02558387	A1 Population
(89)	NCT02568449	A Phase II Trial of BIBF 1120 (Nintedanib) in Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02568449	A1 Population
(90)	NCT02572752	Bioequivalence of 1 Soft Gelatine Capsule Containing 200 mg Nintedanib Compared to 2 Soft Gelatine Capsules Containing 100 mg Nintedanib Following Oral Administration in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02572752	A1 Population
(91)	NCT02579603	A Twelve Week, Open-label, Randomised, Parallel-group Study Evaluating Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (PK) of Oral Nintedanib in Combination With Oral Pirfenidone, Compared to Treatment With Nintedanib Alone,	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02579603	
(92)	NCT02597933	A Double Blind, Randomised, Placebo-controlled Trial Evaluating Efficacy and Safety of Oral Nintedanib Treatment for at Least 52 Weeks in Patients With Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02597933	A1 Population
(93)	NCT02598193	An Exploratory Multicenter, Open-Label, Single Arm Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone (Esbriet®) in Combination With Nintedanib (Ofev®) in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02598193	A1 Population
(94)	NCT02606877	Investigation of Drug-drug Interaction Between Nintedanib and Pirfenidone in Patients With IPF (an Open Label, Multiple-dose, Two Group Study). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02606877	A1 Population
(95)	NCT02607722	The Special Drug Use-results Survey (All-Case Surveillance) of Ofev® Capsules in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in Japan. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02607722	A5 Studientyp
(96)	NCT02619162	Nintedanib Plus Letrozole in Postmenopausal Women With Breast Cancer: Clinical Trial Phase 0/1 Safety and Pharmacodynamics. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02619162	A1 Population
(97)	NCT02665143	A Phase I-II Randomized Trial of a Combination of Nintedanib/Placebo in Combination With Induction Chemotherapy for Patients With Refractory or First Relapse Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02665143	A1 Population
(98)	NCT02667704	Influence of Bosentan on the Pharmacokinetics of Nintedanib in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02667704	A1 Population
(99)	NCT02668393	An Open Label Phase I of Oral Nintedanib Plus Weekly Docetaxel Therapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Lung Adenocarcinoma After Failure of Platinum - Based First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02668393	A1 Population
(100)	NCT02671422	A Non-interventional Biomarker Study in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) of Adenocarcinoma	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Tumour Histology Eligible for Treatment With Vargatef® According to the Approved Label. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02671422	
(101)	NCT02730416	ENGOT-EN1/FANDANGO: A Randomized Phase II Trial of First-line Combination Chemotherapy With Nintedanib / Placebo for Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02730416	A1 Population
(101)	NCT02730416	ENGOT-EN1/FANDANGO: A Randomized Phase II Trial of First-line Combination Chemotherapy With Nintedanib / Placebo for Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02730416	A1 Population
(102)	NCT02751385	A Phase I Trial to Investigate the Effect of Nintedanib on the Pharmacokinetics of a Combination of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02751385	A1 Population
(103)	NCT02780700	LUME-Colon 2: An Open-label Randomized Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Nintedanib Alone or in Combination With Capecitabine for Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02780700	A1 Population
(104)	NCT02788474	A 12-week, Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Followed by a Single Active Arm Phase of 40 Weeks Evaluating the Effect of Oral Nintedanib 150 mg Twice Daily on Change in Biomarkers of Extracellular Matrix (ECM) Turnover in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Limited Forced Vital Capacity (FVC) Impairment. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02788474	A1 Population
(105)	NCT02802345	INSTAGE: A 24-week, Double-blind, Randomized, Parallel-group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Nintedanib Co-administered With Oral Sildenafil, Compared to Treatment With Nintedanib Alone, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Advanced Lung Function Impairment. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02802345	A1 Population
(106)	NCT02808247	A Phase II Multicenter Study Comparing the Efficacy of the Oral Angiogenesis Inhibitor Nintedanib With the Intravenous Cytotoxic Compound Ifosfamide for Treatment of Patients With Advanced Metastatic Soft Tissue Sarcoma After Failure of Systemic Non-oxazaphosphorine-based First Line Chemotherapy for Inoperable Disease "ANITA".	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02808247	
(107)	NCT02835833	Phase I Dose Escalation Study of Nintedanib Plus Bevacizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02835833	A1 Population
(108)	NCT02856425	Phase Ib Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02856425	A1 Population
(109)	NCT02856867	Nintedanib Plus mFOLFOX6 for Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Adenocarcinoma (MEGAN): A Randomized, Placebo-controlled, Triple-blind Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02856867	A1 Population
(110)	NCT02863055	Nintedanib as Maintenance Treatment of Pleural Malignant Mesothelioma (NEMO): a Randomized Double Blinded Phase II Study of the EORTC Lung Cancer Group. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02863055	A1 Population
(111)	NCT02866370	A Randomised Phase II Study Of Nintedanib (BIBF1120) Compared To Chemotherapy in Patients With Recurrent Clear Cell Carcinoma Of The Ovary Or Endometrium. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02866370	A1 Population
(112)	NCT02902484	A Phase 1b and Pharmacodynamic Study of Nintedanib Monotherapy for Advanced Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02902484	A1 Population
(113)	NCT02999178	A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib Over 52 Weeks in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02999178	A1 Population
(114)	NCT03017885	An Active Surveillance to Monitor the Real World Safety in Indian Patients Prescribed Nintedanib for the Treatment of Locally Advanced, Metastatic or Locally Recurrent Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) of Adenocarcinoma Tumor Histology After First Line Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03017885	A1 Population
(115)	NCT03047031	An Active Surveillance to Monitor the Real World Safety in Indian Patients Prescribed Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2024.	A1 Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03047031	
(116)	NCT03062943	A Pilot Study of Nintedanib for LymphAngioleioMyomatosis (LAM). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03062943	A1 Population
(117)	NCT03104322	A Randomised, Crossover Study of Self-monitoring of Symptoms and Spirometry Via the patientMpower Platform in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03104322	A1 Population
(118)	NCT03242759	Non-Interventional Study (NIS) Collecting Experiences For IPF in Taiwan. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03242759	A1 Population
(119)	NCT03281200	A Multicentre, Retrospective Chart Review Study to Describe the Clinical Profile of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Patients Treated With Nintedanib (OFEV®) in Real-world Practice in Spain. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03281200	A1 Population
(120)	NCT03283007	A Multi-center, Randomised, Double-blind Trial of Nintedanib in Lung Transplant (LTx) Recipients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) Grade 0p-1-2. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03283007	A1 Population
(121)	NCT03287414	A Subject-, Investigator-, and Sponsor-blinded, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Investigate Efficacy, Safety, and Tolerability of VAY736 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03287414	A1 Population
(122)	NCT03287947	LCI-GI-APX-NIN-001: Nintedanib in Metastatic Appendiceal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03287947	A1 Population
(123)	NCT03292250	Public-interest Multicenter Umbrella Trial Based on Genetic Analysis in Korean Head and Neck Cancer and Esophageal Cancer Patient - Part 1 (HNSCC)]. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03292250	A1 Population
(124)	NCT03313180	An Open-label Extension Trial of the Long Term Safety of Nintedanib in Patients With ‘Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease’ (SSc-ILD). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03313180	A1 Population
(125)	NCT03361319	A Phase I Trial of Combination Nab-Paclitaxel and Nintedanib or Nab-paclitaxel and Placebo in Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03361319	
(126)	NCT03363815	A Phase 1, Four-part, Fixed-sequence, Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of CC-90001 on the Pharmacokinetics of Omeprazole, Midazolam, Warfarin, Rosuvastatin, Metformin, Digoxin, and Nintedanib in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03363815	A1 Population
(127)	NCT03377023	Phase I/II Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Nintedanib in Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03377023	A1 Population
(128)	NCT03502902	A Phase I, Double-blind, Placebo-controlled, Single Oral Dose, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study, Incorporating an Evaluation of the Effect of Food on the Pharmacokinetics of HEC68498 in Healthy Male and Female Subjects. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03502902	A1 Population
(129)	NCT03513484	Phase Ib, Open Label, Combination Study of Nintedanib With 5-Azacytidine in Acute Myeloid Leukemia Characterized by HOX Gene Overexpression, That Are Not Candidates of Intensive Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03513484	A1 Population
(130)	NCT03562416	Nintedanib Plus Usual Transplant Care Compared to Usual Transplant Care Alone After Single Lung Transplantation in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Pilot Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03562416	A1 Population
(131)	NCT03675581	A Phase I Trial to Investigate the Effect of Nintedanib on the Pharmacokinetics of a Combination of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in Female Patients With Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03675581	A1 Population
(132)	NCT03710824	Investigating Trends in Quality of Life in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Under Treatment With Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03710824	A1 Population
(133)	NCT03711162	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Doses of GLPG1690 in Addition to Local Standard of Care for Minimum 52 Weeks in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03711162	
(134)	NCT03717012	Study of Pulmonary Rehabilitation In Nintedanib Treated Patients With IPF: Improvements in Activity, Exercise Endurance Time, and QoL. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03717012	A1 Population
(135)	NCT03725852	A Phase II Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 26-week Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of GLPG1205 in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03725852	A1 Population
(136)	NCT03733444	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multi-center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Doses of GLPG1690 in Addition to Local Standard of Care for Minimum 52 Weeks in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03733444	A1 Population
(137)	NCT03805477	Nintedanib in Patients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)- a Multicentre Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03805477	A1 Population
(138)	NCT03820726	An Open-label Extension Trial of the Long Term Safety of Nintedanib in Patients With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03820726	A1 Population
(139)	NCT03843892	Expanded Access Use of OFEV (Nintedanib) in Non-IPF Interstitial Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03843892	A5 Studientyp
(140)	NCT03939520	Pragmatic Management of Progressive Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Randomized Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03939520	A1 Population
(141)	NCT03954782	Efficacy of Nintedanib Per os as a Treatment for Epistaxis in HHT Disease. A National, Randomized, Multicentre Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03954782	A1 Population
(142)	NCT03958071	Characteristics of IPF Patients Initiating Nintedanib, Pirfenidone or no Antifibrotic Treatment in the US. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03958071	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(143)	NCT04046614	Feasibility and Safety of Nintedanib in Combination With Nivolumab in Pretreated Patients With Advanced or Metastatic NSCLC of Adenocarcinoma Histology - An AIO Phase Ib Trial. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04046614	A1 Population
(144)	NCT04161014	The Nintedanib in Progressive Pneumoconiosis Study (NiPPS): a Collaborative NSW Treatment Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04161014	A1 Population
(145)	NCT04316780	Impact of Pre-transplant Anti-fibrotic Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Upon Lung Transplant Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04316780	A1 Population
(146)	NCT04324372	An Open Label Multicentric Phase 1 Study of HEC68498 in Patients With Advanced Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04324372	A1 Population
(147)	NCT04325217	Post-marketing Surveillance on Long Term Use of Ofev Capsules in Systemic Scleroderma Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) in Japan. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04325217	A5 Studientyp
(148)	NCT04338802	Efficacy and Safety of Nintedanib Ethanesulfonate Soft Capsule in the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Patients With Moderate to Severe COVID-9(COVID 19) : a Single-center, Randomized, Placebo-controlled Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04338802	A1 Population
(149)	NCT04419506	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Study in IPF Patients Over 12 Weeks Evaluating Efficacy, Safety and Tolerability of BI 1015550 Taken Orally. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04419506	A1 Population
(150)	NCT04525547	A Regulatory Required Non-interventional Study to Monitor the Safety and Effectiveness of Ofev(Nintedanib 150mg/100mg BID) in Korean Patients. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04525547	A5 Studientyp
(151)	NCT04541680	“Nintedanib for the Treatment of SARS-Cov-2 Induced Pulmonary Fibrosis”. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04541680	A1 Population
(152)	NCT04559581	Post-marketing Surveillance of Ofev Capsules in Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases With a Progressive	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Phenotype in Japan. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04559581	
(153)	NCT04614441	Non-Interventional Collecting Evidences For ILD in Taiwan: Optimized Novel Therapy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04614441	A1 Population
(154)	NCT04619680	Early Nintedanib Deployment in COVID-19 Interstitial Lung Disease. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04619680	A1 Population
(155)	NCT04702893	Prospective Observational Investigation of Possible Correlations Between Change in FVC and Change in Cough or Dyspnea Scores Using the Living With Pulmonary Fibrosis Questionnaire (L-PF) Between Baseline and After Approximately 52 Weeks of Nintedanib Treatment in Patients Suffering From Chronic Fibrosing ILD With a Progressive Phenotype. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04702893	A1 Population
(156)	NCT04739150	Medical Need Program With Ofev® (Nintedanib) for the Treatment of Adult Patients With Non-IPF (Idiopathic Pulmonary Fibrosis) Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases (ILDs) With a Progressive Phenotype (PF-ILD's). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739150	A1 Population
(157)	NCT04856111	A Study of the Efficacy and Safety of Pirfenidone vs. Nintedanib in the Treatment of Fibrotic Lung Disease After Coronavirus Disease-19 Pneumonia. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04856111	A1 Population
(158)	NCT04888715	An Open Label, 2-part, One-sequence, 3-period Study to Evaluate Drug-drug Interactions Between “DWN12088” and “Pirfenidone” or “Nintedanib” in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04888715	A1 Population
(159)	NCT04938453	Relative Bioavailability of 100 mg Nintedanib (Ofev®) Given as Four Capsules of 25 mg Compared to One Capsule of 100 mg Following Oral Administration in Healthy Male Subjects (an Open-label, Randomised, Single-dose, Two-period, Two-sequence Crossover Study). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938453	A1 Population
(160)	NCT04939467	A Phase 1, Open-Label, Non-Randomized, Fixed Sequence Study to Evaluate the Steady-state Pharmacokinetics of BLD-0409, Nintedanib and Pirfenidone When Administered Concurrently in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2022.	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04939467	
(161)	NCT04971746	An Open-label, Fixed-sequence Drug-drug Interaction Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of GLPG4716 on the Pharmacokinetics of Nintedanib and Pirfenidone. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971746	A1 Population
(162)	NCT04976036	Phase II Monocentric Randomized Study on Efficacy of Nintedanib for Treatment of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04976036	A1 Population
(163)	NCT05022784	Real-World Medication Adherence Trajectories to Nintedanib Among Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05022784	A1 Population
(164)	NCT05065190	A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib Over 52 Weeks in Chinese Patients With Chronic Fibrosing ILDs With a Progressive Phenotype. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05065190	A1 Population
(165)	NCT05067517	A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib Over 52 Weeks in Patients With Progressive Fibrosing Coal Mine Dust-Induced Interstitial Lung Disease (PF-CMD-ILD). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05067517	A1 Population
(166)	NCT05151640	Prospective Observational Investigation of Possible Correlations Between Change in FVC and Change in Cough or Dyspnea Scores Using the Living With Pulmonary Fibrosis Questionnaire (L-PF) Between Baseline and After Approximately 52 Weeks of Nintedanib Treatment in Patients Suffering From Chronic Fibrosing ILD With a Progressive Phenotype. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05151640	A1 Population
(167)	NCT05195918	Dose Ranging Study of Oral Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) Given Daily for 12 Weeks to Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Evaluating Safety, PK Interactions With Standard of Care Drugs, and Biomarkers of Drug Effect. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05195918	A1 Population
(168)	NCT05262751	A Phase I Study for Formulation Selection and Subsequent Optimization of Two Different Oral Formulations of Nintedanib in Healthy Male Subjects (Open-label,	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Randomised, Single-dose Study in Three Parts). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05262751	
(169)	NCT05285982	An Open-label Trial of the Long-term Safety and Tolerability of Nintedanib Per os, on Top of Standard of Care, Over at Least 3 Years, in Children and Adolescents With Clinically Significant Fibrosing Interstitial Lung Disease (InPedILD®-ON). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05285982	A5 Studientyp
(170)	NCT05335278	Tolerability and Safety of Nintedanib in Myositis Associated Interstitial Lung Disease: a Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05335278	A1 Population
(171)	NCT05373914	RESPIRARE - A Phase 2, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Cudatexestat (BLD-0409) Assessed Across Three Dose Ranges With or Without Standard of Care (Nintedanib or Pirfenidone) in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05373914	A1 Population
(172)	NCT05383131	A Single Center, Open Label Study to Evaluate Drug-drug Interactions Between HEC585 and Pirfenidone or Nintedanib in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05383131	A1 Population
(173)	NCT05483907	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 24-Week Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of BBT-877, As Mono- or Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05483907	A1 Population
(174)	NCT05497284	A Participant- and Investigator-blinded, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Platform Study to Investigate Efficacy, Safety, and Tolerability of Various Single Treatments in Participants With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05497284	A1 Population
(175)	NCT05503030	A Prospective, Observational Study on the Correlations Between Change in Lung Function and Change in Cough and Dyspnoea in Patients With Connective Tissue Disease-associated Progressive Fibrosing INTERstitial luNg diseaSE (CTD Associated PF-ILD) Treated With Nintedanib. The „INTENSE“ Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05503030	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(176)	NCT05624281	Expanded Access Program of OFEV® (Nintedanib) in Children and Adolescents (6- to 17-year-old) With Clinically Significant Fibrosing Interstitial Lung Disease (ILD). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05624281	A5 Studientyp
(177)	NCT05635071	Prospective Clinical Study of Nintedanib to Inhibit Endometrial Fibrosis to Prevent Recurrence of Uterine Adhesions. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05635071	A1 Population
(178)	NCT05644600	An Open Label, Randomised Study in Healthy Participants to Investigate the Effect of AZD5055 on the Pharmacokinetics of Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05644600	A1 Population
(179)	NCT05674994	Glucocorticoids Versus Placebo for the Treatment of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05674994	A2 Intervention
(180)	NCT05676112	Safety of Nintedanib in Real World in China: a Non-interventional Study Based on Idiopathic Pulmonary (Interstitial) Fibrosis Registry China Study (PORTRAY) Data. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05676112	A5 Studientyp
(181)	NCT05755308	Faecal Microbiota Transplantation to Ameliorate Nintedanib-induced Diarrhea in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05755308	A1 Population
(182)	NCT05779007	Assessment of the Dose Reduction and Discontinuation Associated With Anti-Fibrotic Medications in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05779007	A1 Population
(183)	NCT05799755	Nintedanib Plus Standard of Care Immunosuppression Versus Standard of Care Immunosuppression Alone in Patients With Progressive Fibrotic Myositis Associated - Interstitial Lung Disease: A Randomized, Double-Blind, Exploratory Trial. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05799755	A1 Population
(184)	NCT05817240	A Phase 1, Single-Center, Fixed Sequence, Drug-Drug Interaction Study of ENV-101 (Taladegib) on Nintedanib Pharmacokinetics in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05817240	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(185)	NCT05828953	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Anlotinib Capsules for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)/Progressive Fibrosis-interstitial Lung Disease (PF-ILDs). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05828953	A2 Intervention
(186)	NCT05830799	A Single-centre, Open-label, Fixed-sequence Trial to Evaluate the Impact of C21 on the Exposure of CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 and P-gp Substrates in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05830799	A1 Population
(187)	NCT05870956	Economic Burden Associated With Nintedanib Non-adherence Among Medicare Beneficiaries With IPF. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05870956	A1 Population
(188)	NCT06070610	The Effect of Multiple Oral Doses of BI 1015550 on the Pharmacokinetics of Nintedanib and Pirfenidone Administered Single Dose to Healthy Male Subjects (Open-label, Two-period, Fixed-sequence Crossover Trial). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06070610	A1 Population
(189)	NCT06071013	A Phase I/Phase II Study of Nintedanib Plus EGFR TKI In EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06071013	A1 Population
(190)	NCT06200714	Observational, Multicentre, Prospective, Real-world Post-authorization Safety Study Describing the Achievement of Nintedanib-associated Diarrhoea Control After 12 Weeks of Follow-up in Patients With Idiopathic pulmonary Fibrosis (IPF) and Progressive Pulmonary Fibrosis (Other Than IPF) in Spain: the DIALFIB Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06200714	A1 Population
(191)	NCT06297096	Multicentre Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of the Combination of Nintedanib+Tocilizumab Compared to Standard Treatment in Patients With Systemic Sclerosis and Interstitial Lung Disease. Analysis With Theranostic Approach. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06297096	A2 Intervention
(192)	NCT06479603	A Randomised Controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Nintedanib in Fibrotic Sarcoidosis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06479603	A1 Population
(193)	NCT06482190	A Phase 1, Randomized, Double Blinded, Placebo Controlled, First-in Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single Ascending Doses and Multiple	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Ascending Doses of RSN0402 in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06482190	
(194)	NCT06485635	Real-life-Persistence to Antifibrotic Treatments. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06485635	A5 Studientyp
(195)	NCT06532942	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Nintedanib Inhalation Powder (MNKD-201) in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532942	A1 Population
(196)	NCT06568458	A Phase 1, 3-Part, Open-label Study to Assess the Pharmacokinetic Interaction Between BMS-986278 and Nintedanib, the Relative Bioavailability of BMS-986278 Tablet Formulations, and the Food Effect on the Pharmacokinetics of BMS-986278 When Orally Administered as a Phase 3 Tablet Formulation in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06568458	A1 Population
(197)	NCT06570317	Prospective, Multicentre Phase II Clinical Study of Nintedanib for the Prevention of Radiation Pneumonia in Unresectable NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06570317	A1 Population
(198)	NCT06625489	A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GSK3915393 Administered as a Single Dose to Healthy Participants of Chinese, Japanese and European Ancestry, and to Assess the Effects of GSK3915393, on the Pharmacokinetics of Nintedanib. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06625489	A1 Population
(199)	NCT06643091	Nintedanib Treatment in Unicentric Castleman Disease. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06643091	A1 Population
(200)	NCT06650774	Comparison of the Effects of Nintedanib and Pirfenidone on Pulmonary Function Test Parameters and Radiological Findings in Patients With Pulmonary Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06650774	A1 Population
EU-CTR			
(1)	2015-000392-28	A double blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating efficacy and safety of oral nintedanib treatment for	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		at least 52 weeks in patients with Systemic Sclerosis associated Interstitial Lu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000392-28	
(2)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001086-41	A1 Population
(3)	2013-002109-73	A Randomised Phase II Study of Nintedanib (BIBF1120) Compared to Chemotherapy in Patients with Recurrent Clear Cell Carcinoma of the Ovary or Endometrium. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002109-73	A1 Population
(4)	2012-004076-19	ENGOT-cx1/BGOG-cx1: “Randomized double-blind Phase II study comparing 3-weekly carboplatin (AUC 5) + paclitaxel 175 mg/m ² with or without concomitant and maintenance nintedanib (NINTEDANIB) in adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004076-19	A1 Population
(5)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000640-42	A1 Population
(6)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004295-19	A1 Population
(7)	2016-003403-66	An open-label extension trial to assess the long term safety of nintedanib in patients with ‘Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease’ (SSc-ILD). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003403-66	A1 Population
(8)	2015-003360-37	A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nintedanib over 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003360-37	
(9)	2011-000921-61	A phase I/II, randomized, open-label, multi-centre study of BIBF1120 + reirradiation (R-RT) versus reirradiation in the treatment of patients with first or second progression of glioblastoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000921-61	A1 Population
(10)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013788-21	A1 Population
(11)	2016-000521-38	Nintedanib as maintenance treatment of malignant pleural mesothelioma (NEMO): a double-blind randomized phase II study of the EORTC Lung Cancer Group. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000521-38	A1 Population
(12)	2009-009516-44	A randomised, open label, parallel group Phase II study comparing the efficacy and tolerability of BIBF 1120 versus sunitinib in previously untreated patients with Renal Cell Cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009516-44	A1 Population
(13)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004458-34	A1 Population
(14)	2020-005554-23	An open-label trial of the long-term safety and tolerability of nintedanib per os, on top of standard of care, over at least 2 years, in children and adolescents with clinically significant fibrosi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005554-23	A5 Studientyp
(15)	2010-019707-32	LUME-Lung 3. A Phase I/II study of continuous oral treatment with BIBF 1120 added to standard gemcitabine/cisplatin therapy in first line NSCLC patients with squamous cell histology.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019707-32	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(16)	2020-002114-40	Nintedanib for the treatment of SARS-Cov-2 induced pulmonary fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002114-40	A1 Population
(17)	2015-003280-11	AN EXPLORATORY MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM STUDY OF THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PIRFENIDONE (ESBRIET®) IN COMBINATION WITH NINTEDANIB (OFEV®) IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003280-11	A1 Population
(18)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005016-42	A1 Population
(19)	2018-000525-32	An open-label extension trial of the long term safety of nintedanib in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000525-32	A1 Population
(20)	2015-002619-14	INSTAGE™: A 24-week, double-blind, randomized, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of oral nintedanib coadministered with oral sildenafil, compared to treatment with ninteda [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002619-14	A1 Population
(21)	2014-003891-22	Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line CTX: angiogenic biomarker identification, phase II trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003891-22	A1 Population
(22)	2012-002214-38	A PHASE II RANDOMIZED STUDY OF DOCETAXEL WITH OR WITHOUT NINTEDANIB (BIBF-1120) IN PATIENT RECEIVING A SECOND-LINE OF CHEMOTHERAPY FOR HER NEGATIVE, METASTATIC OR LOCALLY RECURRENT BREAST CANCER. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002214-38	A1 Population
(23)	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	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		daily on change [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003148-38	
(24)	2016-000193-38	ENGOT-EN1/FANDANGO: A randomized phase II trial of first-line combination chemotherapy with nintedanib / placebo for patients with advanced or recurrent endometrial cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000193-38	A1 Population
(25)	2011-002766-21	An open-label extension trial of the long term safety of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002766-21	A1 Population
(26)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005201-48	A1 Population
(27)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004803-36	A1 Population
(28)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002093-12	A1 Population
(29)	2016-000109-35	A PHASE I/II TRIAL OF COMBINATION NAB-PACLITAXEL AND NINTEDANIB OR NAB-PACLITAXEL AND PLACEBO IN RELAPSED NSCLC ADENOCARCINOMA. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000109-35	A1 Population
(30)	2011-005814-12	Phase II, randomised, placebo controlled, multicentre, feasibility study of low dose (metronomic) cyclophosphamide with or without nintedanib (BIBF 1120) in advanced ovarian cancer (METRO-BIBF). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005814-12	
(31)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001649-34	A1 Population
(32)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000095-42	A1 Population
(33)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004324-11	A1 Population
(34)	2010-021407-24	Phase II study of BIBF 1120 in recurrent Glioblastoma multiforme. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021407-24	A1 Population
(35)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006831-10	A1 Population
(36)	2019-002593-31	Efficacy of Nintedanib per os as a treatment for epistaxis in HHT disease A national, randomized, multicenter phase II study EPICURE. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002593-31	A1 Population
(37)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024252-29	A1 Population
(38)	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	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Idiopathic Pul [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024251-87	
(39)	2012-004895-21	Phase II randomised placebo controlled NEOadjuvant chemotherapy study of Nintedanib with Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced muscle invasive BLADder cancEr. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004895-21	A1 Population
(40)	2009-011925-14	A multicenter, open label, phase I / II study to evaluate safety, pharmacokinetics and efficacy of BIBF 1120 in comparison with oral sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma patients.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011925-14	A1 Population
(41)	2018-001747-31	A Multi-center, Randomised, Double-blind Trial of Nintedanib in Lung Tranplant (LTx) recipients with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) grade 1-2. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001747-31	A1 Population
(42)	2015-004919-20	A pilot study of nintedanib for lymphangioliomyomatosis (LAM). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004919-20	A1 Population
(43)	2005-005249-21	A multi-centre 3-arm randomized phase II trial of BIBF 1120 versus BIBW 2992 versus sequential administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in patients with hormone-resistant prostate cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005249-21	A1 Population
(44)	2005-002427-14	A Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of Continuous Maintenance Treatment with BIBF 1120 Following Chemotherapy in Patients with Relapsed Ovarian Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002427-14	A1 Population
(45)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023050-37	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(46)	2008-005364-14	A phase I-II study of BIBF 1120 and Folfox compared to Bevacizumab and Folfox in first line metastatic colorectal cancer patients.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005364-14	A1 Population
(47)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004528-35	A1 Population
(48)	2019-004326-19	Pragmatic management of progressive disease in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004326-19	A1 Population
(49)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006288-23	A1 Population
(50)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002072-10	A1 Population
(51)	2015-000475-27	Multicenter phase II trial of Nintedanib plus docetaxel in second line of treatment in patients with no squamous non small cell lung cancer refractory to first line chemotherapy (REFRACT study). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000475-27	A1 Population
(52)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002875-42	A1 Population
(53)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000317-35	
(54)	2021-001555-14	Assessment of the effect of Wharton's jelly mesenchymal stem cell preparation (WJMSCs) in the treatment of fibrotic interstitial lung diseases. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001555-14	A1 Population
(55)	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	A1 Population
(56)	2014-004782-24	A Phase 2 Trial to Evaluate the Efficacy of PRM-151 in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004782-24	A1 Population
(57)	2022-001134-11	A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001134-11	A1 Population
(58)	2017-004302-18	A Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, 26-week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of GLPG1205 in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004302-18	A1 Population
(59)	2019-004167-45	A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study in IPF patients over 12 weeks evaluating efficacy, safety and tolerability of BI 1015550 taken orally.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004167-45	A1 Population
(60)	2022-001091-34	A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001091-34	A1 Population
(61)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000877-19	
(62)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001405-87	A1 Population
(63)	2022-000498-15	A Multi-Cohort, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2a Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of Ascending Doses of RXC007 in Patients with Idiopathic [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000498-15	A1 Population
(64)	2020-000791-38	A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PRM-151 IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000791-38	A1 Population
(65)	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001406-29	A1 Population
(66)	2020-005103-39	Access to Pirfenidone Solution for Inhalation (AP01) for Treatment of Progressive, Fibrosing Interstitial Lung Diseases, including Idiopathic Pulmonary Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005103-39	A1 Population
(67)	2018-002664-73	GALACTIC-1- A randomized, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled Phase 2b study in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) investigating the efficacy and safety of GB0139 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002664-73	A1 Population
(68)	2021-005881-17	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multinational, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Inhaled Treprostinil in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (TETON-2). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005881-17	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(69)	2021-006278-22	A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO CONTROLLED, TWO PERIOD CROSS-OVER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ORVEPITANT IN CHRONIC COUGH IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006278-22	A1 Population
(70)	2017-003158-18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00011 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003158-18	A1 Population
(71)	2020-000697-22	Zephyrus II: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Pamrevlumab in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF).. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000697-22	A1 Population
(72)	2021-005206-10	A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PRA023 in Subjects with Systemic Sclerosis Associated with Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005206-10	A1 Population
(73)	2019-002709-23	A randomized, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled Phase 2a evaluation of the safety, tolerability and pharmacokinetics of PLN-74809 in participants with idiopathic pulmonary fibrosis (IP [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002709-23	A1 Population
(74)	2014-004058-32	The Efficacy and Mechanism Evaluation of Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis with the Addition of Co-trimoxazole (EME-TIPAC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004058-32	A1 Population
(75)	2022-003584-18	Tezepelumab (Anti-TSLP-mab) in progressive pulmonary fibrosis interstitial lung disease with evidence of eosinophilia. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003584-18	A1 Population
(76)	2021-005066-17	A participant- and investigator-blinded, randomized, placebo-controlled, multicenter, platform study to investigate efficacy, safety, and tolerability of various single treatments in participants w [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter:	A1 Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005066-17	
(77)	2019-003992-21	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Study of the Efficacy and the Safety and Tolerability of BMS-986278 in Participants with Pulmonary Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003992-21	A1 Population
(78)	2021-006820-41	A Randomized Double-blind, Four-Arm Active and Placebo-controlled Dose-Finding Trial to Evaluate the Efficacy, Tolerability, Safety and Dose Response of LYT-100 in Patients with Idiopathic Pulmonar [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006820-41	A1 Population
(79)	2021-001253-32	A Phase 2b Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Repeat-dose, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of HZN-825 in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001253-32	A1 Population
(80)	2013-000517-20	A Phase 2, Open-Label Study of Rucaparib in Patients with Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000517-20	A1 Population
(81)	2011-004250-26	A Phase I/II, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic, and Preliminary Efficacy Study of Oral Rucaparib in Patients with gBRCA Mutation Ovarian Cancer, or Other Solid Tumor. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 02.12.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004250-26	A1 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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 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 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie InPedILD®

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Dosierung und Sicherheit von Nintedanib per os zusätzlich zur Standardbehandlung über 24 Wochen, gefolgt von einer Open-Label-Behandlung mit Nintedanib von unterschiedlicher Dauer, bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 17 Jahre) mit klinisch signifikanter fibrosierender interstitieller Lungenerkrankung. Es soll herausgefunden werden, wie Nintedanib im Körper aufgenommen wird und wie gut es bei Kindern und Jugendlichen mit ILD vertragen wird. Die Hauptziele der Studie waren die Bewertung der Dosierung und der Sicherheit von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen mit fibrosierender ILD.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	InPedILD® ist eine doppelblind, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Nintedanib-Arm:Placebo-Arm).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (19. Juni 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Entblindung von ausgewählten Mitarbeitern des Sponsors, die an der PK-Analyse beteiligt waren, wurde auf Grundlage der Empfehlung der FDA festgelegt und angehalten eine PK-Zwischenbewertung zu Woche 2 nach Dosisaufnahme durchzuführen, um sicherzustellen, dass das gewichtsbasierte Dosisschema von Nintedanib bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit dem von erwachsenen Patientinnen und Patienten vergleichbar ist. Auf Grundlage der FDA Empfehlung wurde die gleichzeitige Anwendung von potenten P-Gp und CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren eingeschränkt. Das Ausschlusskriterium Nr. 13 wurde dahingehend geändert, dass Patienten mit einer dokumentierten Allergie gegen Soja ausgeschlossen werden, um eine Angleichung an die in der Prüfarztbroschüre angegebenen Kontraindikationen zu erreichen. <p>Amendment 2 (14. Juni 2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Zeitfenster der Follow-up-Visite wurde von sieben auf drei Tage verkürzt, um die Auswirkungen einer verspäteten Follow-up-Visite zu minimieren. Die PK-Probenahme wurde nur unter äußerten Umständen wiederholt, wenn Blutproben nicht zum benötigten Zeitpunkt genommen wurden, falsche Medikation am Tag vor der PK-Probenahme oder zum Tag der Probenahme oder eine PK-Probe verloren ging. Labortests mit klinisch relevanten Änderungen zu EoT wurden nur bei Patienten wiederholt, die nicht in die Open-Label Extensionsstudie 1199-0378 eintraten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Auf Grundlage von präklinischen Tierstudien wurden zusätzliche Informationen über gemeldete Nebenwirkungen speziell für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe hinzugefügt. • Pathologische Veränderungen im Knochen und Wachstumsverzögerung der Zähne, bestimmt durch bildgebende Verfahren, wurden zur Liste der AESI hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Patienten mussten die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren bei Visite 2 2. Unterschriebenes und datiertes schriftliches Einverständnis nach Aufklärung und ggf. Zustimmung gemäß ICH-GCP und örtlicher Gesetzgebung vor der Aufnahme in die Studie 3. Männliche oder weibliche Patienten. WOCBP mussten bestätigen, dass sexuelle Enthaltbarkeit zur gängigen Praxis gehört und bis drei Monate nach der letzten Medikamenteneinnahme fortgesetzt wird, oder sie mussten bereit und in der Lage sein, eine hochwirksame Verhütungsmethode gemäß ICH M3 (R2) mit einer niedrigen Versagensrate von weniger als 1% pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung in Kombination mit einer Barrieremethode anzuwenden, und zwar ab 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung, während der Behandlung und bis drei Monate nach der letzten Medikamenteneinnahme. (Eine Frau galt ab der Menarche bis zum Eintritt in die Postmenopause als gebärfähig [d. h. fruchtbar], es sei denn, sie ist dauerhaft steril. Als postmenopausal wurde das Ausbleiben der Menstruation über einen Zeitraum von 12 Monaten definiert, ohne dass eine andere medizinische Ursache vorlag. Sexuelle Abstinenz wurde definiert als Enthaltbarkeit von allen sexuellen Handlungen, die zu einer Schwangerschaft führen können. Zu den dauerhaften Sterilisationsmethoden gehörten die Hysterektomie, die bilaterale Salpingektomie und die bilaterale Oophorektomie. Die Eileiterunterbindung wurde nicht als Methode der dauerhaften Sterilisation betrachtet. 4. Patienten mit Anzeichen einer fibrosierendenILD auf dem HRCT innerhalb von 12 Monaten nach Visite 1, wie vom Prüfarzt beurteilt und durch eine zentrale Überprüfung bestätigt 5. Patienten mit einer FVC in % vom Sollwert $\geq 25\%$ bei Visite 2 (<i>Hinweis:</i> Die vorhergesagten Normalwerte wurden gemäß der GLI berechnet) 6. Patienten mit klinisch signifikanter Erkrankung bei Visite 2, wie vom Prüfarzt anhand eines der folgenden Kriterien beurteilt: <ul style="list-style-type: none"> - FAN Score ≥ 3, oder - Dokumentierte Hinweise auf eine klinische Progression im Laufe der Zeit, basierend auf entweder <ul style="list-style-type: none"> o einem relativen Rückgang der FVC in % vom Sollwert um 5-10%, begleitet von einer Verschlechterung der Symptome, oder o eine $\geq 10\%$ige relative Abnahme der FVC in % vom Sollwert, oder o zunehmende Fibrose auf dem HRCT, oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ andere Messgrößen der klinischen Verschlechterung, die auf eine fortschreitende Lungenerkrankung zurückzuführen sind (z. B. erhöhter Sauerstoffbedarf, verringerte Diffusionskapazität). <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutrifft, durften nicht an dieser Studie teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AST und/oder ALT >1,5-fache ULN bei Visite 1 2. Bilirubin >1,5-fache ULN bei Visite 1 3. Kreatinin-CL <30 ml/min, berechnet nach der Schwartz-Formel, bei Visite 1. (<i>Hinweis:</i> Die Laborparameter von Visite 1 mussten die oben genannten Laborgrenzwerte erfüllen. Die Laboregebnisse von Visite 2 lagen erst nach der Randomisierung vor. Erfüllten die Ergebnisse von Visite 2 die Zulassungskriterien nicht mehr, musste der Prüfarzt entscheiden, ob es gerechtfertigt war, dass der Patient das Studienmedikament weiter einnahm. Die Begründung für diese Entscheidung musste dokumentiert werden. Laborparameter, die bei Visite 1 für abnormal befunden wurden, konnten einmal erneut getestet werden, wenn man davon ausging, dass es sich um einen Messfehler handelte [d. h. kein abnormales Ergebnis dieses Tests in der jüngeren Vorgeschichte des Patienten und kein damit zusammenhängendes klinisches Zeichen] oder dass es sich um das Ergebnis eines vorübergehenden und reversiblen medizinischen Zustands handelte, sobald dieser Zustand behoben war). 4. Patienten mit einer zugrundeliegenden chronischen Lebererkrankung (Child Pugh A, B oder C hepatische Beeinträchtigung) bei Visite 1 5. Frühere Behandlung mit Nintedanib 6. Andere Prüfpräparate, die innerhalb von 1 Monat oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was kürzer ist, aber ≥ 1 Woche) vor der Visite 2 erhalten wurden 7. Signifikante PAH, definiert durch eines der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Frühere klinische oder echokardiographische Anzeichen einer signifikanten Rechtsherzinsuffizienz b. Rechtsherzkatheteruntersuchung in der Vorgeschichte mit einem Herzindex ≤ 2 l/min/m² c. PAH, die eine parenterale Therapie mit Epoprostenol/Treprostinil erfordert 8. Andere klinisch bedeutsame pulmonale Anomalien, die auf dem Urteil des Prüfarztes beruhen 9. Jede der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen: <ol style="list-style-type: none"> a. Schwerer Bluthochdruck, unkontrolliert unter Behandlung, innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1. Unkontrollierter Bluthochdruck wurde wie folgt definiert: <ol style="list-style-type: none"> i. Bei Kindern im Alter von 6 bis ≤ 12 Jahren: ≥ 95. Perzentil + 12 mm Hg oder $\geq 140/90$ mm Hg (je nachdem, welcher Wert niedriger ist; systolischer oder diastolischer Blutdruck gleich oder höher als der berechnete Zielwert)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ii. Bei Jugendlichen zwischen 13 und 17 Jahren: systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg b. Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 c. Instabile Herzangina innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 10. Eines der folgenden Blutungsrisiken: <ul style="list-style-type: none"> a. Bekannte genetische Veranlagung zu Blutungen b. Patienten, die Folgendes benötigen: <ul style="list-style-type: none"> i. Fibrinolyse, therapeutische Antikoagulation in voller Dosis (z. B. Vitamin-K-Antagonisten, direkte Thrombininhibitoren, Heparin, Hirudin) ii. Hochdosierte Thrombozytenaggregationshemmer (<i>Anmerkung:</i> Eine prophylaktische niedrig dosierte Heparin- oder Heparinspülung, wie sie für die Aufrechterhaltung einer intravenösen Verweilvorrichtung erforderlich ist [z. B. Enoxaparin 4000 I.E. subkutan pro Tag], sowie die prophylaktische Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern [z. B. Acetylsalicylsäure bis zu 325 mg/Tag oder Clopidogrel in einer Dosierung von 75 mg/Tag oder gleichwertige Dosen anderer Thrombozytenaggregationshemmer] waren nicht verboten). c. Vorgeschichte eines hämorrhagischen Ereignisses im ZNS innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 d. Eines der folgenden Ereignisse innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1: <ul style="list-style-type: none"> i. Hämoptyse oder Hämaturie ii. Aktive GI-Blutungen oder GI-Geschwüre iii. größere Verletzungen oder Operationen (Beurteilung durch den Prüfarzt) e. Einer der folgenden Gerinnungsparameter bei Visite 1: <ul style="list-style-type: none"> i. INR >2 ii. Verlängerung der PTT $>1,5$-fache ULN iii. Verlängerung der aPTT $>1,5$-fache ULN 11. Vorgeschichte eines thrombotischen Ereignisses (einschließlich Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacke) innerhalb von 12 Monate vor Visite 1 12. Bekannte Überempfindlichkeit gegen das Studienmedikament oder seine Bestandteile (z. B. Sojalecithin) 13. Patienten mit nachgewiesener Allergie gegen Erdnüsse oder Soja 14. Andere Krankheiten, die die Testverfahren beeinträchtigen können oder nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen können oder den Patienten bei der Teilnahme an dieser Studie gefährden können 15. Lebenserwartung für eine andere Begleiterkrankung als ILD $<2,5$ Jahre (Einschätzung des Prüfarztes) 16. Weibliche Patienten, die während der Teilnahme an der Studie schwanger sind, stillen oder planen, schwanger zu werden 17. Patienten, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, sich an die Studienverfahren zu halten, einschließlich der Einnahme von Studienmedikamenten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Patienten mit einer diagnostizierten Wachstumsstörung wie Wachstumshormonmangel oder einer genetischen Störung, die mit Kleinwuchs einhergeht (z. B. Turner-Syndrom, Noonan-Syndrom, Russell-Silver-Syndrom) und/oder einer Behandlung mit Wachstumshormonen innerhalb von 6 Monaten vor der zweiten Visite. Patienten mit Kleinwuchs, der nach Ansicht des Prüfarztes auf eine Glukokortikoidtherapie zurückzuführen ist, können in die Studie aufgenommen werden</p> <p>19. Patienten mit einem Gewicht von weniger als 13,5 kg bei Visite 1 (gleicher Schwellenwert für männliche und weibliche Patienten)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wird in 43 Zentren (in denen Patienten gescreent wurden) in 21 Ländern in Australien, Europa, Nordamerika und Lateinamerika durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Bei den Prüfpräparaten handelte es sich um Nintedanib als Weichkapseln (150 mg, 100 mg und 25 mg) sowie um passende Placebokapseln.</p> <p>Die 100 mg Nintedanibkapseln (längliche Form, 6 mm Durchmesser und 16 mm Länge) und die 150 mg Nintedanibkapseln (längliche Form, 7 mm Durchmesser und 18 mm Länge) sind im Handel für Erwachsene erhältlich. Die 25 mg- Nintedanibkapseln mit geringerer Größe (ovale Form, 5 mm Durchmesser und 8 mm Länge) wurden als altersgerechte orale feste Darreichungsform für diese Studie in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe entwickelt. Die 75 mg- und 50 mg Kapseln wurden als Vielfaches der neu entwickelten 25 mg Dosierungsstärke bereitgestellt.</p> <p>Die Größen der handelsüblichen 100 mg- und 150 mg Kapseln wurden als geeignet für die angestrebte Altersgruppe angesehen. Für Patienten, die die handelsübliche Form nicht schlucken können, wurde jedoch ein Vielfaches der 25 mg Kapsel als alternative Verabreichungsstrategie für die 100 mg oder 150 mg-Dosen vorgeschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 x 25 mg für 100 mg - 6 x 25 mg für 150 mg. <p>Um die bei erwachsenen IPF Patienten erreichte wirksame systemische Exposition zu erreichen, wurden die Nintedanib-Dosis bei pädiatrischen Patienten auf der Grundlage einer vom Körpergewicht abhängigen allometrischen Skalierung vorhergesagt (Skalierung der CL und des Volumens bei Erwachsenen unter Verwendung der Exponenten 0,75 bzw. 1,0, die mit dem Exponenten übereinstimmen, der in PopPK-Analysen bei Erwachsenen geschätzt wurde). Dieser Ansatz wurde als akzeptabel angesehen, da davon ausgegangen wurde, dass entwicklungsbedingte Veränderungen bei der ausgewählten Zielpopulation eine geringe Rolle für die Nintedanib PK spielen. Für die Bestimmung der geplanten Dosen nach Körpergewicht in der pädiatrischen Population wurde eine mittlere Nintedanib Exposition von 80 bis 125% im Vergleich zu erwachsenen IPF Patienten, die mit 150 mg bid behandelt wurden, angestrebt.</p> <p>Dies ergab die Dosen: 50 mg zweimal täglich (bid; 100 mg täglich), 75 mg bid (150 mg täglich), 100 mg bid (200 mg täglich), oder 150 mg bid (300 mg täglich).</p> <p>Die Anfangsdosis wurde auf der Grundlage des Gewichts des Patienten bei der Randomisierung festgelegt. Während des Behandlungszeitraums sollte die Dosis an etwaige Gewichtsveränderungen des Patienten angepasst werden. Eine Dosisreduzierung auf die nächstniedrigere Dosis war möglich,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		um unerwünschte Ereignisse in den Griff zu bekommen, wobei die niedrigste mögliche Dosis 25 mg bid (50 mg täglich) betrug.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer PK Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{τ,ss} basierend auf Probenahmen in Woche 2 und Woche 26 <p>Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - FVC in % vom Sollwert in den Wochen 24 und 52 - Absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im PedsQL™ in den Wochen 24 und 52 - Veränderung der SpO₂ bei Raumluft in Ruhe in den Wochen 24 und 52 gegenüber dem Ausgangswert - Veränderung der 6-MWT im Vergleich zum Ausgangswert in den Wochen 24 und 52 - Patientenakzeptanz basierend auf der Größe der Kapseln in Woche 24 - Patientenakzeptanz auf der Grundlage der Anzahl der Kapseln in Woche 24 - Zeit bis zur ersten atemwegsbedingten Krankenhauseinweisung während der gesamten Studie - Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation oder zum Tod während der gesamten Studie - Zeit bis zum Tod während der gesamten Studie <p>Aufgrund der unterschiedlichen Länge des Beobachtungszeitraums für die einzelnen Patienten waren die Daten für die Wochen 24 und 52 nicht für alle Patienten verfügbar.</p> <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - N (%) der Patienten mit Anstieg/Verringerung des FVC in % vom Sollwert (5-10%, >10%) in den Wochen 24 und 52 gegenüber dem Ausgangswert - N (%) der Patienten mit einem Anstieg von ≥4,4 Punkten gegenüber dem Ausgangswert im PedsQL™ in den Wochen 24 und 52 - N (%) der Patienten mit einem Anstieg der SpO₂ bei Raumluft um >4% gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 24 und 52 - Veränderung der SpO₂ Wertes bei Raumluft unter Anstrengung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 24 und 52 - Absolute Veränderung des log-transformierten CA-125 gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 24 und 52 - Dauer des Krankenhausaufenthalts in den Wochen 24 und 52 - Anzahl der versäumten Schultage aufgrund der untersuchten Krankheit in Woche 24 - Absolute Veränderung des FVC z-Score in Woche 24 und 52 gegenüber der Baseline <p>Aufgrund der unterschiedlichen Länge des Beobachtungszeitraums bei den einzelnen Patienten waren die Daten für die Wochen 24 und 52 nicht für alle Patienten verfügbar.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Im Studienprotokoll war die Analyse der Veränderung des berechneten Fan-Severity-Scores von Baseline bis zu den Wochen 24 und 52 geplant. Hierfür sollte der Fan-Severity-Score auf Grundlage der Borg CR-10-Skala® und der Sauerstoffsättigung in Ruhe und unter Belastung (d.h. während des 6-MWT) extrapoliert werden. Da jedoch kein validierter Algorithmus für diese Ableitung auf der Grundlage des 6-MWT vorlag, wurde die Veränderung des berechneten Fan-Severity-Scores gegenüber dem Ausgangswert nicht analysiert.</p> <p>Primärer Sicherheitsendpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> - N (%) der Patienten mit behandlungsbedingten UE in Woche 24 (d. h. während der doppelblinden Phase der Studie) <p>Sekundäre Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - N (%) der Patienten mit behandlungsbedingten pathologischen Befunden der epiphysären Wachstumsfuge in der Bildgebung in den Wochen 24 und 52 - N (%) der Patienten mit behandlungsbedingten pathologischen Befunden bei der zahnärztlichen Untersuchung oder Bildgebung in den Wochen 24 und 52 - N (%) der Patienten mit behandlungsbedingten UE während der gesamten Studie - Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei Körpergröße, Sitzhöhe und Beinlänge in den Wochen 24, 52, 76 und 100 <p>Weitere Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - ΔHAZ gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 24 und 52 - ΔWAZ gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 24 und 52 - ΔBAZ gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 24 und 52 - Steigung der HAZ über die gesamte Studie - Steigung des WAZ über die gesamte Studie - N (%) der Patienten mit behandlungsbedingten pathologischen Befunden der epiphysären Wachstumsfuge in der Bildgebung in den Wochen 12 und 36 - N (%) der Patienten mit behandlungsbedingten pathologischen Befunden bei der zahnärztlichen Untersuchung oder Bildgebung in den Wochen 12 und 36 <p>Aufgrund der unterschiedlichen Länge des Beobachtungszeitraums für die einzelnen Patienten waren nicht für alle Patienten Daten für die Wochen 24, 36, 52, 76 und 100 verfügbar. Bei DBL1 hatte noch kein Patient Woche 100 erreicht. Um die Strahlenbelastung der Patienten so gering wie möglich zu halten, waren für die Wochen 12 und 36 nur eine zahnärztliche Untersuchung (und keine zahnärztliche Bildgebung) vorgesehen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die angestrebte Stichprobengröße von mindestens 30 Patienten basierte auf der Schätzung der Stichprobengröße für die Bewertung des primären Endpunkts der PK und der Bewertung der Durchführbarkeit der Studie. Für die primäre Bewertung der PK, einschließlich der Bewertung, ob die Nintedanib-Exposition im Steady-State ($AUC_{\tau,ss}$) bei pädiatrischen Patienten mit der Exposition bei Erwachsenen vergleichbar ist, musste der CL-Parameter mit angemessener Genauigkeit geschätzt werden. Unter der Annahme eines CV von 70,8% wären mindestens 20 aktiv behandelte Patienten mit verfügbaren PK-Messungen pro Altersgruppe (6 bis <12 Jahren; 12 bis <18 Jahren) erforderlich, damit die 95%-KI von Nintedanib CL/F_{ss} und damit auch von $AUC_{\tau,ss}$ mit mindestens 80%iger Wahrscheinlichkeit innerhalb von 60% und 140% des geometrischen Mittelwerts liegen würden. Diese Berechnung wurde wie von Wang et al. beschrieben mit R Version 3.5.1 durchgeführt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Vor DBL1 war keine Zwischenanalyse geplant, aber ein SMC überprüfte die PK- und Sicherheitsdaten sowie die Bildgebungsdaten in regelmäßigen Abständen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden die in Frage kommenden Patienten bei Visite 2 (d. h. zu Beginn von Teil A) mittels IRT randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen. Andere Stratifikationsfaktoren wurden bei der Randomisierung nicht berücksichtigt.
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	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen. Innerhalb jeder Gruppe (6 bis <12 Jahren; 12 bis <18 Jahren) wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 einem Behandlungsarm (Nintedanib oder Placebo) zugeteilt. Die Blockgröße betrug 3.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Die Randomisierungsliste wurde mit einem validierten System erstellt, das einen Pseudo-Zufallszahlengenerator beinhaltet, sodass die resultierende Behandlungszuweisung sowohl reproduzierbar als auch nicht vorhersehbar war. Der Zugang zu den Codes wurde kontrolliert und dokumentiert. Für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierung wurde eine validierte Randomisierungssoftware verwendet.
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?	<ul style="list-style-type: none"> a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Bei den Prüfpräparaten handelte es sich um Nintedanib Weichkapseln (150 mg, 100 mg und 25 mg) sowie um entsprechende Placebokapseln.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse Sets</p> <p><u>Screened Set (SCS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - In die SCS wurden alle Patienten aufgenommen, die eine Einverständniserklärung unterzeichnet hatten. <p><u>Randomisierungs Set (RS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die RS umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie behandelt wurden oder nicht. <p><u>Behandlungs Set (TS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Das TS umfasste alle Patienten, die in eine Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. <p><u>Pharmakokinetisches Parameter Analyse Set (PKS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Das PKS umfasste alle Patienten im TS, die mindestens einen PK-Endpunkt lieferten, der nicht aufgrund einer für die Bewertung der PK relevanten Protokollabweichung oder aufgrund der Nichtbewertbarkeit der PK ausgeschlossen wurde. Somit wurde ein Patient in das PKS aufgenommen, auch wenn dieser Patient nur einen PK-Parameterwert für einen Zeitraum zur statistischen Auswertung beitrug. <p>Primäre Endpunkte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Die AUC_{τ,ss} wurde sowohl durch nicht-kompartimente als auch durch kompartimentale Analyse berechnet; es wurden deskriptive Statistiken bereitgestellt. - Deskriptive Statistiken wurden für N (%) der Patienten mit behandlungsbedingten UE in Woche 24 bereitgestellt. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Analyse der kontinuierlichen Endpunkte erfolgte deskriptiv unter Verwendung eines MMRM. - Endpunkte, bei denen die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses vergeht, wurden mit der KM-Methode deskriptiv dargestellt. - Kategorische Endpunkte sowie Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden deskriptiv in Häufigkeitstabellen dargestellt. <p>Es wurden keine Bestätigungstests durchgeführt und daher keine Null- und Alternativhypothesen definiert. Alle dargestellten p-Werte sind nominal und alle berechneten KI sind unter dem Gesichtspunkt des explorativen Charakters der Studie zu interpretieren.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (männlich; weiblich) - Alter nach Gruppen (6 bis <12 Jahre; 12 bis <18 Jahre) - Ethnie (weiß; asiatisch; schwarz oder Afro-amerikanisch) - Körpergewicht (≥13,5 kg bis <23,0 kg; ≥23,0 kg bis <33,5 kg; ≥33,5 kg bis <57,5 kg; ≥57,5 kg) - Zugrundeliegende ILD-Diagnose in Gruppen (Surfactant-Protein-Mangel; cHP; Toxische/strahlungs-/medikamenteninduzierte Pneumonitis; Post-HSCT Fibrose; Sarkoidosis; Autoimmune ILD; Andere ILD) - Immunsuppressivum exkl. Nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAID) zu Baseline (Ja; Nein) - Kortikosteroide zu Baseline (Ja; Nein) - Dosierungsstärke (25 mg; 100 mg; 150mg)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	Siehe Flow-Chart.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><u>Datum des Berichts:</u> 25. Mai 2022 (DBL1 für die Hauptanalyse: 11. März 2022; zu diesem Zeitpunkt befanden sich 36 Patienten in der Studie)</p> <p><u>Datum der Überarbeitungen:</u> 12. August 2022 (Finaler Datenschnitt (DBL2): 15. Juni 2022; alle Patienten schlossen die Studie ab) 14. April 2023 (Korrektur der 1. Überarbeitung vom 12. August 2022)</p> <p><u>Studiendauer:</u> Vom 27. Februar 2020 bis zum 24. Mai 2022 (letzter Patient ausgeschieden)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie (randomisiert) ist abgeschlossen.

a: nach CONSORT 2010.

6-MWT: 6-Minuten Gehstest; AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alanin Aminotransferase; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartat Aminotransferase; AUC_{t,ss}: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im Fließgleichgewicht (Area under the plasma concentration-time curve at steady State); CL: Clearance; CV: Variationskoeffizienten; CYP3A4: Cytochrome P450 3A4; DBL: Data Base Lock; EoT: Ende der Behandlung (End-of-Treatment); FDA: Food and Drug Administration; FVC: Forcierte Vitalkapazität; GCP: Good clinical Practice; GI: Gastrointestinal; GLI: Global Lung Function Initiative; HAZ: Height-for-age z-score; HRCT: Hochauflösende Computer-Tomografie; I.E.: Internationale Einheit; ICH: International Conference on Harmonisation; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; INR: Internationales normalisiertes Verhältnis (International Normalized Ratio); IPF: Idiopathische Lungenfibrose; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PAH: Pulmonal Arterielle Hypertonie; PedsQLTM: Pädiatrischer Lebensqualitäts Fragebogen; P-Gp: P-Glykoprotein; PK: Pharmakokinetik; PKS: Pharmakokinetisches Parameter Analyse Set (Pharmacokinetic Parameter Analyse Set); PopPK: Populationspharmakokinetik; PTT: Prothrombinzeit; RS: Randomisierungs Set; SCS: Screened Set; SEM: Standardfehler des Mittelwerts (Standard Error of the Mean); SMC: Safety Monitoring Committee; SpO₂: Sauerstoffsättigung (Oxygen Saturation); TS: Behandlungsset; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze der Norm (Upper level of normal); WAZ: Weight-for-age z-score; WOCBP: Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (Woman of childbearing potential); ZNS: Zentralnervensystem; ΔBAZ: Veränderung des BMI-for-age z-Scores; ΔHAZ: Veränderung des Height-for-age z-scores; ΔWAZ: Veränderung des Weight-for-age z-scores

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

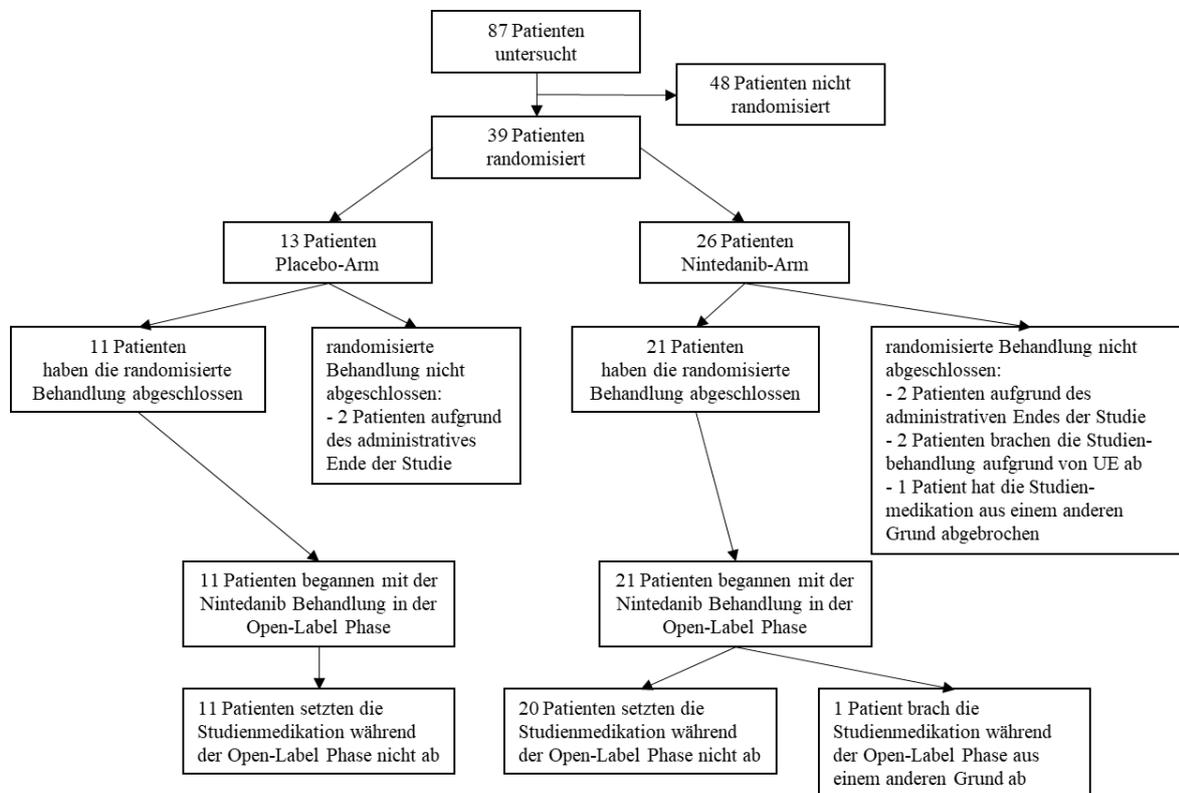


Abbildung 12: Patientenfluss der Studie InPedILD® zum finalen Datenschnitt

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 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: InPedILD®

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1199-0337	InPedILD® Studienbericht
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Protocol 1199-0337	InPedILD® CTP
Boehringer Ingelheim. Trial Statistical Analysis Plan 1199-0337	InPedILD® 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:

 Computergestützte, randomisierte Zuteilung auf die Behandlungsarme

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung und Verblindung erfolgte mittels eines validierten, computergestützten Systems und wurde über den gesamten Studienzeitraum gewährleistet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, ebenso wie sonstige verzerrende Aspekte. Daher wird das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet, zudem ist die Feststellung eines Todesfalls objektiv möglich. 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:

Die Erhebung des Endpunkts *Tod* erfolgte doppelt verblindet und wurde a priori definiert und gemäß Analyseplan ausgewertet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da es sich um einen objektiven Endpunkt handelt, ebenso gab es keine sonstige Verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt *Tod* als niedrig eingestuft.

Endpunkt: FVC**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der erfolgte verblindet und objektiv.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der *FVC* erfolgte doppelt verblindet und wurde a priori definiert und gemäß Analyseplan ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Verzerrende Aspekte, weshalb von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

Endpunkt: SpO₂**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der erfolgte verblindet und objektiv.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der SpO_2 erfolgte doppelt verblindet und wurde a priori definiert und gemäß Analyseplan ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Verzerrende Aspekte, weshalb von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

Endpunkt: Akute Exazerbation**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der *akuten Exazerbation* erfolgte verblindet und die Feststellung eines Todesfalls, sowie einer Exazerbation wurde durch den Prüfarzt bestimmt, wodurch von einer objektiven Einschätzung ausgegangen werden kann.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der *akuten Exazerbation* erfolgte doppelt verblindet und wurde a priori definiert und gemäß Analyseplan ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Verzerrende Aspekte, weshalb von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

Endpunkt: Respiratorisch-bedingte Hospitalisierungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der erfolgte verblindet und objektiv.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der *respiratorisch-bedingte Hospitalisierung* erfolgte doppelt verblindet im eCRF und wurde a priori definiert und gemäß Analyseplan ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Verzerrende Aspekte, weshalb von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

Endpunkt: 6-MWT**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung erfolgte verblindet und objektiv.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der *absoluten Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT* erfolgte doppelt verblindet mittels validierter Verfahren und wurde a priori definiert und gemäß Analyseplan ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Verzerrende Aspekte, weshalb von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

Endpunkt: PedsQL™**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der erfolgte verblindet und auf Basis validierter Fragebögen durch die Patientinnen und Patienten, Erziehungsberechtigten und geschultes Personal.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des *PedsQLTM* erfolgte doppelt verblindet mittels validierter Fragebögen und wurde a priori definiert und gemäß Analyseplan ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Verzerrende Aspekte, weshalb von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der erfolgte verblindet und objektiv durch den Prüfarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der *Unerwünschten Ereignisse* erfolgte doppelt verblindet und wurde a priori definiert und gemäß Analyseplan ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Verzerrende Aspekte, weshalb von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
