



IQWiG-Berichte – Nr. 993

**Nintedanib
(interstitielle
Lungenerkrankung bei
systemischer Sklerose) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-70
Version: 1.0
Stand: 12.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nintedanib (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.08.2020

Interne Auftragsnummer

A20-70

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

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

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Susanne Haag
- Christiane Balg
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Michaela Florina Kerekes
- Cornelia Rüdig
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Nintedanib, Sklerodermie – Systemische, Nutzenbewertung, NCT02597933

Keywords: Nintedanib, Scleroderma – Systemic, Benefit Assessment, NCT02597933

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse	23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	31
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	36
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	38
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	38
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	38
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	38
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	38
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	42
3.2.1 Behandlungsdauer	43
3.2.2 Verbrauch	43

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	43
3.2.6	Versorgungsanteile	43
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	44
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	44
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	44
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
5	Literatur	48
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....	53
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	54
	Anhang C – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie SENSICIS.....	59
	Anhang D – Surrogatvalidität FVC.....	71
	Anhang E – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nintedanib	3
Tabelle 3: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nintedanib	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	11
Tabelle 8: Charakterisierung der non-MMF-Population – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	17
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population	19
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	20
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF- Population.....	23
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population	25
Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population.....	27
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population	33
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nintedanib im Vergleich zu BSC	36
Tabelle 18: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	39
Tabelle 20: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	44
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	45
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population	54

Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population	56
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population	57
Tabelle 26: Charakterisierung der Gesamtpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	59
Tabelle 27: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation.....	60
Tabelle 28: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation	61
Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation	62
Tabelle 30: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation.....	64
Tabelle 31: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation	65
Tabelle 32: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation	67
Tabelle 33: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation	68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign sowie Auswertungszeitpunkte der Studie SENSICIS.....	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, non-MMF-Population	53
Abbildung 3: Ergänzende Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, Gesamtpopulation	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dcSSc	diffus-kutane Form der systemischen Sklerose
DL _{CO}	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
DNSS	Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie e. V.
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
HRCT	High-resolution computed Tomography (hochauflösende Computertomografie)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IPF	idiopathische Lungenfibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MTX	Methotrexat
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George`s Respiratory Questionnaire
SHAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SSc	systemische Sklerose

Abkürzung	Bedeutung
SSc-ILD	interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZI	Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nintedanib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.08.2020 übermittelt.

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nintedanib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.08.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nintedanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)	BSC ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. Im Rahmen von BSC kann auch die physikalische Therapie (gemäß Heilmittelrichtlinie) angezeigt sein. Die Wirkstoffe Azathioprin, MMF, N-Acetylcystein, Rituximab, Cyclophosphamid, Ciclosporin und Tacrolimus sind zur Behandlung progredient verlaufender interstitieller Lungenerkrankungen nicht zugelassen. Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit progredient verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Es kann jedoch nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden (z. B. aufgrund von Komorbiditäten oder limitierter Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen).</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MMF: Mycophenolat-Mofetil; SSc: systemische Sklerose</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit BSC zur Behandlung von Erwachsenen mit SSc-ILD wird die Studie SENSISCIS herangezogen.

Studiendesign

Die eingeschlossene Studie SENSISCIS ist eine abgeschlossene, multinationale, doppelblinde RCT zum Vergleich von Nintedanib mit Placebo.

In die Studie SENSISCIS wurden Erwachsene mit SSc-ILD eingeschlossen. Die Diagnose einer SSc-ILD musste nach den American College of Rheumatology- bzw. den European League Against Rheumatism-Kriterien und basierend auf einem Anteil der Fibrosierung der Lunge $\geq 10\%$ in einer hochauflösenden Computer-Tomografie-Aufnahme innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn gesichert sein. Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) von 30 bis 89 % des Sollwertes und eine forcierte Vitalkapazität (FVC) von $\geq 40\%$ des Sollwertes bei Studienbeginn. Der SSc-Krankheitsbeginn sollte maximal 5 (bzw. 7 Jahre [Amendment 2.0 zum Studienprotokoll]) vor Studienbeginn erfolgt sein. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen dabei ein eher frühes Stadium der SSc und der Lungenfibrose auf.

Insgesamt wurden 580 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Nintedanib oder Placebo zugeteilt. Nintedanib wurde in der Studie SENSISCIS zulassungskonform eingesetzt. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bekamen jeweils zum gleichen Zeitpunkt identisch aussehende Placebo-Weichkapseln.

Der primäre Endpunkt ist die jährliche FVC-Abnahme (in ml/Jahr) nach 52 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Relevante Teilpopulation

Für die Nutzenbewertung wird die Population unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit einer Begleitbehandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) herangezogen („non-MMF-Population“, entspricht ca. 50 % der Gesamtpopulation), da der Einsatz von MMF bei Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD nicht zulassungsgemäß ist. Darüber hinaus ist unklar, ob die Gabe von MMF primär unterstützend zur Linderung der Symptomatik und zur Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt wurde und damit als adäquate Umsetzung einer BSC akzeptiert werden könnte.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (in der „non-MMF-Population“)

Grundsätzlich konnten die an der Studie beteiligten Ärztinnen und Ärzte nach eigenem Ermessen individuell indizierte Arzneimittel in beiden Studienarmen einsetzen, sofern diese nicht explizit gemäß Studienprotokoll ausgeschlossen waren. Insgesamt werden die in der relevanten Teilpopulation in der Studie SENSISCIS erlaubten supportiven Therapien als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Auswertungszeitpunkte

Der pU legt für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie Auswertungen zu 2 verschiedenen Zeitpunkten vor: Auswertungen nach 52-wöchiger Behandlungsdauer und Auswertungen zum Studienende mit variabler Behandlungsdauer. Für die Nutzenbewertung wird in dieser chronischen Erkrankung der längere Beobachtungszeitraum als sinnvoll erachtet. Daher werden primär die Auswertungen zum Studienende unter Berücksichtigung der Daten der Gesamtstudiendauer herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte (PRO) wird jedoch der kürzere Auswertungszeitpunkt nach 52-wöchiger Behandlungsdauer herangezogen, da aufgrund der nur noch einmaligen, individuell zeitlich unterschiedlichen Erhebung der PRO-Endpunkte nach Woche 52 die Analysen über die Gesamtstudiendauer als weniger valide und interpretierbar angesehen werden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Ebenso wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

FACIT-Dyspnoe

Für den Atemnot-Score zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Funktionseinschränkungen-Score zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Scleroderma Health Assessment Questionnaire

Für die Skalen HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheitsschwere insgesamt zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die VAS Darmprobleme zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für die VAS Darmprobleme ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Für die VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS sowie Patient Global Impression of Health VAS)

Für die Endpunkte EQ-5D VAS sowie Patient Global Impression of Health VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Für den Gesamtscore des SGRQ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren

Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs) sowie Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs) sowie Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Nintedanib gegenüber einer BSC, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Diese betreffen maßgeblich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads, die überwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen umfassen. Zwar zeigt sich auch ein negativer Effekt bei der VAS Darmprobleme. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist allerdings denkbar, dass der beobachtete negative Effekt bei diesem Endpunkt ebenfalls eher auf die Nebenwirkungen und weniger auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit einer SSc-ILD einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Tabelle 3: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)	BSC	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSc: systemische Sklerose</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nintedanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)	BSC ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. Im Rahmen von BSC kann auch die physikalische Therapie (gemäß Heilmittelrichtlinie) angezeigt sein. Die Wirkstoffe Azathioprin, MMF, N-Acetylcystein, Rituximab, Cyclophosphamid, Ciclosporin und Tacrolimus sind zur Behandlung progredient verlaufender interstitieller Lungenerkrankungen nicht zugelassen. Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit progredient verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankungen grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Es kann jedoch nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden (z. B. aufgrund von Komorbiditäten oder limitierter Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen).</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MMF: Mycophenolat-Mofetil; SSc: systemische Sklerose</p>	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nintedanib (Stand zum 09.06.2020)
- bibliografische Recherche zu Nintedanib (letzte Suche am 02.06.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nintedanib (letzte Suche am 02.06.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nintedanib (letzte Suche am 02.06.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nintedanib (letzte Suche am 21.08.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
1199.214 (SENSCIS ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [2-5]	ja [6-9]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: weitere öffentlich verfügbare Dokumente zur Studie SENSCIS.
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SENSCIS	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ SSc-Diagnose gemäß ACR / EULAR 2013^b, ▪ SSc-assoziiertes ILD^c (mit einem Anteil der Fibrosierung der Lunge ≥ 10 %, bestätigt durch eine HRCT-Aufnahme), ▪ FVC ≥ 40 % des Sollwertes bei Randomisierung und ▪ DL_{CO}: 30 % bis 89 % des Sollwertes bei Randomisierung (angepasst an Hämoglobin) 	Nintedanib (N = 290) Placebo (N = 290) davon relevante Teilpopulation ^d : Nintedanib (n = 151) Placebo (n = 148)	Screening: ≥ 4 Tage und maximal 12 Wochen vor Behandlungsbeginn Behandlung: mindestens 52 Wochen ^e Nachbeobachtung: 28 Tage nach Beendigung der Behandlung ^f	194 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Indien, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Spanien, Schweden, Schweiz, Thailand, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 11/2015–11/2018	primär: jährliche FVC-Abnahme nach 52 Wochen sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UES
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Der SSc-Krankheitsbeginn (definiert als Auftreten eines ersten non-Raynaud-Symptoms) sollte maximal 5 Jahre vor Studienbeginn erfolgt sein. Mit Amendement 2.0 (01/2017) sollte die Diagnose der SSc innerhalb von 7 Jahren anstatt von 5 Jahren vor Studienbeginn gestellt worden sein.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit anderen Erkrankungen (z. B. Atemwegsobstruktionen, bedeutsame pulmonale Hypertonie, schwere (digitale) Ulzerationen oder eine Vorerkrankung mit schwerer digitaler Nekrose mit Hospitalisierung, erhöhtes Blutungsrisiko) konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die bei Studienbeginn keine MMF-Therapie erhalten haben („non-MMF-Population“, siehe Textabschnitt „relevante Teilpopulation“)</p> <p>e. Die primäre Wirksamkeitsanalyse war nach 52 Wochen geplant. Nach Erreichen der 52 Wochen verblieben die Patientinnen und Patienten verblindet in der Studie, bis die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen.</p> <p>f. Endpunkte der Endpunktekategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden bis zum Behandlungsende erhoben. Endpunkte der Endpunktekategorien Mortalität und Nebenwirkungen sowie Lungenwerte wurden bis 28 Tage nach Beendigung der Behandlung beobachtet. Falls eine Patientin bzw. ein Patient die Behandlung abgebrochen, aber weitere Visiten wahrgenommen hat, sollten die UEs weiter bis zum individuellen Studienende erhoben werden.</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; BSC: Best supportive Care; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; EULAR: European League Against Rheumatism; FVC: Forcierte Vitalkapazität; HRCT: hochauflösende Computer-Tomografie; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MMF: Mycophenolat-Mofetil; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSc: systemische Sklerose; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
SENSCIS	Nintedanib 150 mg 2-mal täglich ^a , oral + BSC	Placebo 2-mal täglich ^a , oral + BSC
<p>Dosisanpassungen wegen UEs</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ beim Auftreten therapieassoziierter UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosisreduktion auf 100 mg 2-mal täglich oder Unterbrechung der Therapie ≤ 4 Wochen mit Wiederaufnahme in reduzierter Dosis (100 mg 2-mal täglich) erlaubt ▫ Reeskalation auf 150 mg innerhalb ≤ 4 Wochen nach Reduktion bzw. nach Wiederaufnahme in reduzierter Dosis möglich ▪ beim Auftreten nicht therapieassoziierter UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Unterbrechung ≤ 8 Wochen erlaubt ▫ Wiederaufnahme der Therapie in voller (oder reduzierter) Dosis möglich ▪ Therapieabbruch bei erheblicher Toxizität oder wenn die reduzierte Dosis nicht toleriert wurde <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Individuell indizierte Arzneimittel konnten nach Ermessen der Ärztin / des Arztes eingesetzt werden, sofern sie nicht explizit verboten waren ▪ Durchfall sollte immer so früh wie möglich mit einer Standardtherapie behandelt werden (z. B. Loperamid, Elektrolytersatztherapie) ▪ Eine stabile Vortherapie mit MMF^{b, c}, MTX^{b, c} (jeweils für mindestens 6 Monate vor Studienbeginn) oder niedrig dosierten Kortikosteroiden (≤ 10 mg Prednison[äquivalente]/Tag) konnten in der Studie weitergeführt werden. ▪ niedrig dosierte Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. ASS bis zu 325 mg/Tag, Clopidogrel bis zu 75 mg/Tag) ▪ prophylaktische, niedrig dosierte Heparine (z. B. Enoxaparin 4000 I.U./Tag) <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednison(äquivalent) > 10 mg/Tag^c (musste spätestens 2 Wochen vor der Randomisierung abgesetzt werden) ▪ Azathioprin, Hydroxychloroquin, Colchicin, D-Penicillamin, Sulfasalazin innerhalb von 8 Wochen vor der Randomisierung sowie während der Behandlungsphase^c ▪ Cyclophosphamid, Ciclosporin A, Rituximab, Tocilizumab, Abatacept, Leflunomid, Tacrolimus oder neuere anti-arthritische Behandlungen wie Tofacitinib, Kalium-Para-Aminobenzoat innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung sowie während der Behandlungsphase^c ▪ hoch dosierte Thrombozytenaggregationshemmer sowie Antikoagulantien (mussten zu Studienbeginn abgesetzt werden) ▪ Pirfenidon ▪ Nintedanib vor Studienbeginn ▪ andere experimentelle Therapien <p>a. Die Einnahme der Weichkapseln sollte mit einem Glas Wasser nach den Mahlzeiten im Abstand von 12 Stunden erfolgen.</p> <p>b. MMF und MTX sind in der zu bewertenden Indikation nicht zugelassen (siehe Textabschnitt zur relevanten Teilpopulation in Abschnitt 2.3.2).</p> <p>c. Eine Dosiserhöhung bzw. die Gabe der Substanzen während der Studie war nur im Fall einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung (z. B. absolute Abnahme der FVC um > 10 % gegenüber Studienbeginn oder nach Ermessen des Prüfarztes) erlaubt.</p> <p>ASS: Acetylsalicylsäure; BSC: Best supportive Care; FVC: forcierte Vitalkapazität; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; I.U.: internationale Einheit; MMF: Mycophenolat Mofetil; MTX: Methotrexat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSc: systemische Sklerose; UE: unerwünschte Ereignisse</p>		

Die eingeschlossene Studie SENCIS ist eine abgeschlossene, multinationale, doppelblinde RCT zum Vergleich von Nintedanib mit Placebo.

In die Studie SENCIS wurden Erwachsene mit SSc-ILD eingeschlossen. Die Diagnose einer SSc-ILD musste nach den American College of Rheumatology (ACR)- bzw. den European League Against Rheumatism (EULAR)-Kriterien [10] und basierend auf einem Anteil der Fibrosierung der Lunge $\geq 10\%$ in einer hochauflösenden Computer-Tomografie-Aufnahme innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn gesichert sein. Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) von 30 bis 89 % des Sollwertes und eine forcierte Vitalkapazität (FVC) von $\geq 40\%$ des Sollwertes bei Studienbeginn. Der SSc-Krankheitsbeginn (definiert als Auftreten eines ersten non-Raynaud-Symptoms) sollte maximal 5 Jahre (bzw. 7 Jahre [Amendment 2.0 zum Studienprotokoll]) vor Studienbeginn erfolgt sein. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen dabei gemäß Einschätzung der European Medicines Agency (EMA) ein eher frühes Stadium der SSc und der Lungenfibrose auf, was im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung des pU zur Studienkonzeption auch so empfohlen wurde, da die Abnahme der Lungenfunktion in den ersten 3 Krankheitsjahren am schnellsten voranschreitet [9].

Insgesamt wurden 580 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Nintedanib oder Placebo zugeteilt (Stratifizierungsfaktor: Anti-Topoisomerase-Antikörper-Status). In beiden Armen haben 288 Patientinnen und Patienten tatsächlich die zugeteilte Behandlung erhalten. Die vom pU vorgelegten Auswertungen (zur Gesamtpopulation) beziehen sich auf diese insgesamt 576 Patientinnen und Patienten. Alle Patientinnen und Patienten, die bis zum Studienende mit der Studienmedikation behandelt wurden, konnten in der 1-armigen, offenen Extensionsstudie SENCIS-ON [11] mit Nintedanib weiterbehandelt werden (N = 428), die nicht Bestandteil der Nutzenbewertung ist.

Nintedanib wurde in der Studie SENCIS zulassungskonform eingesetzt [12]. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bekamen jeweils zum gleichen Zeitpunkt identisch aussehende Placebo-Weichkapseln. Zusätzlich konnten in beiden Studienarmen individuell indizierte Arzneimittel nach Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes eingesetzt werden, sofern sie nicht explizit verboten waren.

Der primäre Endpunkt ist die jährliche FVC-Abnahme (in ml/Jahr) nach 52 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Relevante Teilpopulation

In der Studie SENCIS konnten alle Patientinnen und Patienten eine stabile Vortherapie mit Mycophenolatmofetil (MMF) oder Methotrexat (MTX) in der Studie fortführen (siehe Tabelle 7). MMF sowie MTX sind jedoch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer SSc-ILD nicht zugelassen [13,14]. In der Gesamtpopulation wurden ca. 50 % der Patientinnen und Patienten zusätzlich mit MMF therapiert (siehe Tabelle 26) und ca. 7 % der

Patientinnen und Patienten mit MTX [6]. Angaben für die MTX-Behandlung in der relevanten Teilpopulation liegen nicht vor. Da die Behandlung mit MTX jedoch sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der relevanten Teilpopulation bei < 20 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zusätzlich gegeben wurde, hat dies für die Nutzenbewertung keine Konsequenzen [15]. Der Umgang mit Patientinnen und Patienten, die eine stabile MMF-Therapie in der Studie fortführten wird nachfolgend diskutiert.

MMF ist derzeit nur als Immunsuppressivum zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen zugelassen [13]. MMF wurde zwar auch im Anwendungsgebiet SSc-ILD untersucht [16,17] und kommt im Versorgungsalltag derzeit off-label als immunsuppressive Therapie zur Behandlung der SSc-ILD zum Einsatz [9,18-20]. Insgesamt ist die Wirksamkeit von MMF bei Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD jedoch noch nicht umfangreich untersucht worden [9,21]. Im europäischen Versorgungskontext wird MMF bei etwa 13 % der Patienten mit SSc-ILD eingesetzt [22] und damit bei deutlich weniger Patientinnen und Patienten als in der SENCIS-Studie.

Darüber hinaus ist unklar, ob die Gabe von MMF primär unterstützend zur Linderung der Symptomatik und zur Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt wurde und damit als adäquate Umsetzung einer BSC akzeptiert werden könnte. Der pU selbst äußert sich dazu nicht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Einsatz des Immunsuppressivums MMF bei Patientinnen und Patienten mit der Autoimmunerkrankung SSc (bzw. SSc-ILD) einen krankheitsmodifizierenden Ansatz verfolgt und nicht primär der Symptomlinderung im Sinne einer BSC dient.

Insbesondere aufgrund der fehlenden Zulassung von MMF für Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD (siehe auch Hinweis des G-BA in Tabelle 4) wird für die Nutzenbewertung die Population unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit einer MMF-Behandlung herangezogen („non-MMF-Population“). Der pU legt in Modul 4 für alle patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die non-MMF-Population vor. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind ergänzend in Anhang C dargestellt und sind im Wesentlichen mit denen der non-MMF-Population vergleichbar.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (in der „non-MMF-Population“)

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU folgt der Festlegung des G-BA und sieht die zweckmäßige Vergleichstherapie in der placebokontrollierten Studie SENCIS als umgesetzt an.

Grundsätzlich konnten die an der Studie beteiligten Ärztinnen und Ärzte nach eigenem Ermessen individuell indizierte Arzneimittel in beiden Studienarmen einsetzen, sofern diese nicht explizit gemäß Studienprotokoll ausgeschlossen waren (siehe Tabelle 7). Die gemäß Studienprotokoll verbotenen Begleittherapien (z. B. Azathioprin, Cyclophosphamid, hoch

dosierte Thrombozytenaggregationshemmer) stellen dabei die adäquate Umsetzung einer BSC nicht infrage, da sie im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind und auch nicht primär der symptomatischen Behandlung der Erkrankung im Sinne einer BSC dienen würden. Konkrete Angaben dazu, inwiefern und wie häufig in der Studie bzw. in der relevanten Teilpopulation unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC eingesetzt wurden, liegen in Modul 4 nicht vor.

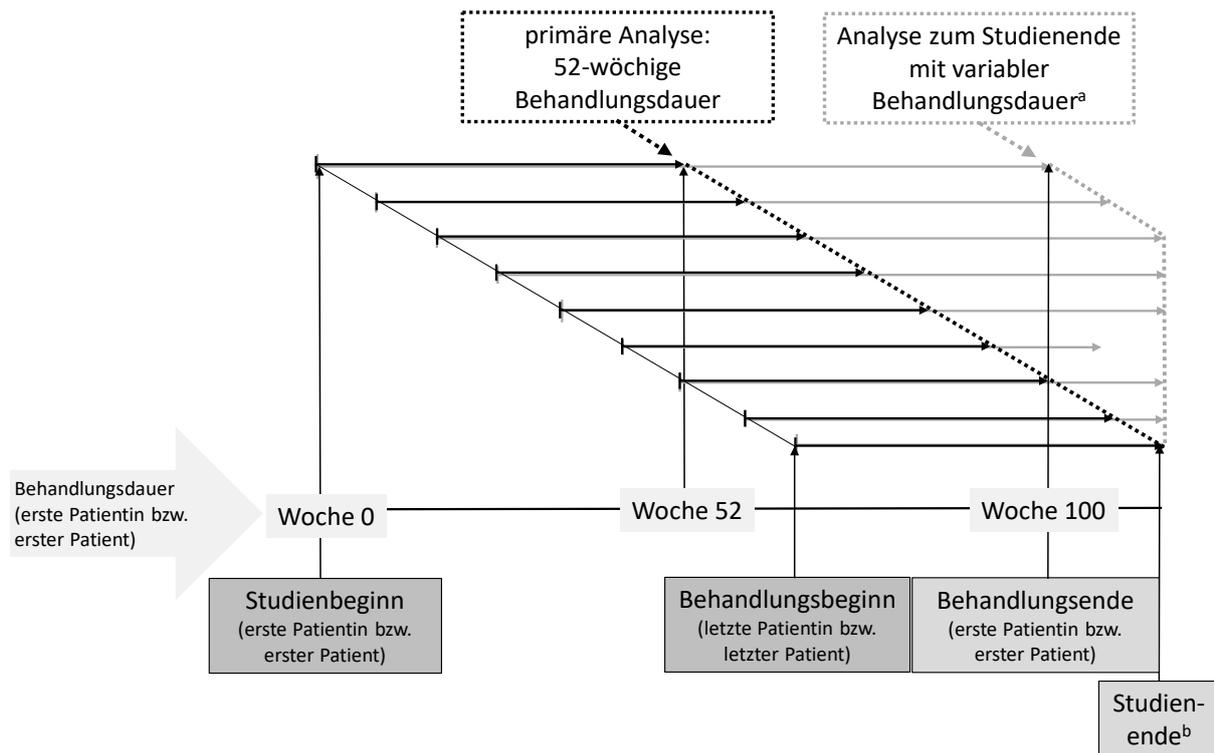
Insgesamt werden die in der Teilpopulation der Studie SENCIS erlaubten supportiven Therapien als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Vom pU vorgelegte Auswertungszeitpunkte

Bei der Studie SENCIS handelt es sich um eine abgeschlossene Studie. Der pU legt für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie Auswertungen zu 2 verschiedenen Zeitpunkten vor:

- Auswertungszeitpunkt: 52 Wochen
- Auswertungszeitpunkt: Gesamtstudiendauer (= Studienende)

Abbildung 1 zeigt schematisch das Studiendesign und die sich daraus ergebenden 2 vom pU vorgelegten Auswertungszeitpunkte.



a. patientenindividuell über 52 Wochen hinaus bis zum Studieneende, max. 100 Wochen.

b. Das Studieneende war definiert als der Zeitpunkt, zu dem die letzte randomisierte Patientin bzw. der letzte randomisierte Patient die gemäß Protokoll vorgesehene (minimale) Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte.

Abbildung 1: Studiendesign sowie Auswertungszeitpunkte der Studie SENSICIS (adaptiert nach [23])

Die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte war geplant, nachdem alle Patientinnen und Patienten 52 Wochen behandelt wurden und erfolgte für alle Patientinnen und Patienten auf Basis der Daten zwischen Studienbeginn und Woche 52.

Nach Erreichen der 52 Wochen verblieben die Patientinnen und Patienten verblindet in der Studie und wurden weiter behandelt, bis die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen. Dadurch, dass die Studie zu dem Zeitpunkt beendet wurde, an dem die letzte randomisierte Patientin / der letzte randomisierte Patient 52 Wochen behandelt wurde, hatten nicht alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer die Möglichkeit, in der Studie 100 Wochen behandelt zu werden. Durch dieses Studiendesign ergibt sich je nach Studienbeginn eine individuell unterschiedlich lange Behandlungs- und Beobachtungszeit (siehe Abbildung 1).

Für die Nutzenbewertung wird in dieser chronischen Erkrankung der längere Beobachtungszeitraum als sinnvoll erachtet. Daher werden primär die Auswertungen zum Studieneende unter Berücksichtigung der Daten der Gesamtstudiendauer herangezogen.

Für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) wird jedoch aus folgenden Gründen der frühere Auswertungszeitpunkt nach 52-wöchiger Behandlung herangezogen: Die PROs wurden – im Unterschied zur kontinuierlichen Erhebung der Endpunkte aus den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen – nur zu 2 bzw. 3 Zeitpunkten erhoben, nämlich zu Woche 24 und Woche 52 (bzw. ggf. zum Behandlungsende bei vorzeitigem Therapieabbruch) und nach Woche 52 nur noch einmalig zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs oder zum geplanten Studienende¹. Die dritte und damit letzte PRO-Erhebung fand in Abhängigkeit vom individuellen Rekrutierungszeitpunkt damit nicht für jede Patientin bzw. jeden Patienten zum gleichen geplanten Zeitpunkt statt und konnte individuell sehr unterschiedlich sein. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten nach Woche 52 nimmt kontinuierlich ab und nur eine Minderheit der Patientinnen und Patienten wurde über 100 Wochen beobachtet. Dies ist auch anhand der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben ersichtlich (siehe Abbildung 2). Dadurch wird die Validität der Analysen über die Gesamtstudiendauer eingeschränkt und die Interpretierbarkeit der Ergebnisse erschwert. Analog zum Vorgehen des pU wird daher für die PRO-Endpunkte der Auswertungszeitpunkt nach 52-wöchiger Behandlung herangezogen.

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

¹ Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte

Tabelle 8: Charakterisierung der non-MMF-Population^a – RCT, direkter Vergleich:
Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristikum Kategorie	Nintedanib + BSC N = 149	Placebo + BSC N = 148
SENSCIS		
Alter [Jahre], MW (SD)	57 (11)	55 (13)
Geschlecht [w / m], %	80 / 20	75 / 25
Region, n (%)		
Europa	76 (51)	68 (45,9)
Kanada und USA	12 (8,1)	16 (10,8)
Asien	52 (34,9)	59 (39,9)
Rest der Welt	9 (6,0)	5 (3,4)
Zeit seit ILD-Diagnose [Jahre], MW (SD)	2,4 (1,8)	2,3 (1,9)
Zeit seit erstem non-Raynaud-Symptom [Jahre], MW (SD)	3,4 (1,7)	3,4 (1,9)
SSc-Subtyp, n (%)		
diffus-kutan	74 (50)	72 (49)
limitiert-kutan	75 (50)	76 (51)
Ausmaß der Lungenfibrosierung (%) ^b MW (SD)	35,8 (21,2)	34,7 (20,6)
ATA-Status, [positiv / negativ], %	60 / 40	60 / 40
MMF-Therapie [ja / nein], %	0 / 100	0 / 100
MTX-Therapie [ja / nein], %	k. A.	k. A.
FVC		
ml, MW (SD)	2423 (748)	2503 (819)
% des Sollwerts, MW (SD)	74 (18)	74 (17)
DL _{CO} , % des Sollwerts	55 (16)	54 (15)
mRSS ^c , MW (SD)	10,3 (8,9)	10,5 (9,2)
Therapieabbruch, n (%)		
52 Wochen	16 (10,7)	8 (5,4)
Gesamtstudiendauer	29 (19,5)	23 (15,5)
Studienabbruch, n (%)		
52 Wochen	32 (21,5)	21 (14,2)
Gesamtstudiendauer	44 (29,5)	29 (19,6)
<p>a. Patientinnen und Patienten die zu Beginn der Studie keine MMF-Therapie erhalten haben b. gemessen anhand einer HRCT-Aufnahme innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn c. Score zur Abbildung der Hautdicke bei Patientinnen und Patienten mit SSc. Es ergibt sich ein Gesamtscore von 0 bis 51 Punkten, wobei ein hoher Gesamtscore einer stärkeren Hautverdickung entspricht [24].</p> <p>ATA: Anti-Topoisomerase-Antikörper; BSC: Best supportive Care; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; HRCT: hochauflösende Computer-Tomografie; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MMF: Mycophenolat-Mofetil; mRSS: modifizierter Rodnan Skin Score; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSc: systemische Sklerose; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die beiden Behandlungsarme sind in der non-MMF-Population hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Patientencharakteristika vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten sind im Mittel etwa 56 Jahre alt und überwiegend weiblich (80 % bzw. 75 %). In beiden Behandlungsarmen hatten ca. 50 % eine diffus-kutane SSc und ca. 50 % eine limitiert-kutane SSc. Das Ausmaß der Fibrosierung in der Lunge betrug jeweils etwa 35 % und die FVC lag in beiden Behandlungsarmen bei ca. 75 % des Sollwertes. Die mittlere FVC im Komparatorarm lag bei 2503 ml und die mittlere FVC im Nintedanibarm mit 2423 ml etwas darunter.

Im Nintedanibarm haben im Vergleich mit dem Placeboarm zu beiden Auswertungszeitpunkten jeweils mehr Patientinnen und Patienten die Therapie bzw. die Studie abgebrochen.

Tabelle 9 zeigt die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer und die mittlere sowie mediane Beobachtungszeit der Patientinnen und Patienten, jeweils für die beiden vom pU vorgelegten Auswertungszeitpunkte (52 Wochen und Gesamtstudiendauer, siehe Textabschnitt Auswertungszeitpunkte).

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population^a

Studie	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC
Dauer Studienphase	N = 149	N = 148
Endpunktkategorie		
SENSCIS		
Behandlungsdauer [Monate]		
52 Wochen		
Median [Min; Max]	12,2 [0,5; 12,2]	12,2 [0,4; 12,2]
Mittelwert (SD)	10,3 (3,6)	11,1 (2,7)
Gesamtstudiendauer (= Studienende) ^b		
Median [Min; Max]	12,2 ^c [0,5; 23,2]	15,6 [0,4; 23,5]
Mittelwert (SD)	13,9 (6,7)	15,6 (6,1)
Beobachtungsdauer ^d [Monate]		
52 Wochen		
Median [Min; Max]	12,2 [1,0; 12,4]	12,2 [2,8; 12,4]
Mittelwert (SD)	11,4 (2,5)	11,9 (1,5)
Gesamtstudiendauer (= Studienende) ^b		
Median [Min; Max]	16,4 [1,0; 24,2]	16,8 [2,8; 24,6]
Mittelwert (SD)	16,3 (5,9)	17,7 (5,2)
a. Patientinnen und Patienten die zu Beginn der Studie keine MMF-Therapie erhalten haben		
b. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen		
c. die Angabe zur medianen Behandlungsdauer stammt aus Modul 4 (Tabelle 4-13). Es wird jedoch im Interventionsarm von einer fehlerhaften Angabe ausgegangen, da sonst die mediane Behandlungsdauer zum Studienende identisch mit der medianen Behandlungsdauer zum Auswertungszeitpunkt 52 Wochen wäre. Dies ist insbesondere nicht plausibel, da sich die mittlere Behandlungsdauer sowie die Beobachtungsdauer gegenüber den Angaben zu Woche 52 erhöht haben und auch ein Großteil der Patientinnen und Patienten bis zum Studienende behandelt wurden.		
d. Die Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nicht auf Endpunktebene vor.		
BSC: Best supportive Care; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer beträgt zum Auswertungszeitpunkt 52 Wochen in beiden Behandlungsarmen 12,2 Monate und entspricht der medianen Beobachtungsdauer der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Die Angaben des pU zur medianen Behandlungsdauer zum Studienende unterscheiden sich zwischen den beiden Behandlungsarmen zwar deutlich (12,2 vs. 15,6 Monate), allerdings wird davon ausgegangen, dass es sich im Interventionsarm um eine fehlerhafte Angabe handelt. Auch da die an die Behandlung gekoppelte Beobachtungsdauer für die Patientinnen und Patienten zum Studienende in beiden Studienarmen vergleichbar ist.

Die Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nicht auf Endpunktebene vor. Da alle Endpunkte jedoch über den gesamten Studienzeitraum erhoben werden sollten, ist davon auszugehen, dass

sich die Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte mit der Beobachtungsdauer auf Studienebene deckt und damit zwischen den Armen weitgehend vergleichbar ist. Für die Auswertung der UEs wird daher jeweils auf die Ergebnisse basierend auf dem relativen Risiko (RR) zurückgegriffen, da studiendesignbedingt von vergleichbaren medianen Beobachtungsdauern ausgegangen wird. Das RR wird in solchen Fällen trotz patientenindividuell unterschiedlicher Beobachtungsdauern als interpretierbar angesehen, da die individuell unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht auf informative Gründe (z. B. unterschiedliche Progressionsraten) zurückzuführen sind und davon auszugehen ist, dass die Beobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen ähnlich verteilt sind.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SENSCIS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SENSCIS als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Studie unter anderem in deutschen Studienzentren durchgeführt wurde und dass das Durchschnittsalter aller Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie sowie der hohe Frauenanteil der Versorgungsrealität entsprechen. Auch hinsichtlich weiterer Kriterien (bestehende Krankheitsdauer, Fibrosegrad der Lunge, Abstammung) geht der pU von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus. Zwar sei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer diffus-kutanen Form der SSc (dcSSc) in der Versorgungsrealität niedriger als in der Studie, allerdings lasse sich dies mit der höheren Wahrscheinlichkeit bei einer dcSSc eine SSc-ILD zu entwickeln erklären. Der vergleichsweise hohe Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer MMF-Therapie in der Studie SENSCIS beruhe auf regionalen Unterschieden bei der Verordnung. Insgesamt geht der pU davon aus, dass die Studienpopulation die zu untersuchende Population adäquat abbildet und die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Dyspnoe, bestehend aus dem Atemnot-Score und dem Funktionseinschränkungen-Score
 - Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ), bestehend aus dem Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) und 6 visuellen Analogskalen (VAS) zur Erfassung der sklerodermiespezifischen Krankheitssymptomatik
 - Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D VAS)
 - Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des Patient Global Impression of Health
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. George`s Respiratory Questionnaire [SGRQ])
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)
 - Diarrhö (PT, schwere UEs; angelehnt an die Operationalisierung der Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht. Für Ausführungen zum Endpunkt FVC als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben siehe Anhang D.

Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Diarrhö (PT, schwere UEs): Gemäß Studienprotokoll wurden neben den Diarrhöen (als Preferred Term [PT], UEs) auch schwere Diarrhöen erhoben. Die Operationalisierung sollte dabei gemäß der CTCAE-Einteilung (Version 4 [25]) erfolgen und alle Diarrhöen

CTCAE-Grad ≥ 3 umfassen. Im Studienprotokoll war Grad 3 dabei definiert als ein Anstieg auf ≥ 7 Stuhlgänge pro Tag im Vergleich zu Studienbeginn oder Stuhlinkontinenz, Grad 4 umfasste Diarrhöen mit lebensbedrohlichen Konsequenzen und Grad 5 umfasste Diarrhöen mit Todesfolge. Diese Definition weicht jedoch von der vom pU zitierten Version der CTCAE-Einteilung ab, die für Diarrhöen Grad 3 neben den genannten auch weitere mögliche Operationalisierungen umfasst (z. B. Diarrhöen, die zur Krankhauseinweisung führen). Trotz der Unterschiede im Abgleich mit der CTCAE-Einteilung (Version 4), wird die vom pU vorgelegte und a priori festgelegte Operationalisierung als hinreichende Näherung zur Abbildung schwerer Diarrhöen herangezogen.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	FACIT-Dyspnoe ^a	SHAQ ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (Patient Global Impression of Health VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	Diarrhö (PT, schwere UEs ^c)	Weitere spezifische UEs ^d	
SENSCIS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^e	
<p>a. bestehend aus dem Atemnot-Score und dem Funktionseinschränkungen-Score b. bestehend aus dem HAQ-DI und 6 sklerodermiespezifischen VAS c. angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad ≥ 3 (Version 4 [25]) d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, UEs)“ und „Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)“. e. Der pU legt für die schwerwiegenden PTs und SOCs Auswertungen vor, sofern sie bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Gemäß Dossievorlage sind in der vorliegenden Datensituation allerdings alle SUEs vorzulegen, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Unter Berücksichtigung der Studiengröße wären folglich alle Ereignisse darzustellen, die bei mindestens 8 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. Da die resultierende Abweichung jedoch gering ist, hat sie keine Auswirkungen auf die Bewertung.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Dyspnoe: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnoe; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMF: Mycophenolatmofetil; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George`s Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	FACIT-Dyspnoe ^a	SHAQ ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (Patient Global Impression of Health VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	Diarrhö (PT, schwere UEs ^c)	Weitere spezifische UEs ^d	
SENSCIS	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

a. bestehend aus dem Atemnot-Score und dem Funktionseinschränkungen-Score
b. bestehend aus dem HAQ-DI und 6 sklerodermiespezifischen VAS
c. angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad ≥ 3 (Version 4 [25], siehe Abschnitt 2.4.1).
d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, UEs)“ und „Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)“.

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Dyspnoe: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnoe; H: hoch; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMF: Mycophenolatmofetil; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte wird als niedrig eingestuft. Das stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nintedanib + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben ist in Anhang A und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SENSCIS					
Mortalität (Gesamtstudiendauer)^d					
Gesamtüberleben	149	n. e. 6 (4,0)	148	n. e. 7 (4,7)	0,93 [0,31; 2,77]; 0,895
<p>a. Patientinnen und Patienten, die bei Studienbeginn keine MMF-Therapie erhalten haben</p> <p>b. berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ATA-Status</p> <p>c. berechnet mittels Wald-Test</p> <p>d. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen</p> <p>ATA: Anti-Topoisomerase-Antikörper; BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMF: Mycophenolat-Mofetil; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI] ^d ; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^c	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^c	
SENSCIS							
Morbidity (52 Wochen)							
FACIT-Dyspnoe ^e							
Atemnot-Score	147	45,6 (9,6)	0,89 (0,58)	146	44,5 (9,8)	0,61 (0,58)	0,28 [-1,34; 1,90]; 0,733
Funktionseinschränkungen-Score	148	45,2 (9,2)	1,66 (0,56)	147	44,9 (9,8)	-0,06 (0,56)	1,73 [0,17; 3,28]; 0,030 Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51]
SHAQ ^f							
HAQ-DI	146	0,51 (0,63)	0,08 (0,04)	145	0,56 (0,65)	0,03 (0,04)	0,05 [-0,05; 0,15]; 0,324
VAS Schmerzen	135	2,60 (2,67)	0,11 (0,20)	141	2,59 (2,42)	-0,12 (0,20)	0,23 [-0,32; 0,79]; 0,406
VAS Darmprobleme	134	1,79 (2,59)	1,70 (0,22)	140	1,31 (2,03)	-0,25 (0,21)	1,95 [1,35; 2,55]; < 0,001 Hedges' g: 0,82 [0,57; 1,08]
VAS Atemwegsprobleme	134	2,60 (2,65)	0,33 (0,19)	140	2,58 (2,71)	0,08 (0,19)	0,25 [-0,29; 0,79]; 0,357
VAS Raynaud-Syndrom	133	2,69 (3,01)	0,43 (0,21)	140	2,99 (3,05)	-0,45 (0,21)	0,88 [0,29; 1,47]; 0,004 Hedges' g: 0,38 [0,12; 0,63]
VAS Digitale Ulzerationen	133	1,28 (2,42)	0,58 (0,20)	140	1,52 (2,58)	-0,05 (0,20)	0,62 [0,06; 1,18]; 0,030 Hedges' g: 0,28 [0,03; 0,53]
VAS Krankheits-schwere insgesamt	134	3,52 (2,74)	0,06 (0,20)	140	3,60 (2,74)	-0,22 (0,20)	0,27 [-0,29; 0,83]; 0,337
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g	149	68,51 (20,32)	-1,87 (1,45)	148	68,01 (18,89)	0,37 (1,45)	-2,24 [-6,28; 1,80]; 0,276
Gesundheitszustand (Patient Global Impression of Health VAS) ^g	148	6,14 (2,05)	-0,30 (0,18)	147	6,28 (1,97)	0,09 (0,18)	-0,40 [-0,90; 0,10]; 0,120

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI] ^d ; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^c	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^c	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)							
SGRQ-Gesamtscore ^h	145	37,95 (19,71)	1,44 (1,21)	145	37,75 (21,89)	-0,35 (1,20)	1,79 [-1,57; 5,16]; 0,294
<p>a. Patientinnen und Patienten, die bei Studienbeginn keine MMF-Therapie erhalten haben.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. Änderung gegenüber Ausgangswert über den Analysezeitraum aus MMRM</p> <p>d. berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten höhere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für Intervention. Der Atemnot-Score kann Werte zwischen 27,7 und 75,9 annehmen. Der Funktionseinschränkungen-Score kann Werte zwischen 29,7 und 76,7 annehmen.</p> <p>f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten höhere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für Intervention. Der HAQ-DI kann Werte von 0 bis 3 annehmen. Die VAS-Skalen können Werte von 0 bis 10 annehmen.</p> <p>g. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention - Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention. Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 und die Patient Global Impression of Health VAS Werte zwischen 0 und 10 annehmen.</p> <p>h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention - Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für die Intervention. Der SGRQ-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen und umfasst 3 Domänen (Symptome, Aktivität, Alltagsbelastung).</p> <p>ATA: Anti-Topoisomerase-Antikörper; BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Dyspnoe: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnoe; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SENSCIS					
Nebenwirkungen^d (Gesamtstudiendauer^e)					
UEs (ergänzend dargestellt)	149	147 (98,7)	148	144 (97,3)	–
SUEs	149	43 (28,9)	148	51 (34,5)	0,84 [0,60; 1,17]; 0,306
Abbruch wegen UEs	149	33 (22,1)	148	18 (12,2)	1,82 [1,07; 3,09]; 0,024
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts ^f (SOC, UEs)	149	133 (89,3)	148	85 (57,4)	1,55 [1,34; 1,80]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ^g)	149	18 (12,1)	148	4 (2,7)	4,47 [1,55; 12,89]; 0,002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ^h (SOC, UEs)	149	25 (16,8)	148	7 (4,7)	3,55 [1,58; 7,95]; < 0,001
Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)	149	25 (16,8)	148	11 (7,4)	2,26 [1,15; 4,42]; 0,015
<p>a. Patientinnen und Patienten, die bei Studienbeginn keine MMF-Therapie erhalten haben</p> <p>b. berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode</p> <p>c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [26])</p> <p>d. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst.</p> <p>e. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen</p> <p>f. PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen (siehe Tabelle 23)</p> <p>g. angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad ≥ 3 (Version 4 [25])</p> <p>h. PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Appetit vermindert (siehe Tabelle 23)</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Die Auswertungen für die PRO-Endpunkte beziehen sich im Gegensatz zu den Auswertungen zu den Endpunkten den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen auf den Auswertungszeitpunkt 52 Wochen (siehe Textabschnitt Auswertungszeitpunkte). Die Ergebnisse für die PRO-Endpunkte zum Studienende unter Berücksichtigung der Gesamtstudiendauer zeigen weitgehend vergleichbare Ergebnisse (siehe Modul 4 des Dossiers, Abschnitte 4.3.1.3.2 und 4.3.1.3.3).

Der pU zieht neben den Ergebnissen der relevanten Teilpopulation (non-MMF-Population, siehe Textabschnitt zur relevanten Teilpopulation in Abschnitt 2.3.2) auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Der Abgleich mit den Angaben des pU erfolgt an dieser Stelle ausschließlich für die relevante Teilpopulation.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Zusätzlich zum Endpunkt Gesamtüberleben zieht der pU in der Endpunktkategorie Mortalität auch die Ergebnisse der FVC als Surrogat für Mortalität heran und leitet basierend auf diesen Ergebnissen einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Die Einschätzung des pU, dass es sich bei der FVC um einen validen Surrogatendpunkt für die Mortalität handelt, wird nicht geteilt (siehe Anhang D) und die Ergebnisse des Endpunkts FVC werden folglich bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Morbidität

FACIT-Dyspnoe

Atemnot-Score

Für den Atemnot-Score zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Funktionseinschränkungen-Score

Für den Funktionseinschränkungen-Score zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Scleroderma Health Assessment Questionnaire

HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheitsschwere insgesamt

Für die Skalen HAQ-DI, VAS Schmerzen, VAS Atemwegsprobleme und VAS Krankheitsschwere insgesamt zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht hinsichtlich der Ergebnisbeschreibung der Einschätzung des pU. Allerdings zieht der pU die Skalen HAQ DI, VAS Schmerzen und VAS Krankheitsschwere insgesamt nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da sie nicht die SSc-ILD-spezifische Morbidität, sondern die Morbidität der Grunderkrankung (SSc) abbilden.

VAS Darmprobleme

Für die VAS Darmprobleme zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für die VAS Darmprobleme ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Dies entspricht hinsichtlich der Ergebnisbeschreibung der Einschätzung des pU. Allerdings zieht der pU diese Skala nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da sie nicht die SSc-ILD-spezifische Morbidität, sondern die Morbidität der Grunderkrankung (SSc) erfasst. Zudem bilde das Ergebnis das gastrointestinale Nebenwirkungsprofil von Nintedanib ab.

VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen

Für die VAS Raynaud-Syndrom und VAS Digitale Ulzerationen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht hinsichtlich der Ergebnisbeschreibung der Einschätzung des pU. Allerdings zieht der pU diese Skalen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da sie nicht die SSc-ILD-spezifische Morbidität, sondern die Morbidität der Grunderkrankung (SSc) abbilden.

Gesundheitszustand***EQ-5D VAS***

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Patient Global Impression of Health VAS

Für den Endpunkt Patient Global Impression of Health VAS zur Erfassung des Gesundheitszustands zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***St. George`s Respiratory Questionnaire***

Für den Gesamtscore des SGRQ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen***SUEs***

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es ist jedoch insgesamt fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder möglicherweise eher Symptome der Erkrankung abbildet, da gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll auch Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung SSc zurückgehen (z. B. Vaskulopathien) in der Studie SENSICIS als UEs erfasst werden sollten.

Dies entspricht hinsichtlich der Ergebnisbeschreibung der Einschätzung des pU. Eine mögliche Abbildung von Nutzenaspekten in diesem Endpunkt adressiert der pU in seinem Dossier nicht.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Dies entspricht für die in der Dossierbewertung ausgewählten spezifischen UEs der Einschätzung des pU. Der pU zieht jedoch zusätzlich zu den ausgewählten UEs weitere spezifische UEs heran.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)

Subgruppenanalysen liegen für alle eingeschlossenen Endpunkte vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

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

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

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

VAS Darmprobleme

Die VAS Darmprobleme als Bestandteil des SHAQ erfasst die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Darmprobleme im Verlauf der letzten sieben Tage. Es ergeben sich Werte von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (sehr starke Beeinträchtigung). Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn eine eher geringe Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Darmprobleme (ca. 1,5; siehe Tabelle 14). Im Modul 4 liegen keine weiteren Informationen vor, die Rückschluss auf die Schwere des Endpunkts zulassen. Der Endpunkt Darmprobleme VAS wird daher der Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Es liegen keine Informationen darüber vor, welchem Schweregrad die UEs, die zu einem Abbruch der Therapie geführt haben, zuzuordnen sind. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subskala	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung zu Woche 52 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	Median: n. e. vs. n. e. 4,0 % vs. 4,7 % HR: 0,93 [0,31; 2,77]; p = 0,895	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
FACIT-Dyspnoe		
Atemnot-Score	0,89 vs. 0,61 MD: 0,28 [-1,34; 1,90]; p = 0,733	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Funktionseinschränkungen-Score	1,66 vs. -0,06 MD: 1,73 [0,17; 3,28]; p = 0,030 Hedges' g: 0,27 [0,03; 0,51] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SHAQ		
HAQ-DI	0,08 vs. 0,03 MD: 0,05 [-0,05; 0,15]; p = 0,324	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VAS Schmerzen	0,11 vs. -0,12 MD: 0,23 [-0,32; 0,79]; p = 0,406	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VAS Darmprobleme	1,70 vs. -0,25 MD: 1,95 [1,35; 2,55]; p < 0,001 Hedges' g: 0,82 [0,57; 1,08] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
VAS Atemwegsprobleme	0,33 vs. 0,08 MD: 0,25 [-0,29; 0,79]; p = 0,357	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VAS Raynaud-Syndrom	0,43 vs. -0,45 MD: 0,88 [0,29; 1,47]; p = 0,004 Hedges' g: 0,38 [0,12; 0,63] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subskala	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung zu Woche 52 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
VAS Digitale Ulzerationen	0,58 vs. -0,05 MD: 0,62 [0,06; 1,18]; p = 0,030 Hedges' g: 0,28 [0,03; 0,53] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VAS Krankheitsschwere insgesamt	0,06 vs. -0,22 MD: 0,27 [-0,29; 0,83]; p = 0,337	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	-1,87 vs. 0,37 MD: -2,24 [-6,28; 1,80]; p = 0,276	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (Patient Global Impression of Health VAS)	-0,30 vs. 0,09 MD: -0,40 [-0,90; 0,10]; p = 0,120	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ	1,44 vs. -0,35 MD: 1,79 [-1,57; 5,16]; p = 0,294	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	28,9 % vs. 34,5 % RR: 0,84 [0,60; 1,17]; p = 0,306	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	22,1 % vs. 12,2 % RR: 1,82 [1,07; 3,09]; RR ^d : 0,55 [0,32; 0,93]; p = 0,024	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^e
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	89,3 % vs. 57,4 % RR: 1,55 [1,34; 1,80]; RR ^d : 0,65 [0,56; 0,75]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Diarrhö (schwere UEs)	12,1 % vs. 2,7 % RR: 4,47 [1,55; 12,89]; RR ^d : 0,22 [0,08; 0,65]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Subskala	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung zu Woche 52 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs)	16,8 % vs. 4,7 % RR: 3,55 [1,58; 7,95]; RR ^d : 0,28 [0,13; 0,63]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Gefäßerkrankungen (UEs) ^f	16,8 % vs. 7,4 % RR: 2,26 [1,15; 4,42]; RR ^d : 0,44 [0,23; 0,87]; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f. Es ist jedoch fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder möglicherweise eher Symptome der Erkrankung abbildet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Dyspnoe: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnoe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nintedanib im Vergleich zu BSC (non-MMF-Population)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ VAS Darmprobleme: Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Gefäßerkrankungen (UEs)^a: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
a. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder möglicherweise eher Symptome der Erkrankung abbildet.	
BSC: Best supportive Care; UEs: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Nintedanib gegenüber einer BSC, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Hinweis. Diese betreffen maßgeblich Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads, die überwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen umfassen. Zwar zeigt sich auch ein negativer Effekt bei der VAS Darmprobleme. Aufgrund der für Nintedanib berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist allerdings denkbar, dass der beobachtete negative Effekt bei diesem Endpunkt ebenfalls eher auf die Nebenwirkungen und weniger auf Veränderungen in der krankheitsspezifischen Symptomatik zurückzuführen ist.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit einer SSc-ILD einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Tabelle 18: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)	BSC	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSc: systemische Sklerose		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unter Berücksichtigung weiterer Endpunkte (insbesondere der FVC) einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neuen Anwendungsgebiet der Fachinformation von Nintedanib. Demnach wird Nintedanib angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit SSc-ILD [12].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf im Therapiegebiet der SSc-ILD, da bisher keine zielgerichteten antifibrotischen Therapien dafür zugelassen sind. Diese sollen vor allem das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen bzw. verhindern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berücksichtigt Publikationen bezüglich Erwachsener mit SSc-ILD und / oder SSc ab dem Jahr 2010 bis Ende Januar 2020 mit Daten aus Deutschland und Europa. Er beschreibt, dass sich in den identifizierten Quellen keine direkten Angaben zu Prävalenz oder Inzidenz der SSc-ILD in der Gesamtbevölkerung befinden. Daher leitet er die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation über Angaben zur SSc in Verbindung mit Daten zur ILD bei SSc her. Dabei verwendet der pU ausschließlich Daten zur Prävalenz.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte. Aufgrund der in der Literatur identifizierten breiten Spannen für die Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit SSc sowie für den Anteil der Betroffenen mit ILD an den Patientinnen und Patienten mit SSc verwendet er zu einem Basiswert zusätzlich Unsicherheitsspannen. Das Vorgehen des pU ist in der Tabelle 19 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil Basiswert [%]; (UG–OG)	Basiswert [Patientenzahl]; (UG–OG)
1	GKV-Versicherte \geq 18 Jahre		60 860 787
2	Erwachsene mit SSc in der GKV	0,0260 % (0,0040 %–0,0350 %)	15 806 (2434–21 301)
3	Erwachsene mit SSc-ILD in der GKV	30,90 % (9,45 %–50,15 %)	4886 (230–10 683)

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; OG: Obergrenze; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSc: systemischer Sklerose; UG: Untergrenze

Im Folgenden werden die Anteilswerte und Zwischenergebnisse beschrieben, die für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation letztendlich herangezogen wurden.

Schritt 1) GKV-Versicherte \geq 18 Jahre

Der pU berechnet zunächst einen GKV-Anteil von 87,7 % aus dem Quotient von 72 781 399 GKV-Versicherten im Jahr 2018 [27] und 83 019 213 in Deutschland lebenden Personen zum Stichtag 31.12.2018 [28]. Aus der Multiplikation von 69 421 785 in Deutschland lebenden Personen \geq 18 Jahre [28] und dem GKV-Anteil ergeben sich im 1. Schritt insgesamt 60 860 787 GKV-Versicherte \geq 18 Jahre als Ausgangsbasis.

Schritt 2) Erwachsene mit SSc in der GKV

Im 2. Schritt verwendet der pU eine Prävalenz für die SSc aus insgesamt 3 Quellen:

Der Bericht des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung (ZI) von Schulz et al. 2015 [29] stellt seltene Erkrankungen von Erwachsenen und Kindern auf Basis ambulanter Abrechnungsdaten der Jahre 2008 bis 2011 basierend auf der Angabe zu einer gesicherten Diagnose über mindestens 2 Quartale des jeweiligen Auswertungsjahres dar. Ausgewertet wurden die ICD-10-Diagnosekodierungen (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) M34.0 „Progressive systemische Sklerose“, M34.9 „Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet“ und M34.8 „Sonstige Formen der systemischen Sklerose“. Es ergab sich eine durchschnittliche Prävalenz von 25,97 Betroffene pro 100 000 GKV-Versicherten (entsprechend 0,0260 %), welche der pU als Basiswert ansetzt.

Der pU verwendet zusätzlich eine Unter- und Obergrenze für die Prävalenz, um Unsicherheiten im Bericht des ZI und die breite Spanne der Angaben aus den identifizierten Quellen zu berücksichtigen. Als Untergrenze verwendet er die auf der Homepage des Deutschen Netzwerk für Systemische Sklerodermie e. V. (DNSS) angegebene Untergrenze für die Prävalenz von 40 Betroffenen pro 1 Million Einwohner (entsprechend 0,0040 %) [30].

Als Obergrenze gibt er eine Prävalenz von 35 Betroffenen pro 100 000 Einwohner (entsprechend 0,0350 %) basierend auf Daten der Europäischen Union an, die er u. a. aus den Angaben des Public summary of opinion on orphan designations der European Medicines Agency (EMA) aus dem Jahr 2011 [31] entnimmt.

Durch Übertragung der Angaben zur Prävalenz auf die Anzahl der GKV-Versicherten ≥ 18 aus Schritt 1) ergibt sich laut pU eine Anzahl von 15 806 (2434 bis 21 301) Erwachsenen mit SSc in der GKV.

Schritt 3) Erwachsene mit SSc-ILD in der GKV

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ILD an denen mit SSc verwendet der pU als Basiswert ein Poster des DNSS-Registers von Kreuter et al. aus dem Jahr 2019 (n = 4306, Follow-up von $34,4 \pm 12,6$ Monate) und entnimmt diesem eine Angabe von 30,90 % [32]. Vom pU wird wiederum zusätzlich eine Unter- und Obergrenze gebildet, um die breite Spanne der Angaben aus den Quellen sowie Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich Diagnostik und Fibrosierungsgrad zu berücksichtigen.

In der Publikation von Hoffmann-Vold et al. 2019 [33] wurden insgesamt 815 Einwohnerinnen und Einwohner der Jahre 2000 bis 2012 in Norwegen untersucht, die vor dem Jahr 2000 oder im Betrachtungszeitraum (2000 bis 2012) eine Diagnose SSc anhand der ICD-10-Codes M34.0 „Progressive systemische Sklerose“, M34.1 „CR(E)ST-Syndrom“, M34.8 „Sonstige Formen der systemischen Sklerose“ und M34.9 „Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet“ aufwiesen. Die Diagnose einer ILD erfolgte anhand von hochauflösender Computertomografie (HRCTs) durch 2 Ärzte, die gegenüber Lungenfunktionstests und körperlichem Zustand der Patientinnen und Patienten verblindet waren. Ein HRCT lag von insgesamt 650 der 815 Patientinnen und Patienten vor. Der pU entnimmt eine Anzahl von 77 Patientinnen und Patienten, die mit einem HCRT eine ILD-Fibrosierung > 10 % aufwiesen und berechnet einen Anteil von 9,45 % (77/815 Patientinnen und Patienten). Zusätzlich entnimmt er die Anzahl von 326 Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer HRCT eine ILD-Fibrosierung unabhängig vom Fibrosierungsgrad (d. h. einschließlich einer ILD Fibrosierung < 10 %) aufgezeigt werden konnte. Daraus berechnet er einen Anteil von 50,15 % (326/650 Patientinnen und Patienten).

Es ergeben sich laut pU 4886 (230 bis 10 683) Erwachsene mit SSc-ILD in der GKV.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 A des Dossiers dar.

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Bestehende Unsicherheiten werden im Folgenden beschrieben.

Zu Schritt 2) Erwachsene mit SSc in der GKV

Der pU ermittelt eine Prävalenz aus ZI-Daten (25,97 pro 100 000), die sich auf GKV-Versicherte bezieht und auch Kinder einschließt. Diese Prävalenz wendet er auf GKV-Versicherte ≥ 18 Jahren an (Schritt 1). Die Prävalenz müsste jedoch auf sämtliche GKV-Versicherte angewendet werden. Die Verteilung der SSc bei Kindern und Erwachsenen müsste erst in einem weiteren Schritt berücksichtigt werden. Da Kinder eher selten betroffen sind, führt das Vorgehen des pU an dieser Stelle zu einer Unterschätzung.

Des Weiteren wird dem Bericht des ZI [29] eine durchschnittliche jährliche Prävalenz der Jahre 2008 bis 2011 (gepoolte jährliche Patientenzahl im Betrachtungszeitraum, $n = 18\,078,50$) entnommen. Dieser Prävalenz liegen die ICD-10 Diagnosen M34.0 „Progressive systemische Sklerose“, M34.9 „Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet“ und M34.8 „Sonstige Formen der systemischen Sklerose“ zugrunde. Der pU berücksichtigt weder den Code M34.1 „CR(E)ST-Syndrom“, der ebenfalls unter M34.- systemische Sklerose verortet ist, noch den Code M34.2 „Systemische Sklerose, durch Arzneimittel oder chemische Substanzen induziert“. Im Bericht des ZI wird die Diagnose M34.1 „CR(E)ST-Syndrom“ separat mit einer Prävalenz von 8,6 pro 100 000 Versicherte ausgewiesen. Die Diagnose M34.1 ist im Bericht nicht enthalten. Somit ist die Prävalenz der SSc insgesamt unterschätzt.

In der Quelle von der EMA [34] und auf der Homepage des DNSS [30] werden lediglich Daten zur Prävalenz der SSc, die der pU für die Bildung der Unter- und Obergrenze verwendet, ohne Quellenangaben aufgeführt.

Zu Schritt 3) Erwachsene mit SSc-ILD in der GKV

Die breite Spanne an Anteilen in der Literatur ist laut pU erklärbar aufgrund von Unterschieden zur Methodik der Berechnung des Anteils, zur Krankheitsdauer der Patientinnen und Patienten, zur zugrunde liegenden ILD-Diagnostik und zur Zusammensetzung von Patientenkohorten (z. B. Subtypen der SSc: diffus-kutan oder limitiert-kutan).

Aus der Auswertung des DNSS-Register von Kreuter et al. aus dem Jahr 2019 [32], dem der pU den Basiswert von 30,90 % entnimmt, geht nicht hervor, ob der Anteil aus einer inzidenten oder prävalenten Patientenpopulation erhoben wurde. Zudem ist nicht beschrieben welche ILD-Diagnostik zugrunde liegt.

In der Publikation von Hoffmann-Vold et al. 2019 waren von allen 815 Einwohnern 77 % ($n = 630$) im Betrachtungszeitraum neu erkrankt an einer SSc und 23 % ($n = 185$) bereits vor dem Jahr 2000 an einer SSc erkrankt. Da es sich bei der SSc-ILD um eine chronisch-progrediente Erkrankung handelt, könnte die niedrige Untergrenze (9,45 %) durch den überwiegenden Einschluss von Neuerkrankten in die Studie begründet sein. Die Übertragbarkeit von Anteilen, die überwiegend auf der Basis von neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit SSc gewonnen wurden, auf eine prävalente Population (Schritt 2) ist deshalb mit Unsicherheit behaftet. Zudem ist unklar, ob Anteile aus einer norwegischen Kohorte auf Deutschland übertragbar sind.

Eine weitere vom pU im Rahmen der Recherche identifizierte Auswertung dieses Registers von Moinzadeh et al. aus dem Jahr 2015 [35] gibt einen Anteil von 36,5 % der Lungenfibrose bei Patientinnen und Patienten mit SSc (n = 3240) an. Die durchschnittliche Krankheitsdauer mit SSc betrug $7,6 \pm 0,2$ Jahre bis die Patientinnen und Patienten erstmals im Jahr 2003 registriert wurden (ermittelt über n = 2522). Somit stammt dieser Anteil aus einer prävalenten Population und liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie der Basiswert. Die Diagnose einer Lungenfibrose erfolgte anhand einer bilateralen Fibrose durch HRCT und / oder Röntgenbild plus Totalkapazität mithilfe von Lungenfunktionstests < 80 %.

Es ist somit anzunehmen, dass der Anteil der ILD an der SSc für Deutschland unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten im oberen Bereich der Spanne des pU liegt.

Gesamtfazit

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der von ihm in Modul 3 A hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen unter der Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten im oberen Bereich der vom pU angesetzten Spanne liegt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU kann aufgrund der limitierten Datenlage keine Abschätzung über die zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD vorgenommen werden. Er geht grundsätzlich von einer stabilen Inzidenz und Prävalenz aus. Für die Prävalenz der SSc-ILD in den nächsten 5 Jahren gibt er 8,0 pro 100 000 Personen (0,4 bis 17,6 pro 100 000 Personen) an. Diese berechnet er auf Basis der Prävalenz der SSc von 26 pro 100 000 Personen (4 bis 35 pro 100 000 Personen) und dem Anteil der ILD bei Patientinnen und Patienten mit SSc von 30,9 % (Spanne 9,5 % bis 50,2 %) [29,30,32-34]. Für die Inzidenz liegen laut pU zum Anteil der ILD unter inzidenten Patientinnen und Patienten mit SSc keine ausreichenden Daten vor.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care (BSC)

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU erläutert, dass gemäß der Fachinformation [12] die Therapiedauer nicht beschränkt ist und er von einer kontinuierlichen Behandlung mit 365 Behandlungstagen ausgeht. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation von Nintedanib [12]. Demnach wird 150 mg Nintedanib 2-mal täglich eingenommen. Der pU stellt ebenfalls den Verbrauch für eine Dosis von 2-mal 100 mg täglich dar, die nur für Patientinnen und Patienten empfohlen wird, die eine Dosis von 2-mal 150 mg nicht tolerieren.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Kosten für Nintedanib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2020 wieder. Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [36]). Nach Ablauf dieses Zeitraums liegen die Kosten entsprechend höher.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt Kosten für die gemäß der Fachinformation [12] zusätzlich notwendigen Untersuchungen der Leberfunktion auf. Dies ist nachvollziehbar. Ebenso können Kosten für die laut Fachinformation notwendige Überwachung der Nierenfunktion angesetzt werden [12].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für Nintedanib in Höhe von 38 694,39 € (31 551,59 € bei reduzierter Dosis für Patientinnen und Patienten, die die empfohlene Dosis nicht tolerieren). Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten bestehen aus den Arzneimittelkosten sowie den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind in der Größenordnung plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt verschiedene Faktoren, die die Anzahl der behandelten Patientinnen und Patienten in der Versorgungsrealität beeinflussen können. Dazu gehören unter anderem Kontraindikationen wie z. B. die schwere pulmonale Hypertonie, Therapieabbrüche, bisherige Behandlungsoptionen sowie Patientenpräferenzen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Nintedanib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)	BSC	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSc: systemische Sklerose		

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

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

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nintedanib	interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)	4886 (230 bis 10 683)	In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der von ihm in Modul 3 A hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen unter der Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten im oberen Bereich der vom pU angesetzten Spanne liegt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer SSc-ILD: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nintedanib	interstitielle Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)	38 694,39 ^b	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
BSC ^c		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC ^c	Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD)	patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angabe des pU. Die Angaben zu Nintedanib enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU enthalten einen Mehrwertsteuersatz von 16 %. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.</p> <p>b. 31 551,59 € bei reduzierter Dosis für Patientinnen und Patienten, die die empfohlene Dosis nicht tolerieren.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass Kosten für Best supportive Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel anfallen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSc-ILD: interstitielle Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Behandlung sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen haben, für die Ofev angezeigt ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen wird. Nintedanib Kapseln sind oral anzuwenden, vorzugsweise zu einer Mahlzeit, und sollten unzerkaut im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Bei versäumter Einnahme sollte die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 300 mg sollte nicht überschritten werden.

Neben einer gegebenenfalls indizierten symptomatischen Therapie können Nebenwirkungen von Nintedanib durch Dosisreduktion oder vorübergehende Therapieunterbrechung behandelt werden, bis die spezifische Nebenwirkung so weit

abgeklungen ist, dass eine Fortsetzung der Therapie möglich ist. Die Behandlung kann mit der vollen Dosis oder einer reduzierten Dosiswiederaufgenommen werden. Falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Nintedanib abgebrochen werden.

Wenn Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten, kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Die Behandlung kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden. Bei anhaltender schwerer Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen sollte die Therapie mit Ofev[®] abgebrochen werden.

Vor Beginn und im ersten Monat einer Behandlung mit Nintedanib sollten die Lebertransaminasen- und Bilirubinspiegel überprüft werden. Patienten sollten in den darauffolgenden zwei Behandlungsmonaten in regelmäßigen Abständen und anschließend periodisch (z. B. bei jedem Patientenbesuch) oder, wenn klinisch indiziert, überprüft werden. Bei Patienten mit geringem Körpergewicht (<65 kg), Patienten asiatischer Herkunft und Frauen wird eine engmaschige Überwachung der Leberenzyme empfohlen.

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

Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (<30 ml/min Kreatinin-Clearance) nicht untersucht.

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

Nintedanib kann beim Menschen fetale Schäden verursachen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Ofev[®] sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Nintedanib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern kann. Deshalb sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode benutzen. Vor der Behandlung mit Ofev[®] muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, der während der Behandlung gegebenenfalls

wiederholt wird. Das Stillen soll während der Behandlung mit Nintedanib abgebrochen werden.

Nicht empfohlen wird die Therapie bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B und C). Ofev sollte bei Patienten mit schwerwiegender pulmonaler Hypertonie nicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer pulmonaler Hypertonie wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit, bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte, bei Patienten, die eine frequenzkorrigierte QT-Zeit-Verlängerung entwickeln können, bei Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit erblich bedingter Blutungsneigung oder Patienten, die eine Vollantikoagulation erhalten, bei Wundheilungsprozessen sowie bei der gleichzeitigen Gabe von starken P-Glykoprotein-Induktoren oder -Inhibitoren. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangenen abdominalchirurgischen Eingriffen, früheren Magengeschwüren, Divertikulose oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden oder nichtsteroidalen Antirheumatika geboten. Mit der Einnahme von Ofev sollte frühestens 4 Wochen nach einer Bauchoperation begonnen werden. Die Therapie mit Ofev[®] sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden.

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Boehringer Ingelheim. A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.12.2019 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597933>.
3. Boehringer Ingelheim. 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) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.09.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000392-28.
4. Boehringer Ingelheim. A trial to compare nintedanib with placebo for patients with scleroderma related lung fibrosis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.12.2019 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02597933>.
5. Boehringer Ingelheim. 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): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 13.11.2019 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000392-28/results>.
6. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019; 380(26): 2518-2528.
7. Kuwana M, Ogura T, Makino S, Homma S, Kondoh Y, Saito A et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Mod Rheumatol* 23.04.2020 [Epub ahead of print].
8. Distler O, Kevin KB, Distler JHW, Assassi S, Maher TM, Cottin V et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSICIS). *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35(4 Suppl 106): S75-S81.
9. European Medicines Agency. Ofev: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003821/II/0026 [online]. 28.07.2020 [Zugriff: 09.10.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

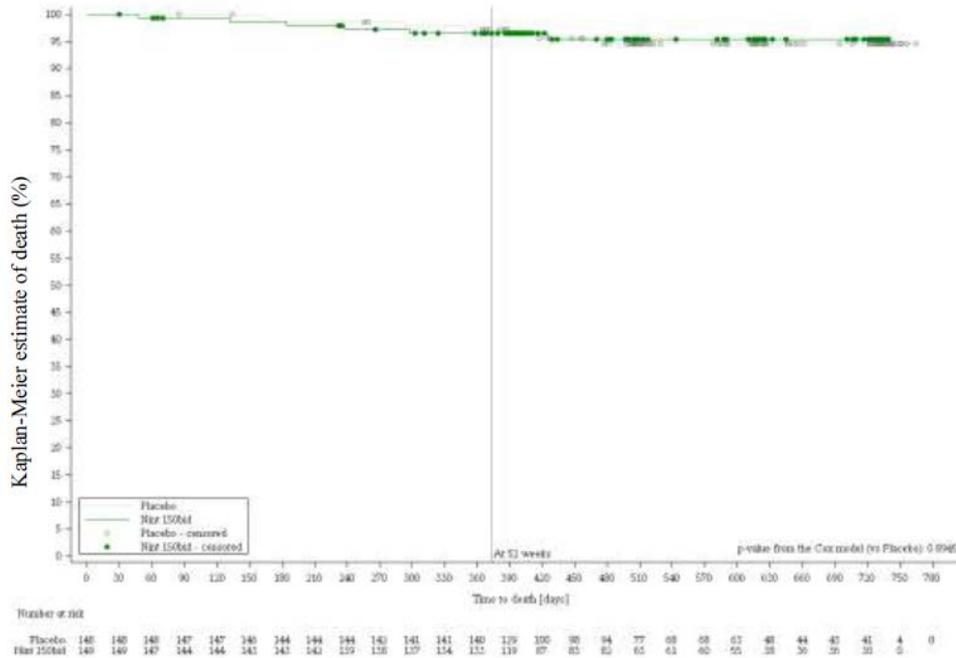
10. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65(11): 2737-2747.
11. Boehringer Ingelheim. An open-label extension trial to assess the long term safety of nintedanib in patients with ‘Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease’ (SSc-ILD) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003403-66.
12. Boehringer Ingelheim. Ofev Weichkapseln: Fachinformation [online]. 07.2020 [Zugriff: 14.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Heumann. Mycophenolatmofetil Heumann 250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 14.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Medac. Methotrexat 15 Injektionslösung medac: Fachinformation [online]. 07.2020 [Zugriff: 14.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0. Köln: IQWiG; 2020. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-6-0.pdf>.
16. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Klerup EC et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): 708-719.
17. Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, Roth MD, Khanna D, Furst DE et al. Improved cough and cough-specific quality of life in patients treated for scleroderma-related interstitial lung disease: results of Scleroderma Lung Study II. *Chest* 2017; 151(4): 813-820.
18. Hoffmann-Vold A-M, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatology* 2020; 2(2): e71-e83.
19. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res* 2019; 20: 13.
20. Prasse A, Bonella F, Müller-Ladner U, Witte T, Hunzelmann N, Distler J. Therapie der systemischen Sklerose-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung. *Z Rheumatol* 2020; 79: 294–303.
21. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8): 1327-1339.

22. Adler S, Huscher D, Siegert E, Allanore Y, Czirjak L, DelGaldo F et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease: individualized immunosuppressive therapy and course of lung function; results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther* 2018; 20(1): 17.
23. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/552/>].
24. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2(1): 11-18.
25. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): version 4.0 [online]. 14.06.2010 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
26. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2018 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 18. März [online]. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf.
28. Statistisches Bundesamt. GENESIS, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2018, Altersjahre [online]. [Zugriff: 11.02.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online/data?operation=table&code=12411-0005&levelindex=0&levelid=1571924275464>.
29. Schulz M, Wandrey M, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011. 2015.
30. Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie. Patienteninformation [online]. [Zugriff: 07.02.2020]. URL: <http://sklerodermie.info/patienteninformation/>.
31. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Paquinimod for the treatment of systemic sclerosis [online]. 2011. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/836-public-summary-opinion-orphan-designation-paquinimod-treatment-systemic-sclerosis_en.pdf.
32. Kreuter M, Bonella F, Blank N, Siegert E, Henes J, Worm M et al. Predictors for the development of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD) -data from the German SSc-network. Presented at the American Thoracic Society Conference 2019.

33. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M et al. Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(10): 1258-1266.
34. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Nintedanib for the treatment of systemic sclerosis [online]. 2016. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161724>.
35. Moinzadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, Blank N, Distler JH, Fierlbeck G et al. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(4): 730-737.
36. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.
37. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.
38. 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.
39. Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, Li N, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(1): 122-130.
40. Hoffmann-Vold AM, Midtvedt O, Garen T, Lund M, Aalokken TM, Gran JT et al. Moderate decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in systemic sclerosis patients. *ACR Meeting Abstracts - 2014 ACR/ARHP Annual Meeting 2014*; Abstract Number 724.
41. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(8): 1670-1678.
42. Guler SA, Winstone TA, Murphy D, Hague C, Soon J, Sulaiman N et al. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(12): 1427-1433.
43. Sobanski V, De Vries-Bouwstra J, Hoffmann-Vold AM, Huscher D, Alves M, Matucci-Cerinic M et al. Association of short-term longitudinal changes in clinical and physiologic variables with overall survival in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD); presented at the 2018 ACR/ARHP Annual Meeting. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70(Suppl 10).
44. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(5): 543-548.

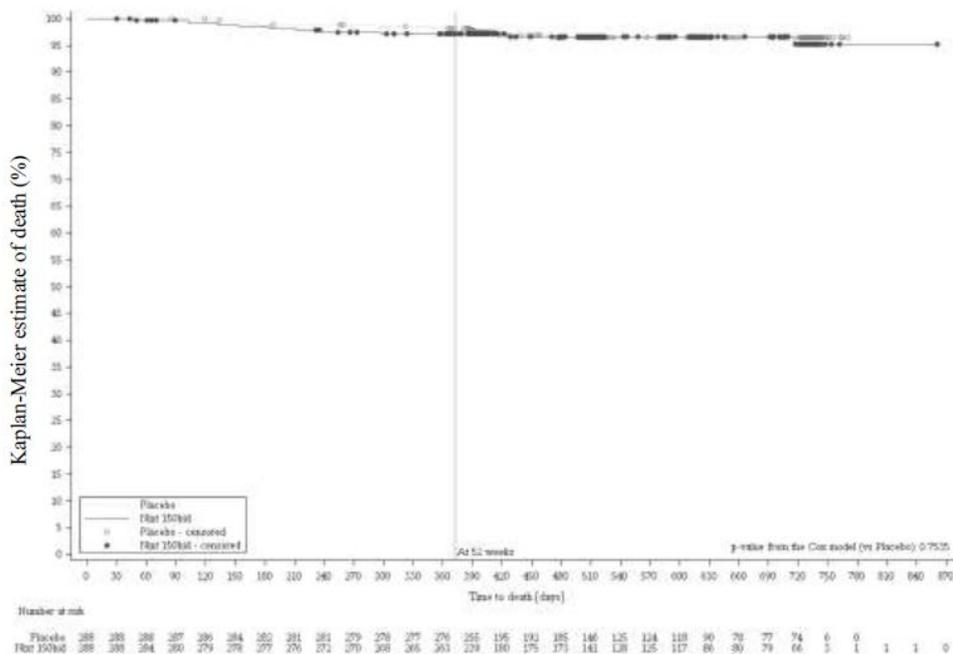
45. Latsi PI, Du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(5): 531-537.
46. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(6): 639-644.
47. Collard HR, Loyd JE, King TE Jr, Lancaster LH. Current diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: a survey of academic physicians. *Respir Med* 2007; 101(9): 2011-2016.
48. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35(4): 830-836.
49. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(12): 1382-1389.
50. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2012; 67(5): 407-411.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven



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

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, non-MMF-Population



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

Abbildung 3: Ergänzende Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, Gesamtpopulation

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population^b (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 149	Placebo + BSC N = 148
SOC^c PT^c		
SENSCIS (Gesamtstudiendauer^d)		
Gesamtrate UEs	147 (98,7)	144 (97,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (4,7)	12 (8,1)
Herzerkrankungen	14 (9,4)	19 (12,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	133 (89,3)	85 (57,4)
Abdominalschmerz	21 (14,1)	15 (10,1)
Schmerzen Oberbauch	15 (10,1)	8 (5,4)
Diarrhoe	113 (75,8)	45 (30,4)
Uebelkeit	52 (34,9)	18 (12,2)
Erbrechen	43 (28,9)	15 (10,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	40 (26,8)	39 (26,4)
Ermuedung	12 (8,1)	7 (4,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (10,1)	5 (3,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	102 (68,5)	94 (63,5)
Bronchitis	9 (6,0)	15 (10,1)
Grippe	10 (6,7)	2 (1,4)
Nasopharyngitis	32 (21,5)	30 (20,3)
Infektion der oberen Atemwege	14 (9,4)	15 (10,1)
Harnwegsinfektion	9 (6,0)	13 (8,8)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population^b (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 149	Placebo + BSC N = 148
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (13,4)	21 (14,2)
Untersuchungen	58 (38,9)	32 (21,6)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (10,1)	1 (0,7)
Aspartataminotransferase erhöht	12 (8,1)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	24 (16,1)	10 (6,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (16,8)	7 (4,7)
Appetit vermindert	13 (8,7)	3 (2,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	57 (38,3)	48 (32,4)
Arthralgie	10 (6,7)	9 (6,1)
Rueckenschmerzen	13 (8,7)	8 (5,4)
Schmerz in einer Extremität	10 (6,7)	7 (4,7)
Erkrankungen des Nervensystems	26 (17,4)	26 (17,6)
Kopfschmerzen	15 (10,1)	11 (7,4)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (7,4)	13 (8,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (3,4)	11 (7,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54 (36,2)	66 (44,6)
Husten	16 (10,7)	27 (18,2)
Dyspnoe	10 (6,7)	16 (10,8)
Interstitielle Lungenerkrankung	13 (8,7)	7 (4,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	54 (36,2)	55 (37,2)
Hautulkus	33 (22,1)	28 (18,9)
Gefaesserkrankungen	25 (16,8)	11 (7,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie keine MMF-Therapie erhalten haben.</p> <p>c. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>d. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMF-Mycophenolat-Mofetil; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population^b

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 149	Placebo + BSC N = 148
SENSCIS Gesamtstudiendauer ^d)		
Gesamtrate SUEs	43 (28,9)	51 (34,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (9,4)	9 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (12,1)	20 (13,5)
<p>a. Der pU legt für die schwerwiegenden PTs und SOCs Auswertungen vor, sofern sie bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Gemäß Dossievorlage sind in der vorliegenden Datensituation allerdings alle SUEs vorzulegen, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Unter Berücksichtigung der Studiengröße wären folglich alle Ereignisse darzustellen, die bei mindestens 8 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. Da die resultierende Abweichung jedoch gering ist, hat sie keine Auswirkungen auf die Bewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie keine MMF-Therapie erhalten haben.</p> <p>c. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>d. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMF-Mycophenolat-Mofetil; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population^a (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 149	Placebo + BSC N = 148
SENSCIS (Gesamtstudiendauer^c)		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	33 (22,1)	18 (12,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (10,7)	4 (2,7)
Diarrhoe	13 (8,7)	0 (0)
Schmerzen Oberbauch	3 (2,0)	1 (0,7)
Uebelkeit	2 (1,3)	0 (0)
Dysphagie	1 (0,7)	0 (0)
Erbrechen	1 (0,7)	1 (0,7)
Bauch aufgetrieben	0 (0)	1 (0,7)
Raumforderung im Intestinum	0 (0)	1 (0,7)
Herzerkrankungen	4 (2,7)	4 (2,7)
Herzinsuffizienz	1 (0,7)	0 (0)
Kongestive Kardiomyopathie	1 (0,7)	0 (0)
Myokarditis	1 (0,7)	0 (0)
Pleuroperikarditis	1 (0,7)	0 (0)
Rechtsherzinsuffizienz	1 (0,7)	0 (0)
Vorhofflimmern	0 (0)	1 (0,7)
Vorhofflattern	0 (0)	2 (1,4)
Kardiomyopathie restriktiv	0 (0)	1 (0,7)
Untersuchungen	4 (2,7)	1 (0,7)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (1,4)	0 (0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,7)	0 (0)
Gamma–Glutamyltransferase erhöht	1 (0,7)	0 (0)
Transaminasen erhöht	1 (0,7)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,7)	0 (0)
Zellmarker erhöht	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,7)	5 (3,4)
Interstitielle Lungenerkrankung	3 (2,0)	2 (1,4)
Akute Lungenschädigung	1 (0,7)	0 (0)
Haemothorax	0 (0)	1 (0,7)
Lungenfibrose	0 (0)	1 (0,7)
Rachenreizung	0 (0)	1 (0,7)
Leber- und Gallenentzündungen	3 (2,0)	1 (0,7)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,7)	1 (0,7)
Lebererkrankung	1 (0,7)	0 (0)
Leberverletzung	1 (0,7)	0 (0)

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, non-MMF-Population^a (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 149	Placebo + BSC N = 148
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,4)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,7)	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (1,4)	0 (0)
psoriasiforme Dermatitis	1 (0,7)	0 (0)
Hauthypertrophie	1 (0,7)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,7)	0 (0)
boesartiges Melanom	1 (0,7)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,7)	0 (0)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,7)
Makulaoedem	0 (0)	1 (0,7)
Netzhautvenenverschluss	0 (0)	1 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	2 (1,4)
Rheumatische Erkrankung	0 (0)	1 (0,7)
Systemische Sklerodermie	0 (0)	1 (0,7)

a. Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie keine MMF-Therapie erhalten haben.
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen

BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMF-Mycophenolat-Mofetil; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang C – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie SENSICIS

Tabelle 26: Charakterisierung der Gesamtpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristikum Kategorie	Nintedanib + BSC N = 288	Placebo + BSC N = 288
SENSICIS		
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (12)	53 (13)
Geschlecht [w / m], %	77 / 23	74 / 26
Region, n (%)		
Europa	140 (48,6)	126 (43,8)
Kanada und USA	69 (24,0)	73 (25,3)
Asien	59 (20,5)	71 (24,7)
Rest der Welt	20 (6,9)	18 (6,3)
Zeit seit ILD-Diagnose [Jahre], MW (SD)	2,7 (1,7)	2,6 (1,8)
Zeit seit erstem non-Raynaud-Symptom [Jahre], MW (SD)	3,5 (1,6)	3,5 (1,8)
SSc-Subtyp, n (%)		
diffus-kutan	153 (53)	146 (51)
limitiert-kutan	135 (47)	142 (49)
Ausmaß der Lungenfibrosierung (%) ^a , MW (SD)	36,8 (21,8)	35,2 (20,7)
ATA-Status, [positiv / negativ], %	60 / 40	61 / 39
MMF-Therapie [ja / nein], %	48 / 52	49 / 51
MTX-Therapie [ja / nein], %	23 (8,0)	15 (5,2)
FVC		
ml, MW (SD)	2459 (736)	2541 (816)
% des Sollwerts, MW (SD)	72 (17)	73 (17)
DL _{CO} , % des Sollwerts	53 (15)	53 (15)
mRSS ^b , MW (SD)	11,3 (9,2)	10,9 (8,8)
Therapieabbruch, n (%)		
52 Wochen	24 (8,3)	13 (4,5)
Gesamtstudiendauer	49 (17,0)	36 (12,5)
Studienabbruch, n (%)		
52 Wochen	56 (19,4)	31 (10,8)
Gesamtstudiendauer	74 (25,7)	46 (16,0)
<p>a. gemessen anhand einer HRCT-Aufnahme innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn b. Score zur Abbildung der Hautdicke bei Patientinnen und Patienten mit SSc.</p> <p>ATA: Anti-Topoisomerase-Antikörper; BSC: Best supportive Care; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; HRCT: hochauflösende Computer-Tomografie; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; m: männlich; mRSS: modifizierter Rodnan Skin Score; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSc: systemische Sklerose; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Tabelle 27: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation

Studie	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC
Dauer Studienphase	N = 288	N = 288
Endpunktkategorie		
SENSCIS		
Behandlungsdauer [Monate]		
52 Wochen		
Median [Min; Max]	12,2 [0,0; 12,2]	12,2 [0,4; 12,2]
Mittelwert (SD)	10,5 (3,4)	11,4 (2,4)
Gesamtstudiendauer ^a		
Median [Min; Max]	15,4 [0; 23,2]	15,6 [0,4; 23,8]
Mittelwert (SD)	14,5 (6,7)	15,7 (5,7)
Beobachtungsdauer ^b [Monate]		
52 Wochen		
Median [Min; Max]	12,2 [1,0; 13,2]	12,2 [2,8; 12,4]
Mittelwert (SD)	11,6 (2,2)	12,0 (1,3)
Gesamtstudiendauer		
Median [Min; Max]	16,6 [1,0; 28,2]	16,7 [2,8; 25,0]
Mittelwert (SD)	17,0 (5,8)	17,6 (5,0)
a. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen		
b. Die Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nicht auf Endpunktebene vor.		
BSC: Best supportive Care; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 28: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SENSCIS					
Mortalität (Gesamtstudiendauer)^c					
Gesamtüberleben	288	n. e. 10 (3,5)	288	n. e. 9 (3,1)	1,16 [0,47; 2,84]; 0,754
<p>a. berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ATA-Status b. berechnet mittels Wald-Test c. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen</p> <p>ATA: Anti-Topoisomerase-Antikörper; BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	
SENSCIS							
Morbidität (52 Wochen)							
FACIT-Dyspnoe ^d							
Atemnot-Score	283	47,0 (9,6)	0,99 (0,42)	285	45,7 (9,9)	0,34 (0,41)	0,64 [-0,51; 1,79]; 0,273
Funktionseinschränkungen-Score	285	46,9 (9,8)	1,63 (0,38)	287	45,8 (9,5)	0,23 (0,38)	1,39 [0,33; 2,46]; 0,010 Hedges' g: 0,23 [0,05; 0,40]
SHAQ ^e							
HAQ-DI	283	0,65 (0,70)	0,05 (0,02)	281	0,55 (0,58)	0,02 (0,02)	0,03 [-0,04; 0,10]; 0,345
VAS Schmerzen	267	2,84 (2,76)	0,20 (0,14)	268	2,54 (2,43)	-0,01 (0,14)	0,21 [-0,19; 0,61]; 0,296
VAS Darmprobleme	264	1,82 (2,51)	1,60 (0,16)	266	1,49 (2,14)	0,07 (0,16)	1,53 [1,09; 1,97]; < 0,001 Hedges' g: 0,63 [0,45; 0,81]
VAS Atemwegsprobleme	265	3,13 (2,92)	0,21 (0,14)	267	2,88 (2,73)	0,03 (0,14)	0,18 [-0,20; 0,57]; 0,350
VAS Raynaud-Syndrom	264	2,89 (3,04)	0,31 (0,15)	267	2,83 (2,90)	-0,41 (0,15)	0,72 [0,30; 1,15]; 0,001 Hedges' g: 0,30 [0,12; 0,49]
VAS Digitale Ulzerationen	264	1,55 (2,75)	0,41 (0,15)	267	1,31 (2,39)	-0,004 (0,14)	0,41 [0,01; 0,82]; 0,045 Hedges' g: 0,18 [0,00; 0,36]
VAS Krankheits-schwere insgesamt	265	3,94 (2,84)	0,12 (0,14)	267	3,67 (2,70)	-0,15 (0,14)	0,27 [-0,11; 0,65]; 0,162
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	288	66,58 (20,04)	-2,55 (1,08)	288	66,92 (19,06)	0,77 (1,07)	-3,32 [-6,32; -0,33]; 0,030 Hedges' g: -0,19 [-0,36; -0,02]
Gesundheitszustand (Patient Global Impression of Health VAS) ^f	284	6,02 (2,16)	-0,34 (0,13)	286	6,32 (1,98)	-0,09 (0,12)	-0,24 [-0,59; 0,10]; 0,017

Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt (Sub)Skala	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (52 Wochen)							
SGRQ-Gesamtscore ^e	282	40,74 (20,16)	0,81 (0,88)	283	39,40 (20,94)	-0,88 (0,87)	1,69 [-0,73; 4,12]; 0,171
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Änderung gegenüber Ausgangswert über den Analysezeitraum aus MMRM</p> <p>c. berechnet mittels MMRM mit festen Effekten für ATA-Status, Visite, Behandlung×Visite und Ausgangswert×Visite</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten höhere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für Intervention. Der Atemnot-Score kann Werte zwischen 27,7 und 75,9 annehmen. Der Funktionseinschränkungen-Score kann Werte zwischen 29,7 und 76,7 annehmen.</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten höhere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für Intervention. Der HAQ-DI kann Werte von 0 bis 3 annehmen. Die VAS-Skalen können Werte von 0 bis 10 annehmen.</p> <p>f. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention - Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Intervention. Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 und die Patient Global Impression of Health VAS Werte zwischen 0 und 10 annehmen.</p> <p>g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention - Kontrolle) bedeuten einen Nachteil für die Intervention. Der SGRQ kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen.</p> <p>ATA: Anti-Topoisomerase-Antikörper; BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACIT-Dyspnoe: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnoe; HAQ DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: St. George`s Respiratory Questionnaire; SHAQ: Scleroderma Health Assessment Questionnaire; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Tabelle 30: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SENSCIS					
Nebenwirkungen^c (Gesamtstudiendauer^d)					
UEs (ergänzend dargestellt)	288	283 (98,3)	288	281 (97,6)	–
SUEs	288	88 (30,6)	288	79 (27,4)	1,11 [0,86; 1,44]; 0,530
Abbruch wegen UEs	288	50 (17,4)	288	29 (10,1)	1,72 [1,12; 2,64]; 0,011
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts ^e (SOC, UEs)	288	256 (88,9)	288	178 (61,8)	1,44 [1,30; 1,59]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ^f)	288	37 (12,8)	288	10 (3,5)	3,70 [1,88; 7,30]; < 0,001
<p>a. berechnet mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [26])</p> <p>c. Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen, sind ebenfalls als UEs erfasst (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>d. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen</p> <p>e. PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Bauch aufgetrieben, Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Dysphagie, gastrooesophageale Refluxerkrankung, Übelkeit, Erbrechen (siehe Tabelle 31)</p> <p>f. angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad ≥ 3 (Version 4 [25])</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 31: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 288	Placebo + BSC N = 288
SENSCIS (Gesamtstudiendauer^c)		
Gesamtrate UEs	283 (98,3)	281 (97,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (4,9)	23 (8,0)
Herzerkrankungen	31 (10,8)	36 (12,5)
Palpitationen	11 (3,8)	8 (2,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	18 (6,3)	19 (6,6)
Vertigo	9 (3,1)	10 (3,5)
Augenerkrankungen	19 (6,6)	22 (7,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	256 (88,9)	178 (61,8)
Bauch aufgetrieben	11 (3,8)	9 (3,1)
Abdominalschmerz	36 (12,5)	21 (7,3)
Schmerzen Oberbauch	21 (7,3)	15 (5,2)
Obstipation	15 (5,2)	19 (6,6)
Diarrhoe	220 (76,4)	94 (32,6)
Dyspepsie	10 (3,5)	9 (3,1)
Dysphagie	8 (2,8)	11 (3,8)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	20 (6,9)	26 (9,0)
Uebelkeit	96 (33,3)	41 (14,2)
Erbrechen	78 (27,1)	33 (11,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	89 (30,9)	81 (28,1)
Asthenie	11 (3,8)	8 (2,8)
Brustkorbschmerz	8 (2,8)	13 (4,5)
Ermuedung	33 (11,5)	21 (7,3)
Oedem peripher	10 (3,5)	9 (3,1)
Periphere Schwellung	6 (2,1)	10 (3,5)
Fieber	20 (6,9)	15 (5,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (5,9)	7 (2,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	200 (69,4)	196 (68,1)
Bronchitis	22 (7,6)	28 (9,7)
Zystitis	11 (3,8)	6 (2,1)
Grippe	17 (5,9)	15 (5,2)
Nasopharyngitis	43 (14,9)	56 (19,4)
Pneumonie	18 (6,3)	8 (2,8)
Atemwegsinfektion	13 (4,5)	16 (5,6)
Sinusitis	14 (4,9)	13 (4,5)
Infektion der oberen Atemwege	39 (13,5)	44 (15,3)
Harnwegsinfektion	29 (10,1)	28 (9,7)

Tabelle 31: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC
	N = 288	N = 288
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	41 (14,2)	39 (13,5)
Untersuchungen	104 (36,1)	59 (20,5)
Alaninaminotransferase erhöht	22 (7,6)	4 (1,4)
Aspartataminotransferase erhöht	16 (5,6)	1 (0,3)
Gamma–Glutamyltransferase erhöht	19 (6,6)	4 (1,4)
Gewicht erniedrigt	39 (13,5)	15 (5,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	50 (17,4)	29 (10,1)
Appetit vermindert	28 (9,7)	14 (4,9)
Hypokalaemie	10 (3,5)	6 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	115 (39,9)	102 (35,4)
Arthralgie	23 (8,0)	23 (8,0)
Arthritis	7 (2,4)	14 (4,9)
Rueckenschmerzen	20 (6,9)	15 (5,2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	14 (4,9)	6 (2,1)
Myalgie	16 (5,6)	11 (3,8)
Schmerz in einer Extremität	15 (5,2)	14 (4,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (4,9)	7 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems	67 (23,3)	66 (22,9)
Schwindelgefuehl	19 (6,6)	15 (5,2)
Kopfschmerzen	34 (11,8)	28 (9,7)
Psychiatrische Erkrankungen	23 (8,0)	29 (10,1)
Schlaflosigkeit	9 (3,1)	10 (3,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (4,2)	15 (5,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	18 (6,3)	16 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	112 (38,9)	133 (46,2)
Husten	41 (14,2)	63 (21,9)
Dyspnoe	27 (9,4)	31 (10,8)
Belastungsdyspnoe	3 (1,0)	12 (4,2)
Epistaxis	8 (2,8)	16 (5,6)
Interstitielle Lungenerkrankung	22 (7,6)	13 (4,5)
Schmerzen im Oropharynx	10 (3,5)	10 (3,5)
Husten mit Auswurf	10 (3,5)	7 (2,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	106 (36,8)	107 (37,2)
Ausschlag	11 (3,8)	9 (3,1)
Hautulkus	57 (19,8)	56 (19,4)

Tabelle 31: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 288	Placebo + BSC N = 288
Gefaesserkrankungen	42 (14,6)	31 (10,8)
Hypertonie	14 (4,9)	6 (2,1)
Raynaud Syndrom	5 (1,7)	12 (4,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 32: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC, Gesamtpopulation

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 288	Placebo + BSC N = 288
SENSCIS (Gesamtstudiendauer^c)		
Gesamtrate SUEs	88 (30,6)	79 (27,4)
Herzerkrankungen	11 (3,8)	11 (3,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (3,8)	6 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (9,0)	12 (4,2)
Pneumonie	10 (3,5)	2 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (11,8)	34 (11,8)
Interstitielle Lungenerkrankung	10 (3,5)	6 (2,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

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

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 288	Placebo + BSC N = 288
SENSCIS (Gesamtstudiendauer^b)		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	50 (17,4)	29 (10,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (10,1)	5 (1,7)
Diarrhoe	22 (7,6)	1 (0,3)
Uebelkeit	6 (2,1)	0 (0)
Erbrechen	4 (1,4)	1 (0,3)
Schmerzen Oberbauch	3 (1,0)	1 (0,3)
Dysphagie	1 (0,3)	0 (0)
Bauch aufgetrieben	0 (0)	1 (0,3)
Raumforderung im Intestinum	0 (0)	1 (0,3)
Herzerkrankungen	4 (1,4)	5 (1,7)
Herzinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0)
Kongestive Kardiomyopathie	1 (0,3)	0 (0)
Myokarditis	1 (0,3)	0 (0)
Pleuroperikarditis	1 (0,3)	0 (0)
Rechtsherzinsuffizienz	1 (0,3)	0 (0)
Angina pectoris	0 (0)	1 (0,3)
Vorhofflimmern	0 (0)	1 (0,3)
Vorhofflattern	0 (0)	2 (0,7)
Kardiomyopathie restriktiv	0 (0)	1 (0,3)
Untersuchungen	4 (1,4)	1 (0,3)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,7)	0 (0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Gamma–Glutamyltransferase erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Transaminasen erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,3)	0 (0)
Zellmarker erhöht	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,4)	8 (2,8)
Interstitielle Lungenerkrankung	3 (1,0)	3 (1,0)
Akute Lungenschädigung	1 (0,3)	0 (0)
Haemothorax	0 (0)	1 (0,3)
Lungenembolie	0 (0)	1 (0,3)
Lungenfibrose	0 (0)	1 (0,3)
Lungenbeteiligung bei Systemsklerose	0 (0)	1 (0,3)
Rachenreizung	0 (0)	1 (0,3)

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

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC
	N = 288	N = 288
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,0)	1 (0,3)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,3)	1 (0,3)
Lebererkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Leberverletzung	1 (0,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,7)	1 (0,3)
Asthenie	1 (0,3)	0 (0)
Unwohlsein	1 (0,3)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,7)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,3)	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,3)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,7)	0 (0)
Adenokarzinom der Lunge	1 (0,3)	0 (0)
boesartiges Melanom	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,7)	0 (0)
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Schwindelgefühl	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,7)	1 (0,3)
psoriasiforme Dermatitis	1 (0,3)	0 (0)
Hauthypertrophie	1 (0,3)	0 (0)
Petechien	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,3)	0 (0)
Leukopenie	1 (0,3)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	1 (0,3)	3 (1,0)
Hypertonie	1 (0,3)	0 (0)
Aortenstenose	0 (0)	1 (0,3)
Raynaud Syndrom	0 (0)	1 (0,3)
Thrombophlebitis oberflächlich	0 (0)	1 (0,3)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,3)
Makulaödem	0 (0)	1 (0,3)
Netzhautvenenverschluss	0 (0)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	3 (1,0)
Bandscheibenprotrusion	0 (0)	1 (0,3)
Rheumatische Erkrankung	0 (0)	1 (0,3)
Systemische Sklerodermie	0 (0)	1 (0,3)

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

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 288	Placebo + BSC N = 288
SOC ^a		
PT ^a		
<p>a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene minimale Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte, maximal jedoch 100 Wochen</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang D – Surrogatvalidität FVC

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu dem Endpunkt FVC dar und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) warum dieser Endpunkt aus seiner Sicht ein valides Surrogat darstellt und Aussagen zu dem patientenrelevanten Endpunkt Mortalität abgeleitet werden können.

Gemäß pU ist die Verwendung dieses „validen, reproduzierbaren Messwerts einer lebenswichtigen Funktion“ insbesondere darin begründet, dass ein direkter Nachweis eines Behandlungseffekts auf die Sterblichkeit in dieser seltenen Erkrankung schwierig sei und die damit verbundenen Herausforderungen nicht sinnhaft erfüllt werden können. Zur Beurteilung eines Behandlungsunterschiedes sei eine höhere Zahl an Sterbefällen erforderlich. Dies sei über einen längeren Beobachtungszeitraum oder eine höhere Fallzahl beobachtbar, aber im Fall einer seltenen Erkrankung wie SSc nicht umsetzbar.

Der pU nähert sich der von ihm beanspruchten Surrogatvalidität auf 2 unterschiedliche Herangehensweisen. Einerseits prüft er, ob anhand von relevanten Studien im Anwendungsgebiet ein korrelationsbasiertes Verfahren zur Surrogatvalidierung möglich ist. Andererseits trägt er Evidenz zusammen, die die Verwendung der FVC als validen Surrogatparameter für die Mortalität unterstützen soll. Beide Herangehensweisen führen nicht zum Nachweis einer Surrogatvalidität des Endpunkts FVC. Dies wird nachfolgend begründet.

Ein korrelationsbasiertes Verfahren bedarf in der Regel einer Metaanalyse von mehreren randomisierten Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht werden [15,37,38]. Der pU prüft daher anhand einer systematischen Recherche, ob ausreichend relevante Studien im Anwendungsgebiet vorliegen. Auf diese Weise identifiziert der pU lediglich 2 potenziell geeignete Studien, sodass gemäß pU ein Nachweis der Validität aufgrund der zu geringen Anzahl an verfügbaren Studien mithilfe eines korrelationsbasierten Verfahrens nicht möglich ist. Diese Einschätzung des pU wird geteilt.

Darüber hinaus legt der pU eine Vielzahl von Publikationen vor, anhand derer er eine hohe Korrelation der FVC-Abnahme mit der Mortalität und die hohe Patientenrelevanz verdeutlichen will. Diese beziehen sich nicht nur auf das zu bewertende Anwendungsgebiet SSc-ILD [33,39-43], sondern auch auf Analysen im Anwendungsgebiet Idiopathische Lungenfibrose (IPF) [44-50]. Es ist dabei unklar, mit welcher Recherchestrategie die vorgelegten Publikationen identifiziert wurden und ob die vom pU vorgelegten Publikationen ein vollständiges Bild der Datenlage liefern.

Die vom pU vorgelegten Publikationen zur IPF sind für die Argumentation des pU zur Surrogatvalidität der FVC nicht geeignet, da Studien, auf denen die Validierung basiert, mit Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein müssen, die Aussagen über das der Nutzenbewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet und die zu bewertende Intervention sowie die Vergleichsintervention erlauben [15]. Auch die EMA weist in ihrem

Bewertungsbericht darauf hin, dass entsprechende Daten von Patientinnen und Patienten mit IPF beispielsweise aufgrund der Unterschiedlichkeit der Krankheit sowie der unterschiedlichen durchschnittlichen Lebenserwartung (mediane Überlebenszeit 3 bis 5 Jahre bei IPF und 5 bis 11 Jahre bei SSc-ILD) nicht ohne Weiteres auf Patientinnen und Patienten mit einer SSc-ILD übertragen werden können [9].

Auch die vom pU vorgelegten Publikationen zu Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD weisen nicht darauf hin, dass die Abnahme der FVC konsistent mit einem deutlich reduzierten Risiko zu versterben einhergeht. Beispielsweise wurde in der vom pU zitierten Publikation von Volkmann et al. 2019 im Rahmen von explorativen Analysen untersucht, inwiefern sich die Abnahme der FVC auf das Langzeitüberleben von Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD in den Studien SLS I (Cyclophosphamid vs. Placebo) und SLS II (Cyclophosphamid vs. MMF) auswirkt [39]. Die Patientinnen und Patienten wurden dabei bis zu 12 Jahre nachbeobachtet, was folglich auch bei der Untersuchung von seltenen Erkrankungen praktisch durchführbar ist. Zwar zeigt sich in der SLS II-Studie ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer Abnahme der FVC ($\geq 10\%$) nach 12 Monaten und der Mortalität (HR [95 %-KI]: 8,22 [2,91; 23,22]; $p < 0,0001$), allerdings wird dieser Zusammenhang in der Studie SLS-I nicht bestätigt. Die Effektschätzung ist hier mit einem HR [95 %-KI] von 1,79 [0,98; 3,30] nicht statistisch signifikant. Insgesamt wird auf Basis der vom pU vorgelegten Publikationen nicht gezeigt, dass es sich bei der FVC um einen Surrogatendpunkt ausreichender Validität im Anwendungsgebiet SSc-ILD handelt.

Anhang E – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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