



IQWiG-Berichte – Nr. 994

**Nintedanib
(andere chronische progredient
fibrosierende interstitielle
Lungenerkrankungen) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-71
Version: 1.0
Stand: 12.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.08.2020

Interne Auftragsnummer

A20-71

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

- Bent Müller
- Christiane Balg
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Fabian Lotz
- Matthias Maiworm
- Cornelia Rüdiger
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Nintedanib, Lungenkrankheiten – Interstitielle, Nutzenbewertung, NCT02999178

Keywords: Nintedanib, Lung Diseases – Interstitial, Benefit Assessment, NCT02999178

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	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.4.3 Ergebnisse	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	28
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	32
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	35
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	35
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	35
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	35
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.....	54
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	55
	Anhang C – Ergebnisse zum Endpunkt L-PF	62
	Anhang D – Surrogatvalidierung FVC	63
	Anhang E – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib.....	3
Tabelle 3: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung 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 Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	15
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	17
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	18
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	20
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	22
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	23
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	24
Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	25
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	29
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + BSC vs. BSC	31
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nintedanib im Vergleich zu BSC	33
Tabelle 19: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	34
Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	36
Tabelle 21: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	44
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	45

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	55
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	58
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	59
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign sowie Auswertungszeitpunkte der Studie INBUILD.	14
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben über die Gesamtstudiendauer – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	54
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für akute Exazerbation oder Tod über die Gesamtstudiendauer – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	54
Abbildung 4: Effektschätzung für die Validierung von FVC als Surrogat des Gesamtüberlebens für PF-ILD mittels Knapp-Hartung-Modell mit Ad-hoc- Varianzkorrektur.....	65
Abbildung 5: Effektschätzung für die Validierung von FVC als Surrogat des Gesamtüberlebens für PF-ILD mittels Restricted-Maximum-Likelihood.....	66

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATAQ-IPF	A Tool to Assess Quality of Life in IPF
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DL _{co}	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRCT	High Resolution Computed Tomography (hochauflösende Computertomografie)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IPF	idiopathische Lungenfibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
K-BILD	King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PF-ILD	progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung
PF-IQOLS	Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale
PRO	Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
VAS	visuelle Analogskala
VC	Vitalkapazität
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REML	Restricted-Maximum-Likelihood
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)

Abkürzung	Bedeutung
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)
STE	Surrogate-Threshold-Effect
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nintedanib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. 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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A 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 bei Patientinnen und Patienten mit anderen chronisch progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (andere chronische PF-ILD).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD) ^b	BSC ^{c, d}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Hinsichtlich der Patientenpopulation ist die Zusammenfassung von Patientinnen und Patienten mit PF-ILD unterschiedlicher Diagnose / Ätiologie sowie die zugrunde liegende medizinische Rationale dieser Zusammenfassung zu begründen, darzustellen und zu diskutieren – ebenso wie ggf. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patientinnen und Patienten der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation, die nicht von der Studienpopulation umfasst sind.
c. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
d. 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 Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden (z. B. aufgrund von Komorbiditäten oder limitierter Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen).

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MMF: Mycophenolat-Mofetil; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung

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.

Ergebnisse

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

Studiendesign

Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD, welche definiert war durch Merkmale einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung in > 10 % des Lungenvolumens diagnostiziert mittels hochauflösender Computer-Tomografie (HRCT). Die Patientinnen und Patienten mussten innerhalb von 24 Monaten vor Screening trotz einer patientenindividuellen Therapie, eine Verschlechterung der Lungenfunktion und respiratorischen Symptomen oder ein Fortschreiten fibrotischer Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren aufzeigen.

Insgesamt wurden 663 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Nintedanib (N = 332) oder der Placebogruppe (N = 331) zugeordnet. Die Behandlung mit Nintedanib wurde in der Studie INBUILD zulassungskonform eingesetzt. 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. Die in der Studie INBUILD erlaubten supportiven Therapien werden dabei als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Primärer Endpunkt der Studie ist die jährliche forcierte Vitalkapazität (FVC)-Abnahme (in ml/Jahr) nach 52 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Auswertungszeitpunkte

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. In seinem Dossier legt der pU Auswertungen zu 52 Wochen Behandlung und über die gesamte Studiendauer vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird in dieser chronischen Erkrankung der längere Beobachtungszeitraum als sinnvoll erachtet. Daher werden primär die Auswertungen zum Studienende unter

Berücksichtigung der Daten über der Gesamtstudiendauer herangezogen. Patientenberichtete Endpunkte wurden nur während der ersten 52 Wochen der Behandlung erhoben.

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 Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Der pU stellt die Ergebnisse des Endpunkts FVC als valides Surrogat für das Gesamtüberleben dar. Die Daten zur Surrogatvalidierung sind zwar grundsätzlich geeignet FVC als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren, jedoch ist die methodische Durchführung dieser Validierung fehlerhaft, was zu einer Unterschätzung des Surrogate-Threshold-Effect (STE) führt. Insgesamt ist in der vorliegenden Situation der Effekt auf das Surrogat nicht groß genug, um einen Effekt auf das Gesamtüberleben abzuleiten. Daher wird in dieser Nutzenbewertung FVC nicht als valides Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet.

Morbidität

Akute Exazerbation oder Tod

Für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nintedanib + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC.

Symptomatik (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire [K-BILD]-Gesamtscore)

Für den Endpunkt Symptomatik, dargestellt über den K-BILD-Gesamtscore, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Abbruch wegen UEs

Für die 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 BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö, Leber- und Gallenerkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs), Diarrhö (bevorzugter begriff [PT], schwere UEs) und Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwerwiegende UEs [SUEs]) 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 BSC.

Appetit vermindert

Für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für Patientinnen und Patienten \geq 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

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 ergibt sich ein positiver Effekt in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod für Nintedanib im Vergleich zu BSC, dem negative Effekte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads gegenüberstehen. Die negativen Effekte betreffen dabei maßgeblich Endpunkte zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Einer der negativen Effekte beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten < 65 Jahre.

Der kombinierte Endpunkt akute Exazerbation oder Tod betrachtet sowohl die Exazerbationen als auch die Mortalität. Eine Exazerbation stellt dabei ein akut lebensbedrohliches Ereignis dar und geht mit einer hohen Letalität einher. Die schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen stellen den positiven Effekt von Nintedanib auf den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod nicht vollständig infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen 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
Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD)	BSC	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Ob die Ergebnisse der Studie INBUILD auf andere, in der Studie unter- oder nicht repräsentierte ILD-Grunderkrankungen übertragbar sind ist unklar. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit anderen chronisch progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (andere chronische PF-ILD).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nintedanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD) ^b	BSC ^{c, d}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinsichtlich der Patientenpopulation ist die Zusammenfassung von Patientinnen und Patienten mit PF-ILD unterschiedlicher Diagnose / Ätiologie sowie die zugrunde liegende medizinische Rationale dieser Zusammenfassung zu begründen, darzustellen und zu diskutieren – ebenso wie ggf. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patientinnen und Patienten der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation, die nicht von der Studienpopulation umfasst sind.</p> <p>c. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>d. 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 Patientinnen und 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; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung</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 (ja / nein [Zitat])
Studie 1199.247 (INBUILD ^c)	ja	ja	nein	nein ^d	ja [2-4]	ja [5]

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. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
d. 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; 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
INBUILD	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD ^b definiert durch <ul style="list-style-type: none"> ▪ Merkmale einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung in > 10 % des Lungenvolumens im HRCT ▪ DL_{CO} 30–80 % des Sollwertes^{c, d} ▪ FVC ≥ 45 % des Sollwertes^d 	Nintedanib (N = 332) Placebo (N = 331)	Screening: bis zu 12 Wochen Behandlung: mindestens 52 Wochen ^e Nachbeobachtung: 28 Tage ^f	153 Zentren in Argentinien, Belgien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, USA, Vereinigtes Königreich 02/2017–08/2019	primär: jährliche FVC-Abnahme nach 52 Wochen sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, 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. PF-ILD wurde diagnostiziert durch das Erfüllen eines der folgenden Kriterien innerhalb 24 Monate vor Screening: FVC-Abnahme von ≥ 10 % des Sollwertes, FVC-Abnahme von ≥ 5 %–< 10 % des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome, FVC-Abnahme von ≥ 5 %–< 10 % des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax, Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax. Eine IPF-Diagnose führte zum Ausschluss.</p> <p>c. korrigiert für Hämoglobin</p> <p>d. Werte zu Randomisierung</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.</p> <p>f. Wirksamkeitsendpunkte wurden bis zu Woche 52 erhoben. UEs, akute ILD-Exazerbationen und Lungenfunktionswerte wurden bis zu 28 Tage nach Behandlungsende weiterbeobachtet, falls die Patientinnen / Patienten nicht in die offene Extensionsstudie INBUILD-ON wechselten.</p> <p>BSC: Best supportive Care; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; HRCT: hochauflösende Computertomografie; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; IPF: idiopathische Lungenfibrose; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PF-ILD: progredient fibrosierende ILD; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
INBUILD	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 von 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 und akuter Exazerbationen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Unterbrechung ≤ 8 Wochen erlaubt ▫ Wiederaufnahme der Therapie in voller 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) ▪ bei akuten Exazerbationen: jegliche Behandlungsoption im Ermessen der Ärztin / des Arztes ▪ zur Behandlung von Kollagenose-assoziiierterILD: DMARD (z. B. MTX oder TNF-Inhibitoren) und andere zugelassene Medikationen, sofern sie nicht explizit verboten waren (siehe unten) <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nintedanib vor Studienbeginn ▪ Pirfenidon ▪ Immunmodulatoren wie Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, MMF, OCS (> 20 mg pro Tag) und die Kombination von OCS + Azathioprin + N-Acetylcystein (alle ab 4 Wochen vor Randomisierung)^b ▪ Rituximab (ab 6 Monaten vor Randomisierung)^b ▪ Cyclophosphamid (ab 8 Wochen vor Randomisierung)^b ▪ Antikoagulanzen in voller Dosis, Thrombozytenaggregationshemmer in hoher Dosis <p>a. möglichst nach den Mahlzeiten im Abstand von 12-Stunden-Intervallen b. bei klinisch bedeutsamer Verschlechterung derILD (z. B. relative Abnahme der FVC um > 10 % gegenüber Studienbeginn) ≥ 6 Monaten nach Studienbeginn erlaubt; Patientinnen und Patienten mit Kollagenose-assoziiierterILD, dessen Erkrankung mit diesen Wirkstoffen behandelt wird, sollten nicht in die Studie eingeschlossen werden</p> <p>BSC: Best supportive Care; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; FVC: forcierte Vitalkapazität; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MTX: Methotrexat; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Nintedanib. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD, welche definiert war durch Merkmale einer diffus fibrosierenden Lungenerkrankung in > 10 % des Lungenvolumens diagnostiziert mittels hochauflösender Computer-Tomografie (HRCT). Die Patientinnen und Patienten mussten innerhalb von 24 Monaten vor Screening trotz einer patientenindividuellen Therapie eine Verschlechterung der

Lungenfunktion und respiratorischen Symptomen oder ein Fortschreiten fibrotischer Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren aufzeigen. Diese Kriterien waren definiert durch eine Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) von $\geq 10\%$ des Sollwertes, bzw. eine FVC-Abnahme von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der respiratorischen Symptome, bzw. eine FVC-Abnahme von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ des Sollwertes in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax, bzw. eine Zunahme der respiratorischen Symptome sowie der fibrotischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren des Thorax. Weitere Einschlusskriterien waren eine Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) von 30 bis 80 % des Sollwertes und eine FVC von $\geq 45\%$ des Sollwertes. Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Idiopathische Lungenfibrose (IPF) wurden nicht in die Studien eingeschlossen.

Insgesamt wurden 663 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Nintedanib (N = 332) oder der Placebogruppe (N = 331) zugeordnet. Die Randomisierung wurde durchgeführt stratifiziert nach HRCT-Muster (Usual Interstitial Pneumonia [UIP]-ähnliches fibrotisches Muster / anderes fibrotisches Muster). Alle Patientinnen und Patienten, die bis zum Studienende mit der Studienmedikation behandelt wurden, konnten in der 1-armigen, offenen Extensionsstudie INBUILD-ON [6] mit Nintedanib weiterbehandelt werden (N = 431).

Die Behandlung mit Nintedanib wurde in der Studie INBUILD zulassungskonform eingesetzt [7]. 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.

Primärer Endpunkt der Studie ist die jährliche FVC-Abnahme (in ml/Jahr) nach 52 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU folgt der Festlegung des GBA und sieht die zweckmäßige Vergleichstherapie in der placebokontrollierten Studie INBUILD 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). Konkrete Angaben dazu, inwiefern und wie häufig in der Studie unterstützende Maßnahmen im Sinne einer BSC eingesetzt wurden, liegen in Modul 4 A nicht vor.

Ausgeschlossen in der Studie INBUILD war die Gabe oraler Kortikosteroide in höheren Dosen (> 20 mg/Tag) und bestimmte Immunmodulatoren (Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Rituximab, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil). Kortikosteroide sind für die Behandlung von ILD aber auch in höheren Dosen zugelassen wie Prednisolon und Prednison (40 bis 80 mg/Tag) [8,9]. Jedoch gibt es keine hinreichende Evidenz, dass Kortikosteroide auch bei einer PF-ILD eingesetzt werden sollten [10]. Ein Ausschluss dieser Behandlungsoption ist somit ohne weitere Konsequenz.

Eine der häufigsten Grunderkrankungen der Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD in der Studie INBUILD sind Autoimmunerkrankungen, zu denen z. B. auch rheumatoide Arthritis gehört (siehe Tabelle 8). Gerade Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis werden im klinischen Alltag teilweise mit den in der Studie INBUILD nicht erlaubten Immunmodulatoren behandelt. Patientinnen und Patienten, die mit diesen Wirkstoffen behandelt wurden, konnten aber nach den Einschlusskriterien gar nicht an der Studie teilnehmen. Somit ist nicht davon auszugehen, dass die Einschränkung von Immunmodulatoren in der Studie zu einer schlechteren Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis führte. Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD, deren Grunderkrankung gut mit Immunmodulatoren behandelt werden kann, sind allerdings somit in der Studie INBUILD nicht abgebildet.

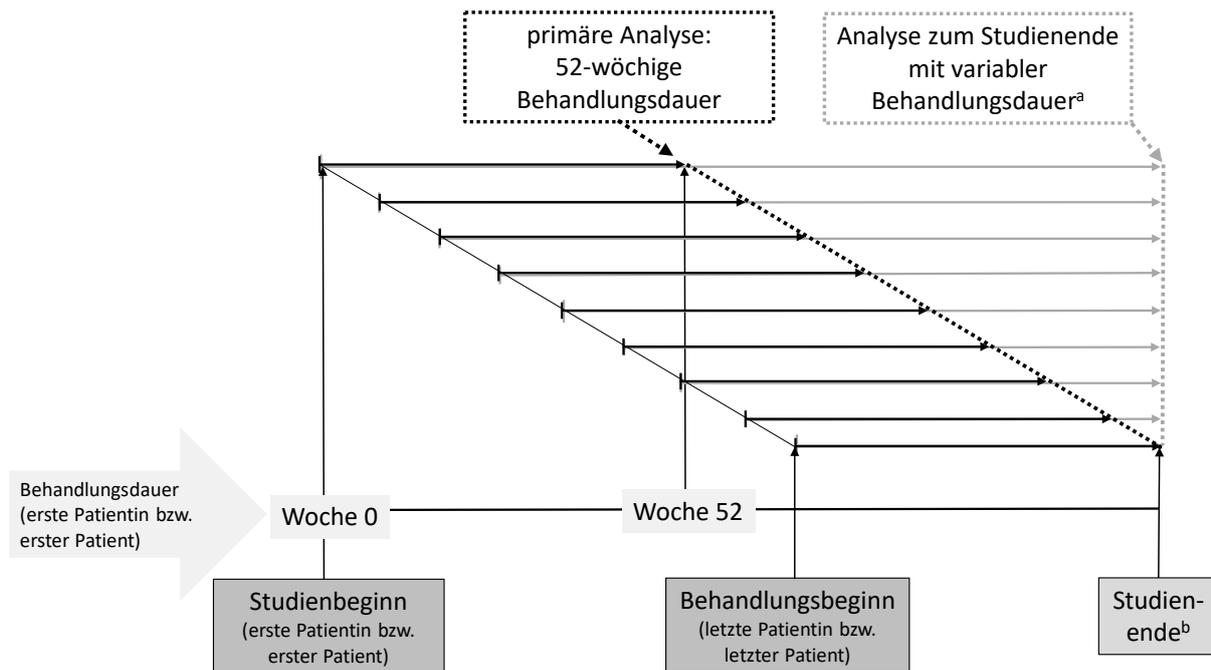
Insgesamt werden die in der Studie INBUILD erlaubten supportiven Therapien als hinreichend zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Auswertungszeitpunkte

Bei der Studie INBUILD handelt es sich um eine abgeschlossene Studie. Es waren zu 2 Zeitpunkten Auswertungen geplant:

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

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



a. patientenindividuell über 52 Wochen hinaus bis zum Studieneende.

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

Abbildung 1: Studiendesign sowie Auswertungszeitpunkte der Studie INBUILD.

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. Dadurch, dass die Studie zu dem Zeitpunkt beendet wurde, an dem die letzte randomisierte Patientin / der letzte randomisierte Patient 52 Wochen behandelt wurde, ergibt sich je nach Studienbeginn eine individuell unterschiedlich lange Behandlungs- und Beobachtungszeit. In seinem Dossier legt der pU Auswertungen zu 52 Wochen Behandlung und über die gesamte Studiendauer vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird in dieser chronischen Erkrankung der längere Beobachtungszeitraum als sinnvoll erachtet. Daher werden die Auswertungen zum Studieneende unter Berücksichtigung der Daten über der Gesamtstudiendauer herangezogen, soweit sie verfügbar waren. Patientenberichtete Endpunkte (PROs) wurden nur während der ersten 52 Wochen der Behandlung erhoben.

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

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Nintedanib + BSC N ^a = 332	Placebo + BSC N ^a = 331
INBUILD		
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (10)	66 (10)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	47 / 54
Region		
Europa	154 (46)	147 (44)
Kanada und USA	67 (20)	69 (21)
Asien	79 (24)	76 (23)
andere	32 (10)	39 (12)
Zeit seit ILD-Diagnose [Jahre], MW (SD)	3,7 (3,8)	3,9 (3,7)
ILD-Diagnose, n (%)		
allergische Alveolitis	84 (25)	89 (27)
idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie	64 (19)	61 (18)
nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie	64 (19)	50 (15)
Autoimmun-ILD ^b	82 (25)	88 (27)
andere ILD ^c	38 (11)	43 (13)
FVC [ml], MW (SD)	2340 (740)	2321 (728)
FVC [% Sollwert], MW (SD)	68,7 (16,0)	69,3 (15,2)
DL _{CO} [% Sollwert], MW (SD)	44,4 (11,9)	47,9 (15,0)
Therapieabbruch, n (%)		
52 Wochen	80 (24)	49 (15)
Gesamtstudiendauer	114 (34)	100 (30)
Studienabbruch, n (%)		
52 Wochen	18 (5)	20 (6)
Gesamtstudiendauer	68 (20)	71 (21)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. umfasst RA-ILD (13 %), MCTD-ILD (3 %), SSc-ILD (6 %) und andere autoimmun, fibrosierende ILD-Entitäten (3 %)</p> <p>c. umfasst Sarkoidose (2 %), Expositions-assoziierte ILD (6 %) und andere fibrosierende ILD-Entitäten (5 %)</p> <p>BSC: Best supportive Care; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MCTD: gemischte Bindegewebskrankheit; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RA-ILD: rheumatoide-Arthritis-assoziierte ILD; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSc-ILD: systemische Sklerose assoziierte interstitielle Lungenerkrankung; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt, mehrheitlich männlich (54 %) und

hatten ihre Herkunft überwiegend in Europa. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD zeigten eine allergische Alveolitis (ca. 26 %) oder eine Entität aus dem Formenkreis der autoimmun-assoziierten ILDs (ca. 26 %), hiervon stellten Patientinnen und Patienten mit einer rheumatoiden-Arthritis-assoziierten ILD (13 % der Gesamtpopulation) die größte Gruppe.

Patientinnen und Patienten mit PF-ILD anderer Grunderkrankungen

Der pU beschreibt, dass sich die Evidenz der vorliegenden Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten mit abweichenden PF-ILD-Grunderkrankungen übertragen ließe, da alle Grunderkrankungen auf gemeinsamen pathophysiologischen Vorgängen basieren, die der Ausbildung und Aufrechterhaltung des progredient fibrosierenden Phänotyps zugrunde liegen. Darüber hinausgehende Aussagen, inwieweit eine Zusammenfassung von Patientinnen und Patienten mit PF-ILD unterschiedlicher Diagnose / Ätiologie medizinisch zu begründen ist und inwieweit sich Ergebnisse der Studie INBUILD auf Patientinnen und Patienten mit PF-ILD anderer, nicht in der Studie abgebildeter Grunderkrankungen übertragen lässt, trifft der pU nicht.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses von Nintedanib wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zu diesem Thema eine Ad-hoc-Expertengruppe einberufen. Diese sieht eine Übertragbarkeit als pragmatische Lösung an, insbesondere aufgrund der ähnlichen Pathomechanismen, und der Seltenheit der einzelnen Grunderkrankungen [11].

Zusammenfassend beruhen diese Einschätzungen des pU und der EMA auf pathophysiologischen Überlegungen und sind nicht durch Daten gestützt. Das Merkmal zugrunde liegende ILD-Diagnose (allergische Alveolitis; nicht spezifische interstitielle Pneumonie; nicht klassifizierbare interstitielle Pneumonie; autoimmun ILD; andere ILD) wurde in der Studie im Rahmen von Subgruppenanalysen untersucht. Dabei zeigten sich keine konsistenten Effektmodifikationen hinsichtlich der einzelnen ILD-Diagnosen. Die Studie INBUILD ist jedoch nicht darauf ausgelegt um solche Effektmodifikationen nachzuweisen. Insgesamt bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie INBUILD auf andere, in der Studie unter- oder nicht repräsentierte ILD-Grunderkrankungen übertragbar sind.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 9 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC
Dauer Studienphase	N = 332	N = 331
Endpunktkategorie		
INBUILD		
Behandlungsdauer [Monate]		
bis Woche 52		
Mittelwert (SD)	10,3 (3,8)	11,2 (2,6)
Median [Min; Max]	12,2 [0,0; 12,2]	12,2 [0,3; 12,2]
Gesamtstudie		
Mittelwert (SD)	15,6 (7,2)	16,8 (5,8)
Median [Min; Max]	17,4 [0,0; 27,7]	17,4 [0,3; 26,6]
Beobachtungsdauer [Monate]		
bis Woche 52		
Mittelwert (SD)	11,9 (1,4)	12,0 (1,3)
Median [Min; Max]	12,2 [0,5; 12,7]	12,2 [2,0; 12,9]
Gesamtstudie		
Mittelwert (SD)	18,7 (4,3)	18,6 (4,2)
Median [Min; Max]	18,6 [0,5; 27,8]	18,4 [2,0; 27,0]
BSC: Best supportive Care; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Behandlungs- wie auch die Beobachtungsdauer ist zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer beträgt in beiden Studienarmen bis Woche 52 12,2 Monate und über die Gesamtstudiendauer 17,4 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer ist in beiden Studienarmen 12,2 Monate zu Woche 52 und über die Gesamtstudiendauer 18,6 Monate (Nintedanib + BSC) bzw. 18,4 Monate (Placebo + BSC).

Zu den einzelnen Endpunkten liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Da die meisten Endpunkte jedoch über den Gesamtstudienzeitraum beobachtet werden sollten, ist davon auszugehen, dass die Beobachtungsdauer der einzelnen Endpunkte etwa der Beobachtungsdauer der gesamten Studie entspricht. 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			
INBUILD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass die PF-ILD unterschiedliche Grunderkrankungen zusammenfasst, deren Gemeinsamkeit das Auftreten einer ILD mit einem progredient fibrosierenden Phänotyp ist und gibt die in die Studie eingeschlossenen Entitäten der PF-ILD an. Aufgrund der hohen Anzahl sowie der Seltenheit der möglichen Grunderkrankungen liege dem pU nach kaum Evidenz zur Häufigkeit der einzelnen Grunderkrankungen vor. Eine Gegenüberstellung der Verteilung der unterschiedlichen Grunderkrankungen im deutschen Versorgungalltag mit der Studienpopulation der Studie INBUILD sei daher kaum sinnvoll möglich. Zusätzlich sei davon auszugehen, dass nicht alle in Deutschland vorkommenden Grunderkrankungen für eine chronische PF-ILD vollständig in der Studienpopulation repräsentiert sind. Eine Übertragung der Evidenz auf den deutschen Versorgungskontext sei jedoch auch trotz abweichenden Grunderkrankungen möglich, da sich die pathophysiologischen Vorgänge, die der Ausbildung und Aufrechterhaltung eines progredient fibrosierenden Phänotyp zugrunde liegen zwischen den unterschiedlichen Grunderkrankungen gleichen.

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
 - akute Exazerbation oder Tod
 - Symptomatik (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire [K-BILD]-Gesamtscore)
 - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - Diarrhö (bevorzugter begriff [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 A) 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 PT, UE) auch schwere Diarrhöen erhoben. Die Operationalisierung sollte dabei gemäß der CTCAE-Einteilung (Version 4 [12]) 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

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Akute Exazerbation oder Tod	Symptomatik (K-BILD)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	Diarrhö (PT, schwere UEs ^{a)}	Weitere spezifische UEs ^b
INBUILD	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad ≥ 3 (Version 4 [12])</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)“, „Appetit vermindert (PT, UEs)“.</p> <p>c. In der Studie INBUILD wurden die Instrumente L-PF und PF-IQOLS eingesetzt. Die Validität beider Instrumente konnte nicht hinreichend beurteilt werden.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; K-BILD: King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PF-IQOLS Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; UE: unerwünschtes Ereignis</p>										

Akute Exazerbationen oder Tod

In der Studie INBUILD wurde sowohl der kombinierte Endpunkt akute Exazerbationen oder Tod sowie dessen Komponente akute Exazerbation als separater Endpunkt ausgewertet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird primär der kombinierte Endpunkt akute Exazerbation und Tod betrachtet.

Voraussetzung für das Heranziehen eines kombinierten Endpunkts ist, dass die einzelnen Komponenten von hinreichend ähnlicher Schwere sind. Da es sich bei einer akuten Exazerbation um ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis handelt, werden die beiden Komponenten (Exazerbation, Tod) als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads eingeschätzt.

Patientenberichtete Endpunkte

Der pU legt für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Ergebnisse zu den PROs Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) und der Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale (PF-IQOLS) vor. Beide Fragebogen werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies wird im Folgenden begründet.

PF-IQOLS

Der PF-IQOLS ist ein generischer Fragebogen, der die negativen Auswirkungen von Erkrankungen und deren Behandlung auf die Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen erfassen kann. Der PF-IQOLS leitet sich von der Flanagan's Quality of Life Scale (QOLS) [13] ab und umfasst dieselben 16 Dimensionen. Für das Anwendungsgebiet Asthma wurde die QOLS erstmalig angepasst und validiert (A-IQOLS) [14]. Jede Dimension wird von der Patientin bzw. dem Patienten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala eingeschätzt. Der PF-IQOLS Summenscore berechnet sich aus dem Mittelwert über die einzelnen Dimensionen.

In Modul 4 A liegen keine ausreichenden Informationen vor, um die Validität des PF-IQOLS für Patientinnen und Patienten mit PF-ILD einzuschätzen.

L-PF

Der L-PF-Fragebogen leitet sich aus den für L-IPF ab, welcher für Patientinnen und Patienten mit IPF entwickelt wurde und wiederum eine Weiterentwicklung des Fragebogens A Tool to Assess Quality of Life in IPF (ATAQ-IPF) darstellt [15]. Der L-PF umfasst 44 Items und unterteilt sich in die Module Symptomatik (23 Items) und Impact (21 Items). Im Symptomatik-Modul werden sowohl körperliche Tätigkeit sowie deren Vermeidung innerhalb der letzten 24 Stunden abgebildet. Aus dem Symptomatik Modul lassen sich Scores zu Dyspnoe, Husten und Fatigue berechnen. Das Impact-Modul liefert hingegen nur einen Score. Aus diesen einzelnen Scores wird der Gesamtscore gebildet, welcher Werte zwischen 0 und 100 annimmt, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht.

In Modul 4 A liegen keine ausreichenden Informationen vor, um die Validität des L-PF für Patientinnen und Patienten mit PF-ILD einzuschätzen. Da der L-PF aber für das Anwendungsgebiet PF-ILD entwickelt wurde und geeignet erscheint, Symptomatik bei PF-ILD abzubilden, werden die Ergebnisse zum L-PF ergänzend in Anhang C dargestellt.

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

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Akute Exazerbation oder Tod	Symptomatik (K-BILD)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	Diarrhö (PT, schwere UEs ^{a)}	Weitere spezifische UEs ^b
INBUILD	N	N	N	N	N	- ^c	N	N	N	N	N

a. angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad ≥ 3 (Version 4 [12])
b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)“, „Appetit vermindert (PT, UEs)“.
c. In der Studie INBUILD wurden die Instrumente L-PF und PF-IQOLS eingesetzt. Die Validität beider Instrumente konnte nicht hinreichend beurteilt werden.

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; K-BILD: King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; N: niedrig; PF-IQOLS Pulmonary Fibrosis Impact on Quality of Life Scale; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller in die Nutzenbewertung eingeschlossener Endpunkte als niedrig bewertet. Diese Einschätzung stimmt mit der 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 chronischer PF-ILD zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte Gesamtüberleben und akute Exazerbation oder Tod sind in Anhang A und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang B dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
INBUILD					
Mortalität (Gesamtstudiendauer)^b					
Gesamtüberleben	332	n. e. 36 (10,8)	331	n. e. 45 (13,6)	0,78 [0,50; 1,21]; 0,259
Morbidität (Gesamtstudiendauer)^b					
akute Exazerbation ^c oder Tod	332	n. e. 46 (13,9)	331	n. e. 65 (19,6)	0,67 [0,46; 0,98]; 0,039
akute Exazerbation ^c	332	k. A. 23 (6,9)	331	k. A. 35 (10,6)	0,63 [0,37; 1,07]; 0,087
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach HRCT-Muster (UIP-ähnliches HRCT-Muster vs. anderes HRCT-Muster)</p> <p>b. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte.</p> <p>c. Akute Exazerbationen waren definiert als akute, klinisch signifikante Verschlechterung der Atemwege, die durch den Nachweis einer neuen weitverbreiteten alveolären Anomalie einschließlich Vorliegen aller folgenden Merkmale gekennzeichnet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorangegangene oder gleichzeitige Diagnose einer ILD ▫ akute Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, typischerweise mit einer Dauer von weniger als 1 Monat ▫ im CT neu aufgetretene bilaterale Milchglatrübung und / oder Konsolidierungen überlagert von einem CT-Muster, das mit dem einer fibrosierenden ILD konsistent ist ▫ Verschlechterung ist nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitseinlagerung zu erklären <p>BSC: Best supportive Care; CT: Computertomografie; HR: Hazard Ratio; HRCT: hochauflösende Computertomografie; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UIP: Usual Interstitial Pneumonia</p>					

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	
INBUILD							
Morbidität							
Symptomatik (K-BILD Gesamtscore ^c)	332	52,5 (11,0)	0,6 (0,6)	330	52,3 (9,9)	-0,8 (0,6)	1,34 [-0,31; 2,98]; 0,112
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^c)	331	64,7 (20,0)	0,5 (1,0)	330	62,9 (19,6)	-2,2 (1,0)	2,62 [-0,03; 5,28]; 0,053
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine verwertbaren Daten ^d						
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn. Vermutlich entspricht dies der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.</p> <p>b. MW, SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM-Auswertung mit festen Effekten für Ausgangswert, HRCT-Muster, Visite, Interaktionsterme zwischen Behandlung und Visite sowie zwischen Ausgangswert und Visite; zufälliger Effekt für Patient.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten geringere Symptomatik / besseren Gesundheitszustand; positive Effekte ([Nintedanib + BSC] – [Placebo + BSC]) bedeuten einen Vorteil für Nintedanib + BSC.</p> <p>d. In der Studie INBUILD wurden die Instrumente L-PF und PF-IQOLS eingesetzt. Die Validität beider Instrumente konnte nicht hinreichend beurteilt werden.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HRCT: hochauflösende Computertomografie; K-BILD: King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>							

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
INBUILD					
Nebenwirkungen (Gesamtstudiendauer)^b					
UEs ^c (ergänzend dargestellt)	332	326 (98,2)	331	308 (93,1)	–
SUEs ^c	332	140 (42,2)	331	151 (45,6)	0,92 [0,78; 1,10]; 0,530
Abbruch wegen UEs	332	73 (22,0)	331	48 (14,5)	1,52 [1,09; 2,11]; 0,013
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^d (SOC, UEs)	332	279 (84,0)	331	164 (49,5)	1,70 [1,51; 1,91]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ^e)	332	33 (9,9)	331	6 (1,8)	5,48 [2,33; 12,91]; < 0,001
Leber- und Gallenerkrankungen ^f (SOC, SUEs)	332	12 (3,6)	331	4 (1,2)	2,99 [0,97; 9,18]; 0,044
Appetit vermindert (PT, UEs)	332	54 (16,3)	331	23 (6,9)	2,34 [1,47; 3,72]; < 0,001
<p>a. p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [16]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>b. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte.</p> <p>c. ohne Berücksichtigung von akuten Exazerbationen</p> <p>d. PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 % Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen (siehe Tabelle 24).</p> <p>e. angelehnt an die Operationalisierung der CTCAE-Grad ≥ 3 (Version 4 [12])</p> <p>f. PTs, die innerhalb der SOC bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind: Leberfunktion anomal (siehe Tabelle 24).</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: bevorzugte Benennung; 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 zu PRO-Endpunkten beziehen sich, im Gegensatz zu den Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen, auf den Auswertungszeitpunkt 52 Wochen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet. Diese Einschätzung basiert zum einen auf dem Endpunkt FVC, welchen er als valides Surrogat für das Gesamtüberleben darstellt. Der pU zeigt hierzu in Modul 4 A, Abschnitt 4.5 eine Surrogatvalidierung. Die Daten zur Surrogatvalidierung sind zwar grundsätzlich geeignet FVC als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren, jedoch ist die methodische Durchführung dieser Validierung fehlerhaft, was zu einer Unterschätzung des Surrogate-Threshold-Effect (STE) führt. Insgesamt ist in der vorliegenden Situation der Effekt auf das Surrogat nicht groß genug, um einen Effekt auf das Gesamtüberleben abzuleiten. Daher wird in dieser Nutzenbewertung FVC nicht als valides Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet. Eine ausführliche Begründung, sowie eine detaillierte Beschreibung des Vorgehens des pU findet sich in Anhang D. Als Mortalitäts-assoziierten Endpunkt bezieht der pU zusätzlich den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod in seine Einschätzung mit ein, für den sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nintedanib zeigt (siehe nächsten Abschnitt zur Morbidität). Ergänzend stellt der pU eine Metaanalyse der Studien mit Nintedanib in den Anwendungsgebieten PF-ILD und IPF dar. Diese Analyse zeigt indikationsübergreifend einen statistisch signifikanten Vorteil von Nintedanib gegenüber Placebo.

Morbidität

Akute Exazerbation oder Tod

Für den kombinierten Endpunkt akute Exazerbation oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Nintedanib + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Endpunktkategorie Morbidität insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Hierzu zieht er neben dem Endpunkt akute Exazerbation oder Tod auch Ergebnisse des kombinierten Endpunkts nicht elektive Hospitalisierung oder Tod und des L-PF heran.

Symptomatik (K-BILD-Gesamtscore)

Für den Endpunkt Symptomatik, dargestellt über den K-BILD-Gesamtscore, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den K-BILD-Gesamtscore zusammen mit den PF-IQOLS-Summscore, L-PF-Impactscore und der EQ-5D VAS der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet und insgesamt für diese Endpunktkategorie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die EQ-5D VAS zusammen mit dem PF-IQOLS-Summscore, dem L-PF-Impactscore und dem K-BILD-Gesamtscore der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet und insgesamt für diese Endpunktkategorie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab der den K-BILD-Gesamtscore, den PF-IQOLS-Summscore, den L-PF-Impactscore und die EQ-5D VAS der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet und für diese Endpunktkategorie insgesamt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC ableitet.

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 BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für die 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 BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab der für diesen Endpunkt einen geringeren Nutzen von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC ableitet.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö, Leber- und Gallenerkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs) 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 BSC.

Appetit vermindert

Für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

Die Einschätzung zu den spezifischen UEs weicht von der Einschätzung des pU ab der auf Basis der Gesamtraten und weiterer spezifischer UEs zwar Nachteile für Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC insbesondere aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen beschreibt, diese Nachteile aber nicht quantifiziert. Für die weiteren ausgewählten spezifischen UEs stellt der pU zwar Ergebnisse dar, zieht diese aber nicht zur Ableitung eines höheren bzw. geringeren Schadens von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC 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.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PF-ILD zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
INBUILD						
Nebenwirkungen (Gesamtstudiendauer)						
Appetit vermindert (PT, UEs)						
Alter						
< 65 Jahre	139	22 (15,8)	121	2 (1,7)	9,58 [2,30; 39,89]	< 0,001
≥ 65 Jahre	193	32 (16,6)	210	21 (10,0)	1,66 [0,99; 2,77]	0,053
					Interaktion:	0,023 ^b
a. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [16])						
b. eigene Berechnung; Q-Test						
BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

Appetit vermindert

Für den Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC zeigt sich für die Altersgruppe < 65 Jahre. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC.

In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden für Nintedanib + BSC im Vergleich zu BSC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

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 [17].

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 17).

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.

Akute Exazerbation oder Tod

Exazerbationen stellen für Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis dar und gehen zudem mit einer spürbaren Verschlechterung der Symptomatik und Prognose einher. Dieser Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere 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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Appetit vermindert

Die aufgetretenen Ereignisse des spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) und Appetit vermindert (PT) waren zum weit überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Die Endpunkte werden daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung zu Woche 52 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,78 [0,50; 1,21]; p = 0,259	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
akute Exazerbation oder Tod	n. e. vs. n. e. HR: 0,67 [0,46; 0,98]; p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Symptomatik (K-BILD Gesamtscore)	0,6 vs. -0,8 MD: 1,34 [-0,31; 2,98]; p = 0,112	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	0,5 vs. -2,2 MD: 2,62 [-0,03; 5,28]; p = 0,053	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine verwertbaren Daten ^c	
Nebenwirkungen		
SUEs	42,2 % vs. 45,6 % RR: 0,92 [0,78; 1,10]; p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	22 % vs. 14,5 % RR: 1,52 [1,09; 2,11]; RR: 0,66 [0,47; 0,92] ^d ; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^e
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	84 % vs. 49,5 % RR: 1,70 [1,51; 1,91]; RR: 0,59 [0,52; 0,66] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (PT, schwere UEs)	9,9 % vs. 1,8 % RR: 5,48 [2,33; 12,91]; RR: 0,18 [0,08; 0,43] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nintedanib + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung zu Woche 52 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs)	3,6 % vs. 1,2 % RR: 2,99 [0,97; 9,18]; RR: 0,33 [0,11; 1,03] ^d ; p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ^f
Appetit vermindert (PT, UEs) Alter < 65 Jahre	15,8 % vs. 1,7 % RR: 9,58 [2,30; 39,89]; RR: 0,10 [0,03; 0,43] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	16,6 % vs. 10,0 % RR: 1,66 [0,99; 2,77]; p = 0,053	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c. In der Studie INBUILD wurden die Instrumente L-PF und PF-IQOLS eingesetzt. Die Validität beider Instrumente konnte nicht hinreichend beurteilt werden.
d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.
f. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes bildet der p-Wert.

BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; K-BILD: King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugte Benennung; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nintedanib im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ akute Exazerbation oder Tod: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	—
—	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Appetit vermindert (PT, UEs) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter < 65 Jahre Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
—	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö (PT, schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
BSC: Best supportive Care; PT: bevorzugte Benennung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver Effekt in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod für Nintedanib im Vergleich zu BSC, dem negative Effekte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrads gegenüberstehen. Die negativen Effekte betreffen dabei maßgeblich Endpunkte zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Einer der negativen Effekte beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten < 65 Jahre.

Der kombinierte Endpunkt akute Exazerbation oder Tod betrachtet sowohl die Exazerbationen als auch die Mortalität. Eine Exazerbation stellt dabei ein akut lebensbedrohliches Ereignis dar und geht mit einer hohen Letalität einher. Die schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen stellen den positiven Effekt von Nintedanib auf den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod nicht vollständig infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nintedanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nintedanib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD)	BSC	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Ob die Ergebnisse der Studie INBUILD auf andere, in der Studie unter- oder nicht repräsentierte ILD-Grunderkrankungen übertragbar sind ist unklar. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unter Berücksichtigung weiterer Endpunkte einen Hinweis auf einen beträchtlichen 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 interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation von Nintedanib als Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden (PF-)ILDs [7].

Da die Fachinformation von Nintedanib sowohl Patientinnen und Patienten mit IPF als auch Patientinnen und Patienten mit ILD bei systemischer Sklerose (SSc-ILD) jeweils in einem separaten Anwendungsbiet erfasst [7], sind diese von der vorliegenden Zielpopulation ausgeschlossen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass für die zu betrachtenden Patientinnen und Patienten keine zugelassene pharmakologische Behandlung zur Verfügung steht. Daraus und vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung ergebe sich ein Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Da keine Quellen mit direkten Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz der chronischen PF-ILDs identifiziert wurden, schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 20 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Es wurden bevorzugt Publikationen ab dem Jahr 2010 mit Daten aus Deutschland / Europa herangezogen.

Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Prävalenz der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) bei Erwachsenen in der GKV		64 428–95 051
2	Davon diejenigen mit einer für das Anwendungsgebiet relevanten ILD ^a :		29 894–59 217
	idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie	7,0	4510–6654
	desquamative interstitielle Pneumonie	2,0	1289–1901
	nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie	6,0	3866–5703
	Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD	3,1–7,0	1997–6654
	Hypersensitivitätspneumonitis	2,6–10,0	1675–9505
	ILD bei Sarkoidose	24,7–26,0	15 914–24 713
	andere Expositions-assoziierte ILD: hier Pneumokoniose	1,0–4,3	644–4087
3	Davon diejenigen mit einem chronischen progredient fibrosierenden Verlauf innerhalb der jeweiligen Entität:		4457–11 416
	idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie	32,0	1443–2129
	desquamative interstitielle Pneumonie	18,0	232–342
	nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie	29,0	1121–1654
	Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD	20,0–50,0	399–3327
	Hypersensitivitätspneumonitis	21,0	352–1996
	ILD bei Sarkoidose	5,0	794–1233
	andere Expositions-assoziierte ILD: hier Pneumokoniose	18,0	116–736
a. Laut pU diejenigen ILDs, die grundsätzlich einen progredienten fibrosierenden Verlauf nehmen können und für die er Angaben zur Häufigkeitsverteilung aus Quellen entnehmen kann.			
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1) Prävalenz der ILDs bei Erwachsenen in der GKV

Der pU zieht die Publikation von Schwarzkopf et al. (2018) [18] heran mit einer retrospektiven Analyse zu neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit einer ILD und deren Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Diagnose. Als Datenbasis dienen die Versichertendaten der AOK zwischen 2009 bis 2014, die über das Wissenschaftliche Institut der AOK bereitgestellt wurden. Zur Gewinnung der zu analysierenden Population wurden zunächst erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer potenziellen ILD mithilfe verschiedener Diagnose-Codes des International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (ICD) identifiziert. Dazu wurden Erwachsene mit folgender Diagnose erfasst (Benennung der ICD-Codes erfolgte in dieser Bewertung auf Basis der ICD-Version 2014 [19]):

- idiopathische interstitielle Pneumonie
 - J84.1: Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose
- andere fibrosierende ILDs
 - J84.0: Alveoläre und parietoalveoläre Krankheitszustände
 - J84.8: Sonstige näher bezeichnete interstitielle Lungenkrankheiten
 - J84.9: Interstitielle Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet
 - D48.1: Neubildung unsicheren oder unbekanntem Verhaltens an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe
- Sarkoidose
 - D86.0–D86.9: Sarkoidose der Lunge; Sarkoidose der Lymphknoten; Sarkoidose der Lunge mit Sarkoidose der Lymphknoten; Sarkoidose der Haut; Sarkoidose an sonstigen und kombinierten Lokalisationen; Sarkoidose, nicht näher bezeichnet
- arzneimittelassoziierte ILDs
 - J70.2–J70.4: Akute arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenkrankheiten; Chronische arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenkrankheiten; Arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet
- Pneumokoniosen
 - J62.0–J62.8, J63.0–J63.8 Pneumokoniosen durch Talkum-Staub; Pneumokoniosen durch sonstigen Quarzstaub; Aluminose (Lunge); Bauxitfibrose (Lunge); Berylliose; Graphitfibrose (Lunge); Siderose; Stannose; Pneumokoniosen durch sonstige näher bezeichnete anorganische Stäube
- strahlenassoziierte ILDs
 - J70.1: chronische und sonstige Lungenbeteiligung bei Strahleneinwirkung
- eosinophile Pneumonie
 - J82: Eosinophiles Lungeninfiltrat, anderenorts nicht klassifiziert
- Hypersensitivitätspneumonitis
 - J67.9: Allergische Alveolitis durch nicht näher bezeichneten organischen Staub
- Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILDs
 - J99.1*: Krankheiten der Atemwege bei sonstigen diffusen Bindegewebskrankheiten

Dadurch wurden 454 254 Patientinnen und Patienten identifiziert.

Anschließend wurden folgende Patientengruppen ausgeschlossen (insgesamt 395 890): Patientinnen und Patienten mit einer unsicheren Diagnose einerILD durch z. B. fehlende ambulante Diagnose durch eine Pneumologin / einen Pneumologen, eine Fachärztin / einen

Facharzt für Innere Medizin oder eine Rheumatologin / einen Rheumatologen oder fehlende Diagnose im Krankenhaus (368 149), solche mit unplausiblen Diagnosekriterien, unklaren Angaben zum Geschlecht oder Geburtsdatum, mit fehlenden kontinuierlichen Beobachtungszeiträumen und schließlich diejenigen mit einer Erstdiagnose im Jahr 2014. Die daraus resultierende finale Kohorte bestehend aus Patientinnen und Patienten mit einer ILD (58 364) wurde in eine inzidente und prävalente Patientenpopulation aufgeteilt:

Eine Zuteilung zu der inzidenten Population, die schließlich für die Analyse von Schwarzkopf relevant war, erfolgte für die zwischen 2009 bis 2013 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit einer ILD und einem Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten vor dem Zeitpunkt der Diagnose (36 821). Alle anderen Patientinnen und Patienten wurden der prävalenten Patientenpopulation zugeordnet (21 543).

Der pU schätzt mithilfe dieser Angaben eine minimale und maximale Anzahl zur Prävalenz der ILDs in der GKV:

- a) Der pU entnimmt zum einen direkt die Anzahl von 21 543 Patientinnen und Patienten der prävalenten Population aus Schwarzkopf et al. (2018) [18]. Er erläutert, dass dies die Anzahl der prävalenten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer ILD in der AOK repräsentiert. Sie stelle jedoch eine Untergrenze dar, da in der Analyse zuvor zahlreiche Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden.
- b) Der pU bestimmt zusätzlich den Anteil der prävalenten Population (21 543) an der finalen Kohorte (58 364) aus Schwarzkopf et al. (2018) [18]. Diesen Anteilswert (36,9 %) überträgt er anschließend auf eine Anzahl von 86 105 Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten Diagnose (454 254 minus 368 149), vor Ausschluss sämtlicher weiterer Patientinnen und Patienten [18]. Es ergibt sich aus Sicht des pU eine Prävalenz der ILDs mit einer maximalen Anzahl von 31 783 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der AOK.
- c) Die minimale und maximale Anzahl aus den Schritten a) und b) setzt der pU in das Verhältnis zu der Anzahl der Versicherten in der AOK im Jahr 2014 (24 336 324) [20]. Daraus ergibt sich laut pU eine Prävalenz der ILDs von 89 bis 131 pro 100 000 Versicherten in der AOK.
- d) Die ermittelten Prävalenzen pro 100 000 Versicherten aus Schritt c) überträgt der pU in einem weiteren Schritt auf die Anzahl der Versicherten in der GKV im Jahr 2018 (72 781 399) [21]. Er schätzt somit eine Prävalenz der ILDs mit einer Anzahl von 64 428 und 95 051 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV für das Jahr 2018, die er als Spanne für die weitere Herleitung der Zielpopulation zugrunde legt.

Schritt 2) Prävalenz der erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer für das Anwendungsgebiet relevantenILD

Der pU wählt im Folgenden diejenigen Entitäten derILDs aus (siehe dazu auch Tabelle 20), die aus seiner Sicht

- für das Anwendungsgebiet relevant sind,
- grundsätzlich einen progredient fibrosierenden Verlauf nehmen können und für die er
- Angaben zur Häufigkeitsverteilung aus Quellen entnehmen kann.

Auf Basis von 2 Publikationen mit Datenerhebungen aus Deutschland ermittelt der pU die Häufigkeitsverteilung dieser Entitäten [18,22] und bildet soweit möglich eine Spanne:

Aus der in Schritt 1 herangezogenen Publikation von Schwarzkopf et al. (2018) [18] entnimmt der pU die Häufigkeiten für folgende Entitäten bezogen auf die dort ermittelte inzidente Population: Bindegewebskrankheiten-assoziierteILD (3,1 %), Hypersensitivitätspneumonitis (2,6 %),ILD bei Sarkoidose (24,7 %) und Pneumokoniose als Subentität der Entität „andere Expositions-assoziierteILD“ (4,3 %).

Auf Basis eines Posters von Kreuter et al. (2018) [22] bestimmt der pU die Häufigkeiten für folgende Entitäten: idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie (7,0 %), desquamative interstitielle Pneumonie (2,0 %), nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie (6,0 %), Bindegewebskrankheiten-assoziierteILD (7,0 %), Hypersensitivitätspneumonitis (10,0 %),ILD bei Sarkoidose (26,0 %) sowie Pneumokoniose (1,0 %). Die Anteilswerte beziehen sich auf eine Anzahl von 601 Patientinnen und Patienten mit einerILD einer prospektiven Registerstudie aus Deutschland.

Durch Übertragung der Anteilswerte auf die Prävalenz aus Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 29 894 bis 59 217 erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer laut pU für das Anwendungsgebiet relevantenILD in der GKV.

Schritt 3) Prävalenz der erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer anderen chronischen PF-ILD

Der pU bestimmt für die Patientinnen und Patienten der jeweiligen Entität aus Schritt 2 den Anteilswert, deren Erkrankung einen chronischen progredient fibrosierenden Verlauf aufweist.

Um den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einem chronischen progredient fibrosierenden Verlauf bei einer Bindegewebskrankheiten-assoziiertenILD zu bestimmen, ermittelt der pU zunächst den Anteil der Betroffenen mit einem progredient fibrosierenden Verlauf für verschiedene Subentitäten [23-30]. Auf Basis der identifizierten Studien geht der pU dann zusammenfassend von einer Spanne von 20 % bis 50 % mit progredient fibrosierendem Verlauf für die mit einer Bindegewebskrankheiten-assoziiertenILD aus.

Für den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer chronischen PF-ILD bei Sarkoidose greift der pU dabei auf die Publikation von Schupp et al. (2018) [31] zurück: In einer europäischen multizentrischen Studie wurden 2163 Patientinnen und Patienten mit Sarkoidose eingeschlossen, die einen mindestens 2-jährigen dokumentierten Krankheitsverlauf vorwiesen. Aus der Darstellung der Patientencharakteristika entnimmt der pU eine Anzahl von 84 Patientinnen und Patienten mit Anzeichen einer Lungenfibrose und bezieht diese auf die Anzahl von 1664 Patientinnen und Patienten mit Sarkoidose und einer zusätzlichen Lungenbeteiligung. Daraus bildet der pU einen Anteilswert von 5 % für die Patientenpopulation mit Sarkoidose und einer chronischen PF-ILD.

Da keine Daten aus Europa zur Häufigkeit eines progredient fibrosierenden Verlaufs für die übrigen Entitäten zur Verfügung stehen, zieht der pU die Publikation von Wijsenbeek et al. (2019) [32] heran mit einer internationalen online Befragung aus dem Jahr 2017 zu Patientinnen und Patienten mit einerILD (außer IPF). Es wurden 486 Ärzte kontaktiert, davon 41 aus Deutschland, die innerhalb des letzten Jahres mindestens 10 Patientinnen und Patienten mit einerILD einschließlich solcher mit progredienten Verlauf behandelten. Unter anderem wurden die Häufigkeiten zu verschiedenen Entitäten ermittelt, bei denen eine Fibrose diagnostiziert und ein progredienter Verlauf festgestellt wurde. Der pU entnimmt der Publikation folgende Anteilswerte: idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie (32 %), nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie (29 %) sowie Hypersensitivitätspneumonitis (21 %). Für die Entitäten desquamative interstitielle Pneumonie und Pneumokoniose sind der Publikation keine entitätsspezifischen Werte zu entnehmen. Der pU setzt für diese jeweils einen Anteil von 18 % an, der dem Wert für die Gruppe „andere nicht-IPFILDs“ aus der Publikation entspricht.

Diese Anteilswerte überträgt der pU auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten der jeweiligen Entitäten aus Schritt 2. In der Summe ergibt sich daraus eine Anzahl von 4457 bis 11 416 erwachsene Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer anderen chronischen PF-ILD.

Bewertung des Vorgehens des pU

Zu Schritt 1) Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der prävalenten Population (21 543) aus der finalen Kohorte von Schwarzkopf et al (2018) [18] kann nicht zur Bestimmung der Prävalenz derILDs in der GKV herangezogen werden. Dies hat verschiedenen Gründe:

- Die für die Herleitung der Zielpopulation notwendige Prävalenz umfasst alle zu einem Zeitpunkt oder in 1 Betrachtungsjahr lebenden Patientinnen und Patienten mit einerILD. Sie schließt demnach zum Zeitpunkt der Prävalenzerhebung neu erkrankte, lebende Patientinnen und Patienten sowohl aus den Vorjahren als auch aus dem Betrachtungsjahr ein. Die prävalente Population aus der Analyse von Schwarzkopf et al. (2018) [18], die der pU als Ausgangsbasis heranzieht, weicht jedoch in folgenden Punkten ab:

- Sie besteht aus einer Restgruppe von Patientinnen und Patienten, definiert als diejenigen, die nicht der inzidenten Population der Analyse (neu erkrankte Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 2009 bis 2013 mit einem vorherigen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten) zugeordnet werden konnten. Somit fehlen sämtliche neu erkrankte Patientinnen und Patienten in der prävalenten Population.
- Die Patientinnen und Patienten wurden über einen mehrjährigen Zeitraum (2009 bis 2013) eingeschlossen, sodass sie auch im Laufe dieses Zeitraums verstorbene Patientinnen und Patienten umfassen kann. Somit kann kein Rückschluss auf die zu einem Zeitpunkt oder in 1 Betrachtungsjahr lebenden Patientinnen und Patienten abgeleitet werden.
- Einige ICD-Codes, die zur Codierung von ILDs verwendet werden können, wie z. B.
 - J67.0 bis 67.8 für allergische Alveolitis durch organischen Staub,
 - J68.4 bis J68.9 für Krankheiten der Atmungsorgane durch chemische Substanzen, Gase, Rauch und Dämpfe,
 - J99.0 bzw. M05.1- für ILD bei rheumatoider Arthritis sowie
 - M35.9 für ILD bei Autoimmunkrankheiten

sind bei der Analyse von Schwarzkopf et al (2018) [18] nicht berücksichtigt. Für die Prävalenzermittlung der ILDs wäre jedoch eine vollständige Erfassung aller Patientinnen und Patienten mit ILD notwendig.

- Es fehlen Adjustierungen z. B. zum Alter und Geschlecht, um die Ergebnisse, die aus der Analyse mit den Versicherten der AOK gewonnen wurde, auf die Gesamtheit der GKV zu übertragen.

Zu Schritt 2) Die herangezogenen Anteilswerte aus der Publikation von Schwarzkopf et al. (2018) [18] beziehen sich auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit einer ILD. Sie sind mit Unsicherheit behaftet, wenn sie auf eine prävalente Population übertragen werden. Auf welche Patientinnen und Patienten (inzidente oder prävalente) sich die Anteilswerte des Posters von Kreuter et al. (2018) [22] beziehen, ist nicht ersichtlich.

Zudem sind Anteilswerte unter anderem für folgende Entitäten unberücksichtigt: idiopathische lymphoide interstitielle Pneumonie, idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose und kryptogene organisierende Pneumonie (als Subentitäten der idiopathischen interstitiellen Pneumonie) sowie arzneimittel- und strahlenassoziierte ILDs. Es ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten mit diesen Entitäten in ihrer Gesamtheit die Anzahl in der Zielpopulation erhöhen können.

Es ist außerdem unklar, ob der Anteilswert zu der übergeordneten Bindegewebskrankheiten-assoziierte ILD auch Patientinnen und Patienten mit SSc-ILD umfasst. Diese Patientinnen und Patienten könnten somit in die Anzahl der Zielpopulation einfließen, obwohl sie von dem vorliegenden Anwendungsgebiet ausgeschlossen sind, siehe dazu Abschnitt 3.1.1.

Zu Schritt 3) Die Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten mit einer ILD und einem chronischen progredient fibrosierenden Verlauf sind mit Unsicherheit behaftet. Es bleibt teils offen, ob sie aus einer insbesondere bezüglich der unterschiedlichen Erkrankungsdauer repräsentativen prävalenten Population ermittelt wurden. Diese Unsicherheit wird z. B. an dem Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer ILD bei Sarkoidose deutlich:

Der pU entnimmt der Publikation von Schupp et al. (2018) [31] einen Anteilswert von 5 % mit einem chronischen progredient fibrosierenden Verlauf. Die Publikation von Wijsenbeek et al (2019) [32] weist hingegen einen Anteil von 20 % aus.

Zusammenfassende Bewertung:

Die in Schritt 1 zugrunde gelegte Prävalenz, die der pU über die Angaben aus Schwarzkopf et al. (2018) [18] ermittelt, ist nicht für die Herleitung der Zielpopulation geeignet. Dies hat Auswirkungen auf die nachfolgenden Herleitungsschritte, sodass die Anzahl der Zielpopulation abgesehen von den zusätzlich erläuterten Unsicherheiten nicht bewertet werden kann.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erläutert, dass eine Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet für die nächsten 5 Jahre aufgrund der limitierten Datenlage nicht vorgenommen werden kann. Er geht daher grundsätzlich von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz aus. Jedoch werde ein Anstieg der Patientenzahlen aufgrund des demografischen Wandels und einhergehend mit einer Verbesserung der Diagnose- und Therapiemöglichkeit als plausibel angesehen.

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 [7] die Therapiedauer nicht beschränkt ist und er von einer kontinuierlichen Behandlung mit 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgeht. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation von Nintedanib [7]. 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 [33]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt Kosten für die gemäß der Fachinformation zusätzlich notwendigen Untersuchungen der Leberfunktion auf [7]. Dies ist nachvollziehbar. Ebenso können Kosten für die laut Fachinformation notwendige Überwachung der Nierenfunktion angesetzt werden [7].

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 Arzneimittelkosten sowie 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, 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:

Nintedanib wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Nintedanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD)	BSC	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Ob die Ergebnisse der Studie INBUILD auf andere, in der Studie unter- oder nicht repräsentierte ILD-Grunderkrankungen übertragbar sind ist unklar. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

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

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nintedanib	Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD)	4457-11 416	Die zugrunde gelegte Prävalenz, ist nicht für die Herleitung der Zielpopulation geeignet. Dies hat Auswirkungen auf die nachfolgenden Herleitungsschritte, sodass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation nicht bewertet werden kann.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: 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	Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD)	38 694,39 ^b	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
Best supportive Care ^c		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best supportive Care	Erwachsene mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen (PF-ILD)	patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care 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 %.</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>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PF-ILD: progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Behandlung 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 Dosis wiederaufgenommen 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 x 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 Corticosteroiden 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. Efficacy and safety of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) (INBUILD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.05.2020 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999178>
3. Boehringer Ingelheim. A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nintedanib over 52 weeks in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 03.09.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003360-37
4. Boehringer Ingelheim. Efficacy and safety of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) (INBUILD): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.05.2020 [Zugriff: 03.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02999178>.
5. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med 2019; 381(18): 1718-1727.
6. Boehringer Ingelheim. A follow-up study investigating long term treatment with nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD): study details [online]. 23.09.2020 [Zugriff: 14.10.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03820726>.
7. Boehringer Ingelheim. Ofev Weichkapseln: Fachinformation [online]. 07.2020 [Zugriff: 16.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Merck. Decortin H Tabletten: Fachinformation [online]. 06.2020 [Zugriff: 13.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. acis Arzneimittel. Prednison acis: Fachinformation [online]. 08.2017 [Zugriff: 13.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Maher TM, Wuyts W. Management of fibrosing interstitial lung diseases. Adv Ther 2019; 36(7): 1518-1531.
11. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Ofev. 2020.

12. 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.
13. Flanagan JC. A research approach to improving our quality of life. *Am Psychol* 1978; 33(2): 138-147.
14. Wilson SR, Mulligan MJ, Ayala E, Chausow A, Huang Q, Knowles SB et al. A new measure to assess asthma's effect on quality of life from the patient's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(3): 1085-1095.
15. Graney B, Johnson N, Evans CJ, Ryan A, Matsui A, Raimundo K et al. Living with idiopathic pulmonary fibrosis (L-IPF): developing a patient-reported symptom and impact questionnaire to assess health-related quality of life in IPF. In: C37. New insights in the epidemiology, management, and outcomes of cystic fibrosis, ild, and respiratory disease. S. A5353.
16. 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.
17. 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.
18. Schwarzkopf L, Witt S, Waelscher J, Polke M, Kreuter M. Associations between comorbidities, their treatment and survival in patients with interstitial lung diseases: a claims data analysis. *Respir Res* 2018; 19(1): 73.
19. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision; German Modification; Version 2014 [online]. 20.09.2013 [Zugriff: 09.09.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2014/>.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2014 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 19. März 2015 [online]. 19.03.2015 [Zugriff: 11.02.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2014.pdf.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2018 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 18. März [online]. [Zugriff: 11.02.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf.

22. Kreuter M, Herth FJF, Witt S, Kabitz HJ, Hagemeyer L, Hammerl P et al. Diagnosis and management of patients with interstitial lung disease (ILD) in clinical practice in Germany: exciting-ILD registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: A1670.
23. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11): 3439-3447.
24. Chua F, Highton AM, Colebatch AN, O'Reilly K, Grubnic S, Vlahos I et al. Idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease: ethnicity differences and lung function trends in a British cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(10): 1870-1876.
25. Roca F, Dominique S, Schmidt J, Smail A, Duhaut P, Levesque H et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2017; 16(1): 48-54.
26. Reiserter S, Gunnarsson R, Mogens Aalokken T, Lund MB, Mynarek G, Corander J et al. Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(2): 255-262.
27. Cobo-Ibanez T, Lopez-Longo FJ, Joven B, Carreira PE, Munoz-Fernandez S, Maldonado-Romero V et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2019; 38(3): 803-815.
28. 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.
29. Jacob J, Hirani N, Van Moorsel CHM, Rajagopalan S, Murchison JT, Van Es HW et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1800869.
30. Frantz C, Huscher D, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, Riemekasten G et al. Outcomes of limited cutaneous systemic sclerosis patients: results on more than 12,000 patients from the EUSTAR database. *Autoimmun Rev* 2020; 19(2): 102452.
31. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, Mihailovic-Vucinic V, Rottoli P, Grubanovic A et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2018; 51(1): 1700991.
32. Wijssenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(11): 2015-2024.
33. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.

34. Huang H, Dai HP, Kang J, Chen BY, Sun TY, Xu ZJ. Double-blind randomized trial of pirfenidone in Chinese idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(42): e1600.
35. ClinicalTrials.gov. A study of pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease (NCT03099187) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099187>.
36. ClinicalTrials.gov. Nintedanib twice daily vs placebo in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)(NCT01979952) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979952>.
37. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) (NCT01366209) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366209>.
38. ClinicalTrials.gov. Three-arm study of the safety and efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (NCT00287716) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287716>.
39. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (NCT00287729) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287729>.
40. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in idiopathic pulmonary fibrosis patients II (NCT01335477) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335477>.
41. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in idiopathic pulmonary fibrosis patients (NCT01335464) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335464>.
42. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy of BIBF 1120 in idiopathic pulmonary fibrosis (NCT00514683) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514683>.
43. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy study of pirfenidone to treat idiopathic pulmonary fibrosis(IPF) (NCT01504334) [online]. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504334>.
44. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9): 1040-1047.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.

46. Jackson D, Law M, Rücker G, Schwarzer G. The Hartung-Knapp modification for random-effects meta-analysis: a useful refinement but are there any residual concerns? *Stat Med* 2017; 36(25): 3923-3934.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 6.0 [online]. 05.12.2019 [Zugriff: 05.08.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf.
48. Bujkiewicz S, Thompson JR, Spata E, Abrams KR. Uncertainty in the Bayesian meta-analysis of normally distributed surrogate endpoints. *Stat Methods Med Res* 2017; 26(5): 2287-2318.
49. Bujkiewicz S, Achana F, Papanikos T, Riley RD, Abrams KR. NICE DSU technical support document 20: multivariate meta-analysis of summary data for combining treatment effects on correlated outcomes and evaluating surrogate endpoints [online]. 22.10.2019 [Zugriff: 12.06.2020]. URL: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2020/10/TSD-20-mvmeta-final.pdf>.
50. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2016; 47(2): 588-596.
51. Park IN, Jegal Y, Kim DS, Do KH, Yoo B, Shim TS et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33(1): 68-76.
52. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018; 73(4): 391-392.
53. 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.
54. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(5): 538-542.
55. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2020; 55(6): 2000085.
56. 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.
57. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(4): 459-466.

58. 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.
59. 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.
60. Schmidt SL, Tayob N, Han MK, Zappala C, Kervitsky D, Murray S et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest* 2014; 145(3): 579-585.
61. 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.
62. Reichmann WM, Yu YF, Macaulay D, Wu EQ, Nathan SD. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 167.
63. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(9): 1395-1402.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

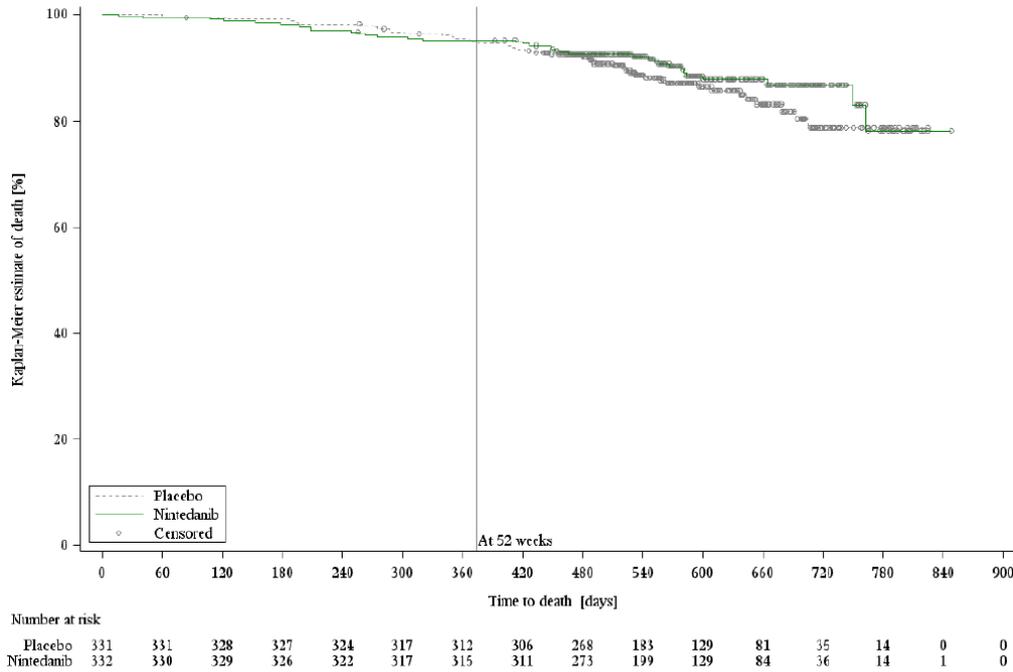


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben über die Gesamtstudiendauer – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

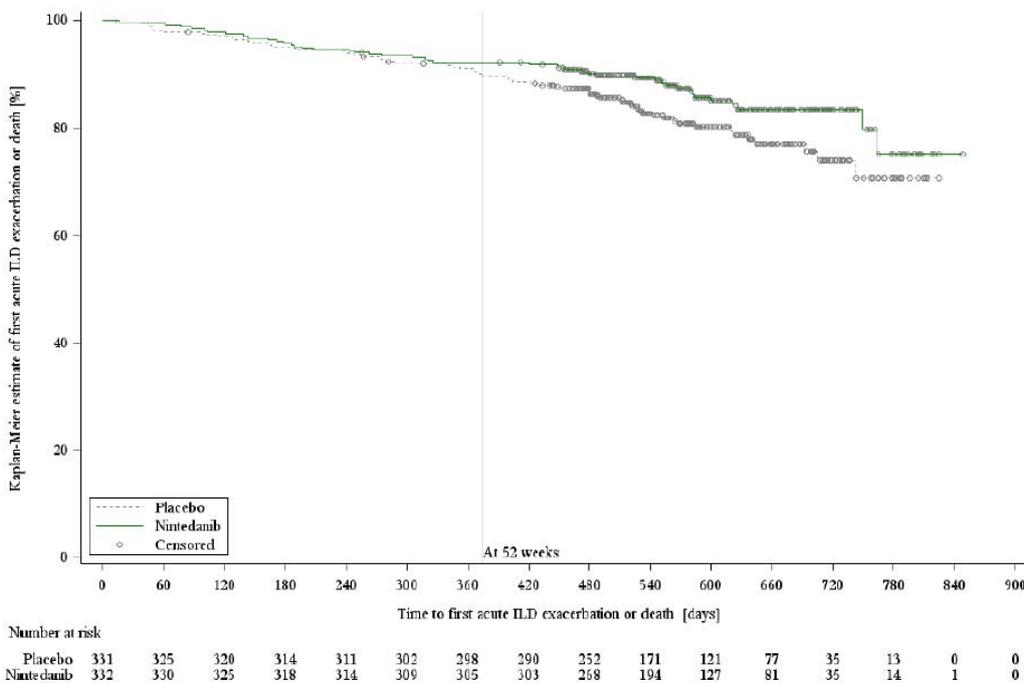


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für akute Exazerbation oder Tod über die Gesamtstudiendauer – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

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

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 332	Placebo + BSC N = 331
SOC^b		
PT^b		
INBUILD^c		
Gesamtrate UEs^d	326 (98,2)	308 (93,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (5,1)	16 (4,8)
Herzerkrankungen	47 (14,2)	49 (14,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (2,7)	12 (3,6)
Augenerkrankungen	23 (6,9)	28 (8,5)
Katarakt	5 (1,5)	10 (3,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	279 (84,0)	164 (49,5)
Abdominale Beschwerden	10 (3,0)	5 (1,5)
Bauch aufgetrieben	12 (3,6)	7 (2,1)
Abdominalschmerz	34 (10,2)	10 (3,0)
Schmerzen Oberbauch	33 (9,9)	7 (2,1)
Obstipation	26 (7,8)	32 (9,7)
Diarrhoe	240 (72,3)	85 (25,7)
Dyspepsie	15 (4,5)	12 (3,6)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	17 (5,1)	9 (2,7)
Uebelkeit	100 (30,1)	33 (10,0)
Erbrechen	64 (19,3)	16 (4,8)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC	Placebo + BSC
	N = 332	N = 331
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	96 (28,9)	112 (33,8)
Asthenie	19 (5,7)	14 (4,2)
Brustkorbschmerz	17 (5,1)	15 (4,5)
Progression einer Erkrankung	7 (2,1)	15 (4,5)
Ermuedung	34 (10,2)	21 (6,3)
Unwohlsein	10 (3,0)	4 (1,2)
Oedem peripher	18 (5,4)	22 (6,6)
Fieber	17 (5,1)	19 (5,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	41 (12,3)	11 (3,3)
Leberfunktion anomal	19 (5,7)	3 (0,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	206 (62,0)	218 (65,9)
Bronchitis	48 (14,5)	64 (19,3)
Grippe	9 (2,7)	12 (3,6)
Nasopharyngitis	54 (16,3)	48 (14,5)
Pneumonie	36 (10,8)	30 (9,1)
Atemwegsinfektion	20 (6,0)	15 (4,5)
Sinusitis	10 (3)	10 (3,0)
Infektion der oberen Atemwege	26 (7,8)	25 (7,6)
Harnwegsinfektion	22 (6,6)	21 (6,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	52 (15,7)	56 (16,9)
Kontusion	5 (1,5)	10 (3,0)
Sturz	12 (3,6)	13 (3,9)
Untersuchungen	130 (39,2)	70 (21,1)
Alaninaminotransferase erhoelt	49 (14,8)	13 (3,9)
Aspartataminotransferase erhoelt	43 (13,0)	13 (3,9)
Gamma-Glutamyltransferase erhoelt	22 (6,6)	7 (2,1)
Gewicht erniedrigt	49 (14,8)	18 (5,4)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	81 (24,4)	58 (17,5)
Appetit vermindert	54 (16,3)	23 (6,9)
Hyperglykaemie	2 (0,6)	11 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	98 (29,5)	108 (32,6)
Arthralgie	13 (3,9)	24 (7,3)
Rueckenschmerzen	28 (8,4)	27 (8,2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12 (3,6)	4 (1,2)
Myalgie	4 (1,2)	10 (3,0)
Schmerz in einer Extremitaet	7 (2,1)	10 (3,0)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 332	Placebo + BSC N = 331
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (5,1)	17 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems	79 (23,8)	71 (21,5)
Schwindelgefuehl	19 (5,7)	15 (4,5)
Kopfschmerzen	37 (11,1)	27 (8,2)
Psychiatrische Erkrankungen	40 (12,0)	42 (12,7)
Depression	9 (2,7)	10 (3,0)
Schlaflosigkeit	18 (5,4)	18 (5,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	30 (9,0)	18 (5,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	3 (0,9)	13 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	154 (46,4)	181 (54,7)
Akute respiratorische Insuffizienz	16 (4,8)	7 (2,1)
Husten	40 (12,0)	51 (15,4)
Dyspnoe	52 (15,7)	57 (17,2)
Epistaxis	14 (4,2)	11 (3,3)
Interstitielle Lungenerkrankung	28 (8,4)	56 (16,9)
Schmerzen im Oropharynx	10 (3,0)	8 (2,4)
Husten mit Auswurf	10 (3,0)	7 (2,1)
Respiratorische Insuffizienz	11 (3,3)	10 (3,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	76 (22,9)	56 (16,9)
Pruritus	12 (3,6)	18 (5,4)
Ausschlag	12 (3,6)	10 (3,0)
Gefaesserkrankungen	37 (11,1)	43 (13,0)
Hypertonie	16 (4,8)	15 (4,5)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte. d. inklusive akuten Exazerbationen</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 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 332	Placebo + BSC N = 331
INBUILD^c		
Gesamtrate SUEs^d	147 (44,3)	164 (49,5)
Herzerkrankungen	23 (6,9)	24 (7,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (4,5)	6 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,2)	10 (3,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (3,6)	4 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (14,8)	46 (13,9)
Pneumonie	24 (7,2)	16 (4,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (2,7)	10 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (2,7)	14 (4,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (3,3)	11 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	65 (19,6)	93 (28,1)
Akute respiratorische Insuffizienz	16 (4,8)	7 (2,1)
Dyspnoe	6 (1,8)	13 (3,9)
Interstitielle Lungenerkrankung	19 (5,7)	45 (13,6)
Respiratorische Insuffizienz	11 (3,3)	10 (3,0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte. d. inklusive akuten Exazerbationen</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 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 332	Placebo + BSC N = 331
INBUILD^c		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^d	73 (22,0)	48 (14,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (0,3)	4 (1,2)
Pulmonale Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Bronchitis	0 (0)	1 (0,3)
Infektioeser Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,3)
Pneumonie	0 (0)	2 (0,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,6)	3 (0,9)
Blasenkrebs	1 (0,3)	0 (0)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (0,3)	0 (0)
Adenokarzinom der Gallenblase	0 (0)	1 (0,3)
Squamoses Zellkarzinom der Lunge metastatisch	0 (0)	1 (0,3)
Boesartige Neubildung	0 (0)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	1 (0,3)	2 (0,6)
Appetit vermindert	1 (0,3)	1 (0,3)
Mangelernaehrung	0 (0)	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Psychose	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,9)	1 (0,3)
Kleinhirnfarkt	1 (0,3)	0 (0)
Apoplektischer Insult	1 (0,3)	0 (0)
Periphere Neuropathie	1 (0,3)	0 (0)
Hirnblutung	0 (0)	1 (0,3)
Augenerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Netzhautgefuesstrome	1 (0,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	6 (1,8)	4 (1,2)
Vorhofflimmern	4 (1,2)	1 (0,3)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	1 (0,3)
Koronare Herzerkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Tachykardie supraventrikulaer	1 (0,3)	0 (0)
Angina pectoris	0 (0)	1 (0,3)
Vorhofflattern	0 (0)	1 (0,3)
Gefaesserkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 332	Placebo + BSC N = 331
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (3,0)	24 (7,3)
Akute respiratorische Insuffizienz	3 (0,9)	1 (0,3)
Interstitielle Lungenerkrankung	3 (0,9)	12 (3,6)
Eosinophile Pneumonie chronisch	1 (0,3)	0 (0)
Epistaxis	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,3)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,3)	2 (0,6)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,3)	2 (0,6)
Dyspnoe	0 (0)	2 (0,6)
Haemoptoe	0 (0)	1 (0,3)
Pneumothorax	0 (0)	1 (0,3)
Lungenfibrose	0 (0)	3 (0,9)
Atemstoerung	0 (0)	2 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (7,5)	2 (0,6)
Diarrhoe	21 (6,3)	1 (0,3)
Erbrechen	3 (0,9)	0 (0)
Abdominalschmerz	1 (0,3)	1 (0,3)
Anale Inkontinenz	1 (0,3)	0 (0)
Kolitis ischaemisch	1 (0,3)	0 (0)
Uebelkeit	1 (0,3)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (3,3)	2 (0,6)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	5 (1,5)	0 (0)
Leberverletzung	3 (0,9)	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	2 (0,6)	0 (0)
Lebererkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Leberzirrhose	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,6)	0 (0)
Alopezie	1 (0,3)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	2 (0,6)
Schmerz in einer Extremitaet	0 (0)	1 (0,3)
Rheumatoide Arthritis	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (0,3)
Chronische Nierenerkrankung	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nintedanib + BSC N = 332	Placebo + BSC N = 331
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,5)	2 (0,6)
Progression einer Erkrankung	2 (0,6)	1 (0,3)
Unwohlsein	2 (0,6)	0 (0)
Brustkorbschmerz	1 (0,3)	0 (0)
Asthenie	0 (0)	1 (0,3)
Untersuchungen	9 (2,7)	4 (1,2)
Alaninaminotransferase erhöht	6 (1,8)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	4 (1,2)	1 (0,3)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1 (0,3)	1 (0,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,3)	1 (0,3)
Leberenzym erhöht	1 (0,3)	1 (0,3)
Transaminasen erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,3)	1 (0,3)
Forcierte Vitalkapazität erniedrigt	0 (0)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	1 (0,3)
Sturz	1 (0,3)	0 (0)
Traumatisches Ulkus	0 (0)	1 (0,3)

a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b. Zeitpunkt, an dem die letzte randomisierte Teilnehmerin / der letzte randomisierte Teilnehmer die vorgesehene Behandlungsdauer von 52 Wochen beendet hatte.
c. inklusive akuten Exazerbationen

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

Anhang C – Ergebnisse zum Endpunkt L-PF

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:
Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	
INBUILD							
Morbidität							
L-PF-Gesamtscore ^{c, d}	329	41,8 (14,1)	-0,2 (0,7)	321	41,3 (14,6)	3,9 (0,7)	-4,05 [-5,96; -2,14]; < 0,001 Hedges' g: -0,35 [-0,51; -0,18]
L-PF-Symptom- Gesamtscore ^{c, d}	329	37,8 (13,4)	0,4 (0,7)	323	37,5 (14,2)	3,7 (0,7)	-3,31 [-5,23; -1,40]; < 0,001 Hedges' g: -0,28 [-0,45; -0,12]
L-PF-Dyspnoe- Score ^c	329	22,1 (17,9)	4,3 (0,9)	323	21,2 (18,1)	7,8 (0,9)	-3,53 [-6,14; -0,92]
L-PF-Husten- Score ^c	327	38,9 (26,5)	-1,8 (1,3)	320	40,0 (26,5)	4,3 (1,3)	-6,09 [-9,65; -2,53]
L-PF-Fatigue- Score ^c	328	52,6 (15,0)	-1,0 (0,8)	323	51,3 (15,6)	-1,0 (0,8)	-0,06 [-2,27; 2,16]
L-PF-Impact- Score ^{c, d}	332	45,8 (17,7)	-0,7 (0,9)	328	45,4 (17,9)	3,8 (0,8)	-4,48 [-6,83; -2,12]; < 0,001 Hedges' g: -0,31 [-0,47; -0,15]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn. Vermutlich entspricht dies der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.</p> <p>b. MW, SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM-Auswertung mit festen Effekten für Ausgangswert, HRCT-Muster, Visite, Interaktionsterme zwischen Behandlung und Visite sowie zwischen Ausgangswert und Visite; zufälliger Effekt für Patient.</p> <p>c. Niedrigere Werte bedeuten weniger Beeinträchtigung; negative Effekte ([Nintedanib + BSC] – [Placebo + BSC]) bedeuten einen Vorteil für Nintedanib + BSC.</p> <p>d. Da keine ausreichenden Angaben zur Validität des L-PF für Patientinnen und Patienten mit PF-ILD vorliegen, ist unklar, welche Scores zur Ableitung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens relevant wären.</p> <p>BSC: Best supportive Care; HRCT: hochauflösende Computertomografie; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with Pulmonary Fibrosis; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Anhang D – Surrogatvalidierung FVC

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung zu Nintedanib bei Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD Ergebnisse zu dem Endpunkt FVC und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesem Endpunkt Aussagen zum Gesamtüberleben abgeleitet werden können.

Der pU beschreibt, dass für eine vollständige Beurteilung des therapeutischen Effekts von Nintedanib auf die mit einer chronischen PF-ILD assoziierten Mortalität langjährige prospektive Studien notwendig wären, die eine hohe Anzahl an Patientinnen und Patienten einschließen um statistische Signifikanz zu erreichen. Um dennoch Aussagen zur Mortalität treffen zu können, beabsichtigt der pU mittels einer korrelationsbasierten Methodik den Endpunkt FVC als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren. Eine Aussage über den Effekt der Behandlung auf das Gesamtüberleben soll mithilfe einer STE-Analyse aus dem Effektschätzer für die FVC abgeleitet werden.

Die vom pU vorgelegten Daten zur Surrogatvalidierung sind grundsätzlich geeignet. Allerdings ist die Durchführung der Methodik zur Berechnung des STE fehlerhaft, was zu einer Unterschätzung des STE führt. Insgesamt ist in der vorliegenden Situation der Effekt auf das Surrogat nicht groß genug, um einen Effekt auf das Gesamtüberleben abzuleiten.

Im Folgenden wird das Vorgehen des pU im Detail erläutert und beurteilt.

Einschlusskriterien

Das Ziel der vom pU vorgelegten Surrogatvalidierung ist es, den Endpunkt FVC als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD zu validieren. Hierfür berücksichtigt der pU neben Studien (RCTs oder Metaanalysen basierend auf RCTs), die Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD einschließen auch solche, die Patientinnen und Patienten mit IPF untersuchen. Der Validierungsansatz des pU basiert damit auf im Vergleich zur vorliegenden Indikation breiteren Einschlusskriterien.

Des Weiteren schließt der pU für seine Surrogatvalidierung Studien ein, in welchen in mindestens einem Studienarm Nintedanib oder Pirfenidon gegeben wurde. Die eingeschlossenen Studien mussten einen Vergleich gegenüber BSC, Placebo oder einer anderweitigen Therapie ermöglichen. Ausgeschlossen waren explizit antifibrotische Therapien als Komparator.

Zusätzlich müssen für die relevanten Studien sowohl Ergebnisse zum Endpunkt FVC oder Vitalkapazität (VC) als Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen, Veränderung zum Ausgangswert oder Daten, aus denen sich diese Werte berechnen lassen, vorliegen, sowie Ergebnisse zum Gesamtüberleben als Hazard Ratio (HR), RR oder Daten, die diese Berechnung zulassen.

Informationsbeschaffung und Studienpool

Zur Identifizierung von RCTs für die Validierung des Surrogatendpunkts FVC für den Endpunkt Gesamtüberleben hat der pU eine Recherche in bibliografischen Datenbanken, eine Suche in Studienregistern und eine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Die Informationsbeschaffung des pU ist bezogen auf die von ihm gewählten Einschlusskriterien geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Mit seinen Recherchen identifiziert der pU insgesamt 12 RCTs [2,34-44], die er in die Surrogatvalidierung einschließt. Von diesen Studien schlossen 2 Studien Patientinnen und Patienten mit chronischer PF-ILD ein, wohingegen 10 Studien ausschließlich Patientinnen und Patienten mit IPF untersuchten. 7 Studien wurden mit der Intervention Pirfenidon und 5 mit der Intervention Nintedanib durchgeführt. Alle Studien waren placebokontrolliert. In 2 Studien wurde als Endpunkt die VC erhoben, es liegen keine weiteren Informationen zu Operationalisierung des Endpunkts in den Studien vor.

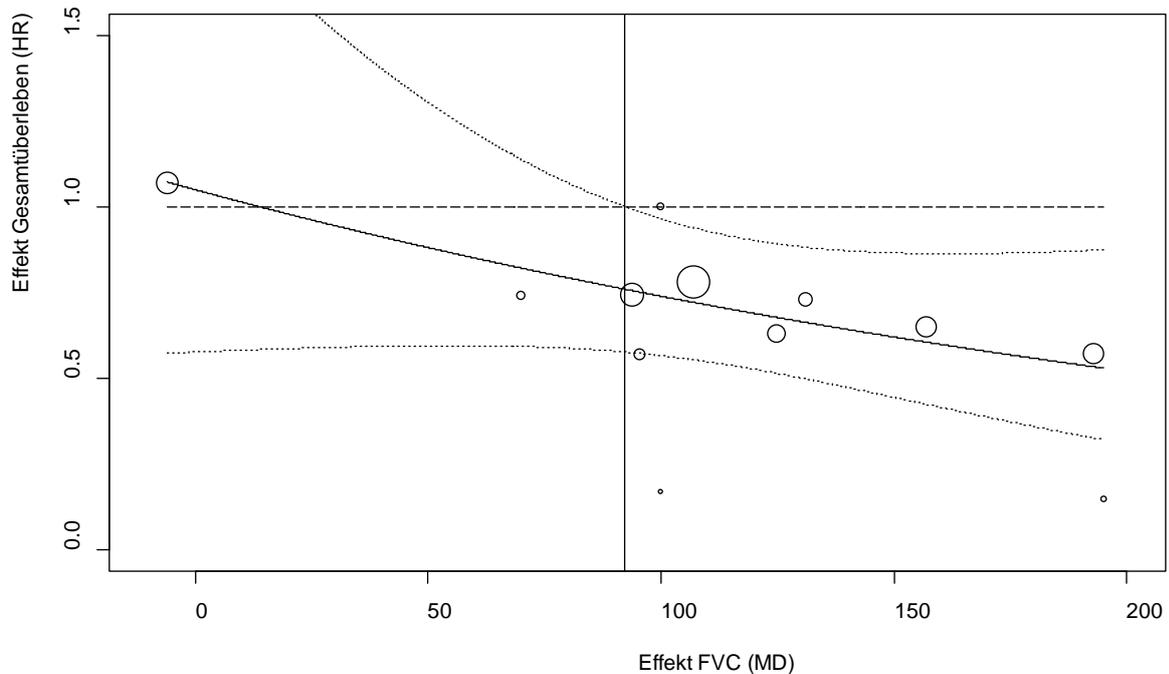
Es bleibt offen, welche Bedeutung der Einschluss von Studien sowohl zu IPF als auch zu Pirfenidon hat, oder auch der Einschluss von Studien, die die VC (anstelle der FVC) untersuchen. Der pU legt hierzu keinerlei Sensitivitätsanalysen vor.

Methodisches Vorgehen

Das Vorgehen zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten wird vom pU nicht beschrieben, daher bleibt die Methodik unklar. Der pU gibt eine Schätzung des Korrelationskoeffizienten von $r = -0,48$ (95 %-Konfidenzintervall: $[-0,83; 0,13]$). an. Aus diesen Ergebnissen kann somit keine ausreichend hohe Korrelation abgeleitet werden [45], um die Validität der FVC als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zu zeigen.

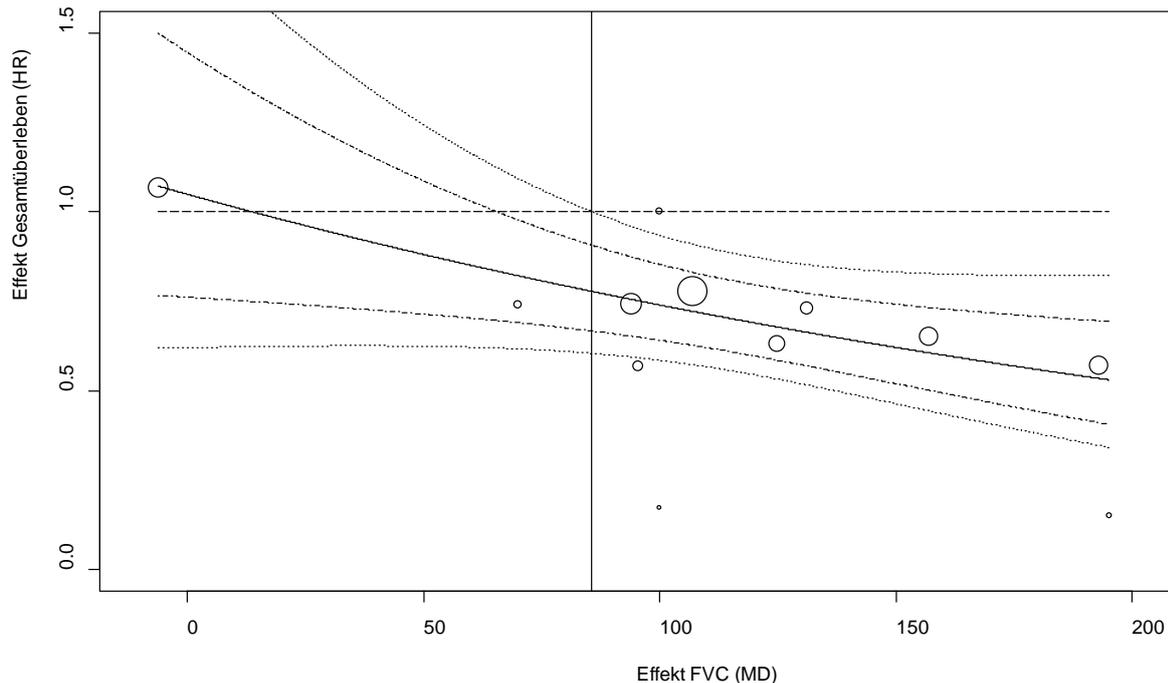
Als methodischen Ansatz zur Validierung wählt der pU ein Metaregressionsmodell mit zufälligen Effekten, in dem die Behandlungsdifferenz FVC als unabhängige Variable und der logarithmierte Effektschätzer (HR) des Gesamtüberlebens als abhängige Variable eingesetzt werden. Zusätzlich wurden Gewichte anhand der Standardfehler für den Endpunkt Gesamtüberlebens gewählt. Mithilfe des Regressionsmodells bestimmt der pU einen Wert für den STE. Dazu nutzt der pU Konfidenzbänder anstelle von Prädiktionsbändern. Da jedoch der Heterogenitätsparameter τ auf 0 geschätzt wird, sind die Konfidenzbänder identisch mit den Prädiktionsbändern. Der pU gibt an, dass er zur Schätzung des Heterogenitätsparameter τ das Verfahren nach Paule-Mandel und zur Schätzung des Effektes die Knapp-Hartung-Methode anwendet. In der vorliegenden Datensituation führt die Anwendung dieser Methode jedoch dazu, dass die Konfidenz- und die Prädiktionsbänder zu schmal werden. Dies kann analog zu einer Metaanalyse in einer sehr homogenen Datensituation gesehen werden. In einer solchen Situation kann eine Schätzung mittels Knapp-Hartung-Methode unter Umständen zu schmalen Konfidenzintervallen im Vergleich zu einer Berechnung mittels der ohnehin schon zu liberalen DerSimonian-Laird Methode führen [46,47]. In diesem Fall ist bei der Anwendung der Knapp-Hartung-Methode die Ad-hoc-Varianzkorrektur vorzunehmen. Die führt zu deutlich

breiteren Konfidenz- und Prädiktionsbändern (siehe Abbildung 4). Auch eine Metaregression mittels Restricted-Maximum-Likelihood (REML) zeigt deutlich breitere Konfidenz- und Prädiktionsbänder als in der vom pU vorgelegten Berechnung (siehe Abbildung 5). Der STE verschiebt sich von 64 auf 85,7 und überdeckt so das 95 %-Konfidenzintervall für den Surrogatendpunkt (106,96 [65,42; 148,50]). Somit ist in der vorliegenden Situation der Effekt auf das Surrogat nicht groß genug um einen Effekt auf das Gesamtüberleben abzuleiten.



Regressionsgerade (aus Knapp-Hartung-Modell mit Ad-hoc-Varianzkorrektur; durchgezogene Linie) mit zugehörigen 95 %-Prädiktionsbändern (gepunktete Linien), die Durchmesser der Studienpunkte sind proportional zu den Gewichten aus der Metaregression. Der Nulleffekt des Gesamtüberlebens ist als gestrichelte Linie angegeben. Der senkrechte Strich ist an der Stelle, an der das obere 95 %-Prädiktionsband den Nulleffekt auf dem Gesamtüberleben schneidet. Diese entspricht dem STE (STE = 92,3).

Abbildung 4: Effektschätzung für die Validierung von FVC als Surrogat des Gesamtüberlebens für PF-ILD mittels Knapp-Hartung-Modell mit Ad-hoc-Varianzkorrektur.



Regressionsgerade (REML; durchgezogene Linie) mit zugehörigen 95 %-Prädiktionsbändern (gepunktete Linien), die Durchmesser der Studienpunkte sind proportional zu den Gewichten aus der Metaregression. Die gepunktet-gestrichelten Linien entsprechen den vom pU berechneten 95 % Konfidenzbändern. Der Nulleffekt des Gesamtüberlebens ist als gestrichelte Linie angegeben. Der senkrechte Strich ist an der Stelle, an der das obere 95 %-Prädiktionsband den Nulleffekt auf dem Gesamtüberleben schneidet. Diese entspricht dem STE (STE = 85,7).

Abbildung 5: Effektschätzung für die Validierung von FVC als Surrogat des Gesamtüberlebens für PF-ILD mittels Restricted-Maximum-Likelihood.

Der pU legt als Sensitivitätsanalyse Ergebnisse aus einem Ansatz von Bujkiewicz et al. [48,49] vor. Dabei wird in einem bivariaten metaanalytischen Modell ein erwarteter Effekt für das Gesamtüberleben mittels bayesschem Ansatz aus den Daten des Surrogates berechnet. Dafür werden die Daten aus dem Studienpool sowohl mit der Variabilität des interessierenden Endpunkts als auch mit der Variabilität des Surrogates berücksichtigt. Daraus wird eine Effektschätzung und ein Kreditabilitätsintervall für den interessierenden Endpunkt Gesamtüberleben berechnet.

Der Ansatz wird vom pU nur unzureichend beschrieben, es wird unter Anderem nicht beschrieben, ob und wie eine Kreuzvalidierung für die Studien erfolgt oder welche Korrelation in das Modell einfließt, wie in dem Ansatz vorgesehen. Die Ergebnisse dieser Analysen sind nicht eindeutig, von den 4 dargestellten Modellen zeigen sich 2 Kreditabilitätsintervalle für das Gesamtüberleben, die den Nulleffekt enthalten, und 2, bei denen der Nulleffekt nicht enthalten ist.

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der Ergebnisse der Hauptanalyse kein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben ableiten. Die Ergebnisse des vom pU als Sensitivitätsanalysen

gewählten Ansatzes eignen sich im vorliegenden Fall nicht, um die Ergebnisse der Hauptanalyse zu widerlegen.

Weitere vom pU zur Unterstützung der Surrogatvalidierung vorgelegte Studien nicht geeignet

Um die Verwendung der FVC als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben bei PF-ILD zu unterstützen, verweist der pU neben seinen oben beschriebenen eigenen Analysen auf mehrere Publikationen, in denen der Zusammenhang der beiden Endpunkte untersucht wurde [50-63]. Keine dieser Arbeiten präsentiert jedoch Ergebnisse zum Zusammenhang der Endpunkte auf Ebene der Effekte, sodass sie die Anforderungen an eine geeignete Validierungsstudie jeweils nicht erfüllen. Auch zeigen sie keine dramatische oder bedeutende Reduktion des Risikos bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben. Damit erfüllen diese Arbeiten nicht die Voraussetzungen, um die FVC als Surrogatendpunkt für Gesamtüberleben zu validieren.

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?