Nerandomilast (progrediente pulmonale Fibrose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-103 Version: 1.0 Stand: 12.11.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2395

DOI: 10.60584/A26-103

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nerandomilast (progrediente pulmonale Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.08.2026

Interne Projektnummer

A26-103

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-103

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nerandomilast (progrediente pulmonale Fibrose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-103.

Schlagwörter

Nerandomilast, Pulmonale Fibrose, Nutzenbewertung, NCT05321082

Keywords

Nerandomilast, Pulmonary Fibrosis, Benefit Assessment, NCT05321082

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O. F. Wagner, Kronberg im Taunus

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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Anna-Lena Firle
- Lisa Junge
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Cornelia Rüdig
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Hintergrund ... 1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet ... 1
1.2 Verlauf des Projekts ... 1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung ... 2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments ... 2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ... 3
Teil I: Nutzenbewertung ... I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie ... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nerandomilast ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Nerandomilast wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progredienter pulmonaler Fibrose (PPF).

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nerandomilast gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.08.2026 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den GBA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den GBA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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 GBA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der GBA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der GBA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des GBA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom GBA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des GBA [1]). Kommentare zum Dossier und 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 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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“. 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	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

Seite

I Tabellenverzeichnis I.3
I Abbildungsverzeichnis I.5
I Abkürzungsverzeichnis I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung I.7
I 2 Fragestellung I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool I.17
I 3.1 Eingeschlossene Studien I.21
I 3.2 Studiencharakteristika I.21
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen I.37
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte I.37
I 4.2 Verzerrungspotenzial I.46
I 4.3 Ergebnisse I.48
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren I.54
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.55
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene I.55
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen I.57
I 6 Literatur I.61
I Anhang A Suchstrategien I.64
I Anhang B Ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse des kombinierten Endpunkts akute Exazerbation oder Tod I.65
I Anhang C Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur forcierten Vitalkapazität (FVC) I.66
I Anhang D Ergänzende Darstellung der eingehenden Ereignisse für den Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUEs) I.67
I Anhang E Kaplan-Meier-Kurven, Kumulative-Inzidenz-Kurven und Verlaufskurven .. I.69
I Anhang E.1 Mortalität I.69
I Anhang E.2 Morbidität I.70
I Anhang E.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität I.74
I Anhang F Ergebnisse zu Nebenwirkungen I.75
I Anhang G Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.81

I Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nerandomilast I.7
Tabelle 3: Nerandomilast – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nerandomilast I.16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast vs. Nintedanib I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast ± Nintedanib vs. Placebo ± Nintedanib I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast ± Nintedanib vs. Placebo ± Nintedanib I.24
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) I.32
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib I.36
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) I.38
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) I.47
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) I.49
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) I.51
Tabelle 14: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) I.52
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nerandomilast + Nintedanib vs. Nintedanib (AF-Teilpopulation) I.56
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nerandomilast + Nintedanib im Vergleich zu Nintedanib (AF-Teilpopulation) I.58
Tabelle 17: Nerandomilast – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.59
Tabelle 18: Ergebnisse (akute Exazerbation oder Tod, ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib I.65

Tabelle 19: Ergebnisse (FVC, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib I.66
Tabelle 20: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUEs): Eingehende Ereignisse (PTs) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) I.67
Tabelle 21: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUEs): Eingehende Ereignisse (PTs) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (Non-AF-Teilpopulation) I.68
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib I.75
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib I.77
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib I.78
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib I.79

I Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Studiendesign der Studie FIBRONEER-ILD I.28

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität (einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation I.69

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Exazerbation oder Tod jeglicher Ursache (einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation I.70

Abbildung 4: Kumulative-Inzidenz-Kurven zur Teilkomponente akute Exazerbation des kombinierten Endpunkts akute Exazerbation oder Tod jeglicher Ursache; einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation I.71

Abbildung 5: Kumulative-Inzidenz-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (L-PF-Symptomscore; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation I.72

Abbildung 6: Verlaufskurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation I.73

Abbildung 7: Kumulative-Inzidenz-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation I.74

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AF	antifibrotisch
ATS/ERS/JRS/ALAT	American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DL_{CO}	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRCT	hochauflösendes Computertomogramm
IPF	idiopathische Lungenfibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
L-PF	Living with pulmonary Fibrosis
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PF-ILD	progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung
PPF	progrediente pulmonale Fibrose
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UIP	Usual interstitial Pneumonia
VAS	Visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nerandomilast gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.08.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast im Vergleich mit Nintedanib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit progredienter pulmonaler Fibrose (PPF), ausgenommen idiopathische pulmonale Fibrose (IPF).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nerandomilast[a]

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[b, c]**
Erwachsene mit PPF[d]	Nintedanib

a. Nerandomilast kann im Anwendungsgebiet PPF sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Nintedanib eingesetzt werden.
b. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. Hinweise des GBA:
- Es wird davon ausgegangen, dass andere für die jeweilige Diagnose angemessene Behandlungen (z. B. antiinflammatorische Therapie) für die Patientinnen und Patienten keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben.
- Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z. B. Physiotherapie / Atemtherapie) sowie unterstützende Maßnahmen gemäß Hilfsmittel-Richtlinie (z. B. Langzeit-Sauerstofftherapie) können zur Linderung der Symptome beitragen und sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren.
- Eine adäquate Behandlung von akuten Exazerbationen mit hochdosierten Glukokortikosteroiden wird vorausgesetzt.
- Eine adäquate Behandlung der zugrunde liegenden ILD-Grunderkrankung wird vorausgesetzt.
- Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit PPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u. a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden.

d. außer IPF

GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; IPF: idiopathische Lungenfibrose; PPF: progrediente pulmonale Fibrose

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA.

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

Informationsbeschaffung

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung wurde die RCT FIBRONEER-ILD als relevante Studie identifiziert. Die Gesamtpopulation der Studie FIBRONEER-ILD umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer(AF)-Therapie mit Nintedanib (AF-Teilpopulation) als auch Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses kein Nintedanib erhielten und auch nicht beabsichtigten, eine solche zu beginnen (Non-AF-Teilpopulation). In beiden Teilpopulationen wird Nerandomilast gegenüber Placebo verglichen, d. h. in der AF-Teilpopulation als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie und in der Non-AF-Teilpopulation als Monotherapie.

Es liegt somit ein direkter Vergleich anhand der AF-Teilpopulation der FIBRONEER-ILD Studie vor, in dem Nerandomilast gegenüber Placebo jeweils als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie verglichen wird. Für den Vergleich von Nerandomilast als Add-on-Therapie zu einer zeitgleich neu initiierten Nintedanib-Therapie (d. h. zum Einsatz bei therapienaiven Patientinnen und Patienten) oder als Monotherapie jeweils gegenüber Nintedanib legt er hingegen keine direkt vergleichende Evidenz vor.

Der pU legt ergänzend anhand der Non-AF-Teilpopulation der Studie FIBRONEER-ILD einen adjustierten indirekten Vergleich zu Nerandomilast als Monotherapie im Vergleich zu Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo vor. Auf Komparatorseite zieht er hierfür die Studien INBUILD und 1199.434 heran. Im Dossier liegen jedoch keine Angaben dazu vor, warum die Patientinnen und Patienten der Non-AF-Teilpopulation der Studie FIBRONEER-ILD zu Studieneinschluss keine Therapie mit Nintedanib erhalten haben. Für den indirekten Vergleich muss für die Studienpopulationen sowohl eine Therapie mit Nerandomilast als auch für eine Therapie mit Nintedanib prinzipiell infrage kommen. Mindestens für die 20 % vs. 24 % der Patientinnen und Patienten der Non-AF-Teilpopulation, die eine frühere AF-Therapie abgebrochen haben, wird jedoch davon ausgegangen, dass eine (erneute) AF-Therapie mit Nintedanib nicht infrage kommt. Auch für diejenigen Patientinnen und Patienten, die noch nie eine AF-Therapie mit Nintedanib erhalten haben, ist aufgrund der fehlenden Angaben zu den entsprechenden Gründen die prinzipielle Eignung von Nintedanib nicht abschließend beurteilbar. Basierend auf den vorliegenden Angaben ist eine hinreichende Ähnlichkeit der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Populationen der Studien FIBRONEER-ILD, INBUILD und 1199.434 somit nicht gegeben.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nerandomilast als Monotherapie im Vergleich zu Nintedanib abzuleiten.

Die nachfolgende Nutzenbewertung bezieht sich auf den direkten Vergleich von Nerandomilast als Add-on-Therapie zu einer bestehenden Therapie mit Nintedanib.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Nerandomilast wird die Studie FIBRONEER-ILD herangezogen.

Die Studie FIBRONEER-ILD ist eine abgeschlossene, doppelblinde, dreiarmige RCT zum Vergleich von Nerandomilast in den Dosierungen 9 mg und 18 mg sowie von Placebo bei Erwachsenen. Die Zulassung von Nerandomilast bezieht sich auf eine Dosierung von 18 mg. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist daher der Vergleich des Behandlungsarms mit 18 mg Nerandomilast gegenüber dem Placebo-Arm. In die Studie FIBRONEER-ILD eingeschlossen wurden Erwachsene mit PPF. Zur Diagnose der PPF musste der Nachweis einer fibrotischen Lungenerkrankung mittels HRCT innerhalb von 12 Monaten vor Screening (Visite 1) erfolgt und zentral bestätigt worden sein, definiert als retikuläre Anomalie mit Traktionsbronchiektasien mit oder ohne Wabenstruktur sowie mit einem Ausmaß der Fibrose von > 10 %. Zudem musste bei den Patientinnen und Patienten innerhalb von 24 Monaten vor Screening mindestens 1 Kriterium eines progredienten Krankheitsverlaufs vorliegen.

Zu Visite 1 (Screening) mussten die Patientinnen und Patienten entweder

- seit ≥ 12 Wochen eine bestehende stabile antifibrotische(AF)-Therapie mit Nintedanib erhalten und beabsichtigen, diese nach der Randomisierung für die gesamte Studiendauer als Hintergrundtherapie fortzusetzen, oder
- seit ≥ 8 Wochen keine AF-Therapie mit Nintedanib erhalten und nicht beabsichtigen, eine solche zu beginnen oder wieder aufzunehmen.

Insgesamt wurden 1178 Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Bestehen einer antifibrotischen Hintergrundtherapie (ja vs. nein) und HRCT-Muster (Usual interstitial Pneumonia [UIP] oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster vs. andere fibrotische Muster) im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme 9 mg Nerandomilast, 18 mg Nerandomilast oder Placebo randomisiert.

Die Behandlung mit Nerandomilast erfolgte im Rahmen der Studie weitgehend gemäß Fachinformation. Entgegen der Fachinformation war eine (vorübergehende) Dosisreduktion auf 9 mg Nerandomilast aufgrund von Nebenwirkungen wie Diarrhö und Gewichtsverlust in der Studie FIBRONEER-ILD nicht vorgesehen. Zu den daraus resultierenden Konsequenzen für die Aussagesicherheit sowie zur Behandlung mit Nintedanib siehe unten.

Primärer Endpunkt der Studie FIBRONEER-ILD ist die Veränderung der FVC zu Woche 52. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 14.04.2025 (finale Analyse) herangezogen.

Für den direkten Vergleich im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden AF-Therapie mit Nintedanib (AF-Teilpopulation) relevant, da nur für diese Teilpopulation ein Vergleich mit der zweckmäßige Vergleichstherapie Nintedanib vorliegt. Sie umfasst 170 Patientinnen und Patienten im 18-mg-Nerandomilast-Arm sowie 169 Patientinnen und Patienten im Placeboarm. Insgesamt macht die AF-Teilpopulation 43 % der Population dieser beiden Behandlungsarme aus. Die Studienbehandlung (Nerandomilast oder Placebo) wird als Add-on zu einer seit ≥ 12 Wochen bestehenden stabilen Nintedanib-Therapie hinzugefügt. Die Patientinnen und Patienten ohne bestehende AF-Therapie (Non-AF-Teilpopulation) erhalten lediglich Placebo, was nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Bezogen auf die AF-Teilpopulation wird im Folgenden die Interventionsseite als Nerandomilast + Nintedanib und die Kontrollseite als Placebo + Nintedanib bezeichnet.

Limitationen der Studie FIBRONEER-ILD

In die AF-Teilpopulation der Studie FIBRONEER-ILD wurden Patientinnen und Patienten mit einer seit ≥ 12 Wochen vor Visite 1 (Screening) bestehenden stabilen AF-Therapie mit Nintedanib eingeschlossen, die beabsichtigten, diese Behandlung nach der Randomisierung für die gesamte Studiendauer als Hintergrundtherapie fortzuführen. Als stabile Therapie wurde eine individuelle und allgemein verträgliche Behandlung mit Nintedanib ohne Dosisänderung innerhalb der letzten 12 Wochen definiert. Weitere Vorgaben zur Nintedanib-Therapie entsprechend Fachinformationen gab es nicht. Zudem ist anhand der vorliegenden Angaben unklar, wie viele Patientinnen und Patienten eine Nintedanib-Behandlung gemäß Fachinformation erhalten haben. Auch fehlen Angaben zu Gründen für eine reduzierte Dosis, wie beispielsweise unzureichende Verträglichkeit, sowie zum Anteil der Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung mit Nintedanib unterbrochen oder abgebrochen haben. Es bleibt zudem unklar, ob die Dosierung im Studienverlauf angepasst wurde. Grundsätzlich sind Angaben dazu erforderlich, ob die Dosierung gemäß Fachinformation erfolgte, sowie zu Gründen für davon abweichende Dosierungen, um einschätzen zu können, wie viele der Patientinnen und Patienten angemessen mit Nintedanib behandelt wurden. Die Unsicherheit, die sich aus dem Fehlen dieser Angaben ergibt, wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Darüber hinaus war in der Studie FIBRONEER-ILD entgegen der Fachinformation eine (vorübergehende) Dosisreduktion auf 9 mg Nerandomilast aufgrund von Nebenwirkungen wie Diarrhö und Gewichtsverlust nicht vorgesehen. Dies führt potenziell dazu, dass in der Studie FIBRONEER-ILD gegenüber der Behandlungssituation im Versorgungsalltag die Ergebnisse bestimmter Endpunkte, wie beispielsweise des Gesamtüberlebens, überschätzt werden. Die daraus resultierende Unsicherheit wird ebenfalls bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und akute Exazerbation oder Tod wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Für die patientenberichteten Endpunkte (L-PF und EQ-5D VAS) liegen im Dossier des pU ausschließlich Auswertungen mit Zensierung nach Lungentransplantation vor. Daraus ergibt sich für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten ein Verzerrungspotenzial, das in der vorliegenden Datensituation jedoch als niedrig bewertet wird.

Für die Gesamtraten der SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs besteht jeweils ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, da trotz der Verwendung der Analysen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse gemäß Definition des pU hohe Anteile an Ereignissen in diese Analysen eingehen, die sowohl erkrankungs- als auch therapiebezogen sein können (insbesondere Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums). Die dadurch verbleibende, nicht auflösbare Unsicherheit führt zu einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten.

Aufgrund der weiter oben beschriebenen Limitation zu den Dosierungsangaben von Nintedanib sowie der fehlenden Möglichkeit einer Dosisreduktion von Nerandomilast können auf Basis der Ergebnisse, auch bei endpunktspezifisch niedrigem Verzerrungspotenzial, maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Akute Exazerbation oder Tod

Für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nerandomilast + Nintedanib im Vergleich zu Placebo + Nintedanib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib.

Schwere respiratorische Ereignisse

Für den Endpunkt schwere respiratorische Ereignisse liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (L-PF-Symptomscore) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels L-PF-Symptomscore) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impactscore)

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels L-PF-Impact-Score) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Diarrhö (PT, UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nerandomilast + Nintedanib im Vergleich zu Placebo + Nintedanib. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht

schwere Nebenwirkungen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diarrhö (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nerandomilast + Nintedanib im Vergleich zu Placebo + Nintedanib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib.

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 Nerandomilast im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib sowohl positive als auch negative Effekte. Für den schweren / schwerwiegenden Morbiditätsendpunkt akute Exazerbation oder Tod zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß, dem ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für die schwere / schwerwiegende Nebenwirkung gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) gegenübersteht.

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. In der Gesamtschau der vorliegenden Daten zu Nerandomilast stellt der beobachtete Effekt für den Endpunkt gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) diesen positiven Effekt nicht infrage. Dieser Endpunkt wurde basierend auf den in der relevanten Teilpopulation aufgetretenen UEs identifiziert, da für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt. Da sich jedoch in der Gesamtpopulation der Studie FIBRONEER-

ILD sowie der eng verwandten Studie FIBRONEER-IPF keine vergleichbaren Tendenzen zeigen, resultiert aus dem beobachteten Nachteil in der vorliegenden, spezifischen Datensituation keine Konsequenz in der Gesamtabwägung.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit PPF ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie gegenüber Nintedanib.

Für den Vergleich von Nerandomilast als Monotherapie oder als Add-on-Therapie zu einer neu initiierten Nintedanib-Therapie gegenüber Nintedanib bei therapienaiven Erwachsenen mit PPF liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Monotherapie oder als Add-on-Therapie zu einer neu initiierten Nintedanib-Therapie gegenüber Nintedanib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Nerandomilast[a] – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[b, c]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit PPF[d]	Nintedanib	▪ Nerandomilast als Add-on-Therapie zu bestehender Nintedanib-Therapie[e]: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ▪ Nerandomilast als Add-on-Therapie zu neu initiierter Nintedanib-Therapie oder als Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt (keine geeigneten Daten[f])

a. Nerandomilast kann im Anwendungsgebiet PPF sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Nintedanib eingesetzt werden.
b. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. Hinweise des GBA:
- Es wird davon ausgegangen, dass andere für die jeweilige Diagnose angemessene Behandlungen (z. B. antiinflammatorische Therapie) für die Patientinnen und Patienten keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben.
- Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z. B. Physiotherapie / Atemtherapie) sowie unterstützende Maßnahmen gemäß Hilfsmittel-Richtlinie (z. B. Langzeit-Sauerstofftherapie) können zur Linderung der Symptome beitragen und sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren.
- Eine adäquate Behandlung von akuten Exazerbationen mit hochdosierten Glukokortikosteroiden wird vorausgesetzt.
- Eine adäquate Behandlung der zugrunde liegenden ILD-Grunderkrankung wird vorausgesetzt.
- Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit PPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u. a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden.

d. außer IPF
e. In die Studie FIBRONEER-ILD wurden (in Bezug auf die für diese Teilfragestellung relevante, vorbehandelte Patientengruppe) nur Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Wochen bestehender stabiler Nintedanib-Therapie eingeschlossen.
f. Der vom pU ergänzend vorgelegte indirekte Vergleich zu Nerandomilast als Monotherapie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; zur Begründung siehe Kapitel I 3. Zu Nerandomilast als Add-on-Therapie zu neu initiierter Nintedanib-Therapie (d. h. zum Einsatz bei therapienaiven Patientinnen und Patienten) legt der pU keine Daten vor.

GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; IPF: idiopathische Lungenfibrose; PPF: progrediente pulmonale Fibrose

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast im Vergleich mit Nintedanib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit progredienter pulmonaler Fibrose (PPF), ausgenommen idiopathische pulmonale Fibrose (IPF).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nerandomilast[a]

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[b, c]**
Erwachsene mit PPF[d]	Nintedanib

a. Nerandomilast kann im Anwendungsgebiet PPF sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Nintedanib eingesetzt werden.
b. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. Hinweise des GBA:
- Es wird davon ausgegangen, dass andere für die jeweilige Diagnose angemessene Behandlungen (z. B. antiinflammatorische Therapie) für die Patientinnen und Patienten keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben.
- Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z. B. Physiotherapie / Atemtherapie) sowie unterstützende Maßnahmen gemäß Hilfsmittel-Richtlinie (z. B. Langzeit-Sauerstofftherapie) können zur Linderung der Symptome beitragen und sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren.
- Eine adäquate Behandlung von akuten Exazerbationen mit hochdosierten Glukokortikosteroiden wird vorausgesetzt.
- Eine adäquate Behandlung der zugrunde liegenden ILD-Grunderkrankung wird vorausgesetzt.
- Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit PPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u. a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden.

d. außer IPF

GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; IPF: idiopathische Lungenfibrose; PPF: progrediente pulmonale Fibrose

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Nerandomilast und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 11.06.2026)
- bibliografische Recherche zu Nerandomilast (letzte Suche am 11.06.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nerandomilast (letzte Suche am 11.06.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Nerandomilast (letzte Suche am 11.06.2026)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.06.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.06.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.06.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nerandomilast (letzte Suche am 24.08.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für einen direkten Vergleich wurde in Übereinstimmung mit dem pU die RCT FIBRONEER-ILD identifiziert. Die Gesamtpopulation der Studie FIBRONEER-ILD umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer(AF)-Therapie mit Nintedanib (AF-Teilpopulation; siehe Abschnitt I 3.2, Textabschnitt zum Studiendesign) als auch Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses kein Nintedanib erhielten und auch nicht beabsichtigten, eine solche zu beginnen (Non-AF-Teilpopulation). In beiden Teilpopulationen wird Nerandomilast gegenüber Placebo verglichen, d. h. in der AF-Teilpopulation als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie und in der Non-AF-Teilpopulation als Monotherapie.

Der pU legt in Modul 4 A einen direkten Vergleich anhand der AF-Teilpopulation der Studie FIBRONEER-ILD vor, in dem Nerandomilast gegenüber Placebo jeweils als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie verglichen wird. Für den Vergleich von Nerandomilast als Add-on-Therapie zu einer zeitgleich neu initiierten Nintedanib-Therapie (d. h. zum Einsatz bei

therapienaiven Patientinnen und Patienten) oder als Monotherapie jeweils gegenüber Nintedanib legt er hingegen keine direkt vergleichende Evidenz vor.

Zusätzlich führt der pU eine Informationsbeschaffung zu RCTs für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [2] durch. Als Brückenkomparator wählt er Best supportive Care (BSC) oder Placebo + BSC. Für den indirekten Vergleich identifiziert der pU auf Interventionsseite die Studie FIBRONEER-ILD und zieht deren Non-AF-Teilpopulation heran. Auf Komparatorseite identifiziert er die Studien INBUILD [3] und 1199.434 [4].

Vorgehen des pU

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die direkt vergleichenden Daten zu Nerandomilast gegenüber Placebo jeweils als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie heran. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs betrachtet der pU ergänzend. Bei seiner Ableitung des Zusatznutzens verweist er auf die aus seiner Sicht konsistenten Effekte der Teilpopulationen der Studie FIBRONEER-ILD sowie der Studie FIBRONEER-IPF im Anwendungsgebiet IPF [5].

Vom pU ergänzend vorgelegter adjustierter indirekter Vergleich

Studiencharakteristika der Studien INBUILD und 1199.434

Die Studie INBUILD war bereits Gegenstand in einer vergangenen Nutzenbewertung von Nintedanib bei PPF (damals noch als progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung [PF-ILD] bezeichnet; siehe hierzu auch Abschnitt I 3.2) [6,7]. Bei dieser Studie handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, internationale, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Nintedanib gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit BSC bei Erwachsenen mit PPF über mindestens 52 Wochen. 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 Ein- und Ausschlusskriterien und damit auch die Diagnosekriterien entsprechen nahezu vollständig denen in der Studie 1199.434 (siehe unten). Patientinnen und Patienten mit der Diagnose idiopathische Lungenfibrose (IPF) wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Weitere Details sind der Dossierbewertung A20-71 zu entnehmen.

Bei der Studie 1199.434 handelt sich um eine abgeschlossene, multizentrische, ausschließlich in China durchgeführte, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Nintedanib gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit BSC bei Erwachsenen mit PPF. Die Kriterien zur Diagnose der PPF in der Studie 1199.434 entsprechen im Wesentlichen den Kriterien in der Studie FIBRONEER-ILD (siehe Abschnitt I 3.2) und umfassen zum einen den zentral bestätigten Nachweis einer fibrosierenden Lungenerkrankung in > 10 % des Lungenvolumens mittels hochauflösender Computertomografie (HRCT) innerhalb von 12 Monaten vor Screening und zum anderen, dass innerhalb von 24 Monaten vor Screening trotz patientenindividueller

Therapie ein progredienter Phänotyp der interstitiellen Lungenerkrankung vorlag (anhand Vorliegen von mindestens 1 von 4 Kriterien zur Verschlechterung der Lungenfunktion oder respiratorischer Symptome und zu progredienten fibrotischen Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren). Insgesamt wurden 81 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nintedanib (N = 54) oder der Placebogruppe (N = 27) zugeordnet. Nintedanib wurde in der Studie 1199.434 zulassungskonform eingesetzt. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bekamen jeweils zum gleichen Zeitpunkt identisch aussehende Placebo-Weichkapseln.

Sowohl in der Studie INBUILD als auch in der Studie 1199.434 konnten in beiden Studienarmen zusätzlich individuell indizierte Arzneimittel nach ärztlichem Ermessen eingesetzt werden, wobei eine antiinflammatorische bzw. immunmodulatorische Begleitbehandlung mit Azathioprin, Cyclosporin, Mycophenolatmofetil, hoch dosierten oralen Glukokortikoiden, Cyclophosphamid, Rituximab oder Tacrolimus nicht erlaubt war, außer zur Behandlung einer akuten Exazerbation oder nach Abschluss der Visite zu Monat 6 im Falle einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung. Eine Behandlung akuter Exazerbationen war in beiden Studien uneingeschränkt erlaubt. Einige der Grunderkrankungen der Patientinnen und Patienten mit PPF, z. B. rheumatoide Arthritis, werden im klinischen Alltag teilweise mit den in den Studien nicht erlaubten Immunmodulatoren behandelt. Patientinnen und Patienten, die mit diesen Wirkstoffen behandelt wurden, konnten aber nach den Einschlusskriterien gar nicht an den Studien teilnehmen. Somit ist nicht davon auszugehen, dass die Einschränkung von Immunmodulatoren in den Studien zu einer schlechteren Behandlung der Grunderkrankung führte. Patientinnen und Patienten mit PPF, deren Grunderkrankung gut mit Immunmodulatoren behandelt werden kann, sind allerdings somit in den Studien INBUILD und 1199.434 nicht abgebildet.

Primärer Endpunkt der Studie 1199.434 ist wie in der Studie INBUILD die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) in ml/Jahr nach 52 Wochen. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Vom pU vorgelegter indirekter Vergleich nicht zur Nutzenbewertung geeignet

Der vom pU ergänzend dargestellte adjustierte indirekte Vergleich untersucht wie zuvor beschrieben Nerandomilast als Monotherapie im Vergleich zu Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich geeignet zur Beantwortung der Teilfragestellung einer Behandlungssituation von Nerandomilast als Monotherapie, die durch die vom pU vorgelegte direkt vergleichende Evidenz nicht abgedeckt wird. Allerdings eignet sich der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht zur Nutzenbewertung. Dies wird nachfolgend erläutert.

In die Studie FIBRONEER-ILD wurden Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach bestehender AF-Therapie (Non-AF-Teilpopulation: keine bestehende Nintedanib-Therapie vs. AF-Teilpopulation: bestehende AF-Therapie) eingeschlossen. Für den adjustierten indirekten Vergleich zieht der pU die Non-AF-Teilpopulation heran. Aus den Einschlusskriterien der Studie geht hervor, dass Patientinnen und Patienten ohne AF-Therapie zu Studienbeginn entweder diesbezüglich therapienaiv waren oder eine entsprechende Behandlung mindestens 8 Wochen vor der ersten Studienvisite beendet haben mussten. Darüber hinaus durften Patientinnen und Patienten ohne bestehende AF-Therapie zu Studienbeginn nicht beabsichtigen, eine solche zu beginnen oder wieder aufzunehmen.

In der Studie FIBRONEER-ILD hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der Non-AF-Teilpopulation 80 % vs. 76 % der Patientinnen und Patienten noch nie eine AF-Therapie erhalten und 20 % vs. 24 % der Patientinnen und Patienten eine frühere AF-Therapie abgebrochen. Im Dossier liegen jedoch keine Angaben dazu vor, warum die Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss keine entsprechende Therapie erhalten bzw. eine frühere Therapie abgebrochen haben. Als mögliche Ursache für das Ausbleiben einer AF-Therapie kommen beispielsweise eine kürzlich erfolgte Neudiagnose, Gegenanzeigen, ein Abbruch einer zuvor begonnen Therapie (etwa aufgrund von Nebenwirkungen) sowie fehlende Verfügbarkeit oder Erstattungsfähigkeit in den teilnehmenden Studienländern infrage. Aus den Studienunterlagen ergibt sich, dass mögliche Gründe für die Nichteignung bzw. Ablehnung oder Abbruch einer AF-Therapie innerhalb der Studie nicht erhoben wurden. Dies wurde auch durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens angemerkt [8]. Für den indirekten Vergleich muss für die Studienpopulationen sowohl eine Therapie mit Nerandomilast als auch eine Therapie mit Nintedanib prinzipiell infrage kommen. Mindestens für die 20 % vs. 24 % der Patientinnen und Patienten der Non-AF-Teilpopulation, die eine frühere AF-Therapie abgebrochen haben, wird jedoch davon ausgegangen, dass eine (erneute) AF-Therapie mit Nintedanib nicht infrage kommt. Auch für diejenigen Patientinnen und Patienten, die noch nie eine AF-Therapie mit Nintedanib erhalten haben, ist aufgrund der fehlenden Angaben zu den entsprechenden Gründen die prinzipielle Eignung von Nintedanib nicht abschließend beurteilbar. Basierend auf den vorliegenden Angaben ist eine hinreichende Ähnlichkeit der vom pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Populationen der Studien FIBRONEER-ILD, INBUILD und 1199.434 somit nicht gegeben.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nerandomilast als Monotherapie im Vergleich zu Nintedanib abzuleiten.

Die nachfolgende Nutzenbewertung bezieht sich auf den direkten Vergleich von Nerandomilast als Add-on-Therapie zu einer bestehenden Therapie mit Nintedanib.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast vs. Nintedanib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie[a] (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studien-bericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
1305-0023 (FIBRONEER-ILD[c])	ja	ja	nein	ja [9]	ja [10-12]	ja [13,14]

a. Studie, für die der pU 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.

pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Nerandomilast kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Nintedanib eingesetzt werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist eine Teilpopulation der Studie FIBRONEER-ILD (AF-Teilpopulation; siehe Abschnitt I 3.2) relevant, die ausschließlich zur Bewertung der Behandlungssituation von Nerandomilast als Add-on-Therapie zu einer bereits bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib geeignet ist. Für die Behandlungssituationen von Nerandomilast als Add-on-Therapie zu einer zeitgleich neu initiierten Nintedanib-Therapie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten oder als Monotherapie jeweils im Vergleich zu Nintedanib ist die Studie nicht geeignet (zur Begründung siehe Kapitel I 3).

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast ± Nintedanib vs. Placebo ± Nintedanib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
FIBRONEER-ILD	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit progredienter pulmonaler Fibrose (PPF)[b], definiert durch: ▪ Merkmale einer fibrosierenden Lungenerkrankung[c] ▪ Merkmale der Krankheitsprogression[d] weitere Einschlusskriterien: ▪ DL_{CO} ≥ 25 % des für Hämoglobin korrigierten Sollwertes zum Screening ▪ FVC ≥ 45 % des Sollwertes zum Screening ▪ mit oder ohne bestehende Nintedanib-Therapie[e]	Nerandomilast 9 mg (N = 393)[f] Nerandomilast 18 mg (N = 392) Placebo (N = 393) davon relevante Teilpopulation, d. h. mit Nintedanib-Hintergrundtherapie: Nerandomilast 18 mg (n = 170) Placebo (n = 169)	Screening: bis zu 8 Wochen Behandlung: mindestens 52 Wochen[g] Nachbeobachtung: 7 Tage	403 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Georgien, Griechenland Indien, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Saudi-Arabien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowenien, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 11/2022–04/2025 Datenschnitte: 18.12.2024 (52 Wochen) 14.04.2025 (Studienende)	primär: Veränderung der FVC zu Woche 52 sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast ± Nintedanib vs. Placebo ± Nintedanib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. In den Studienunterlagen wird das Anwendungsgebiet als progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD) bezeichnet. Aktuelle Leitlinien [15,16] betrachten PF-ILD und PPF als Synonyme. Die Fachinformation von Nerandomilast [17] bezeichnet das Anwendungsgebiet als PPF. Die beiden Begriffe werden für die vorliegende Nutzenbewertung als äquivalent angesehen und es wird der Begriff PPF verwendet.
c. Fibrosierende Lungenerkrankung definiert als retikuläre Anomalie mit Traktionsbronchiektasie mit oder ohne Wabenbildung, mit einem Krankheitsausmaß von > 10 % im HRCT, innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening.
d. Mindestens 1 der folgenden Kriterien innerhalb 24 Monate vor Screening musste erfüllt sein: relative Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) um ≥ 10 %, relative Abnahme der FVC um ≥ 5 % bis < 10 % in Kombination mit einer Verschlechterung der respiratorischen Symptome, relative Abnahme der FVC um ≥ 5 % bis < 10 % in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in der Thoraxbildgebung oder Verschlechterung der respiratorischen Symptome in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in der Thoraxbildgebung. Eine IPF-Diagnose führte zum Studienausschluss.
e. Es wurden 2 Gruppen von Patientinnen und Patienten eingeschlossen: Entweder mussten die Patientinnen und Patienten seit ≥ 12 Wochen vor Visite 1 (Screening) eine bestehende stabile AF-Therapie mit Nintedanib erhalten und beabsichtigen, die nach der Randomisierung für die gesamte Studiendauer als Hintergrundtherapie fortzuführen, oder seit mindestens 8 Wochen vor Screening keine AF-Therapie mit Nintedanib erhalten und nicht beabsichtigen, eine solche zu beginnen oder wieder aufzunehmen.
f. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
g. Erstrandomisierte Patientinnen und Patienten sind bis zu 115 Wochen in der Studie verblieben. Die zum 2. Datenschnitt noch in der Studie verbliebenen Patientinnen und Patienten konnten in eine 1-armige Extensionsstudie FIBRONEER-ON [18] wechseln.

AF: antifibrotisch; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; HRCT: hochauflösende Computertomografie; IPF: idiopathische Lungenfibrose; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PPF: progredienten pulmonale Fibrose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast ± Nintedanib vs. Placebo ± Nintedanib

Studie	Intervention	Vergleich
FIBRONEER-ILD	Nerandomilast 18 mg oral, 2-mal täglich	Placebo oral, 2-mal täglich
	Dosisanpassungen: ▪ Dosisunterbrechung war erlaubt; Dosisreduktion war nicht vorgesehen	
	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ nur Non-AF-Teilpopulation: Beginn einer Nintedanib-Therapie als Notfallmedikation in den ersten 12 Wochen der Studienbehandlung ▪ Prednison > 15 mg/Tag oder Äquivalent ab 4 Wochen vor Screening und während der ersten 6 Monate ab Randomisierung außer zur Behandlung von Exazerbationen ▪ Cyclophosphamid, Tocilizumab, Mycophenolatmofetil (jeweils ab 8 Wochen vor Screening), Rituximab (ab 6 Monate vor Screening) während der ersten 6 Monate ab Randomisierung[a] ▪ Pirfenidon ab 8 Wochen vor Screening ▪ PDE1-, PDE3-, PDE10-Hemmer innerhalb von 30 Tagen vor Screening ▪ PDE4- oder nicht selektiven PDE-Hemmer ab 30 Tagen vor Screening ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren ab 5 Halbwertszeiten vor Screening[b] ▪ Stammzelltherapie zur Behandlung von Lungenfibrose vor und während der Studie **Erlaubte Begleitbehandlung** ▪ AF-Teilpopulation: Fortführung einer bereits seit ≥ 12 Wochen Visite 1 (Screening) bestehenden stabilen AF-Therapie mit Nintedanib. Die Patientinnen und Patienten mussten beabsichtigen, diese Behandlung nach der Randomisierung für die gesamte Studiendauer fortzuführen. ▪ immunmodulatorische Therapien (Ausnahmen siehe oben) mussten innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlungsphase unverändert bleiben[a] ▪ Prednison > 15 mg/Tag oder Äquivalent war zur Behandlung von Exazerbationen erlaubt	

a. Initiierung einer neuen immunmodulatorischen Therapie innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlungsphase war nicht erlaubt. Nach Ablauf der ersten 6 Monate nach Randomisierung war eine Änderung der immunmodulatorischen Behandlung zulässig, sofern aufgrund einer Verschlechterung der Grunderkrankung medizinisch indiziert.
b. Bei notwendiger kurzzeitiger Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren musste die Behandlung mit Nerandomilast unterbrochen werden.

AF: antifibrotisch; PDE: Phosphodiesterase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Studie FIBRONEER-ILD ist eine abgeschlossene, doppelblinde, dreiarmige RCT zum Vergleich von Nerandomilast in den Dosierungen 9 mg und 18 mg sowie von Placebo bei Erwachsenen. Die Zulassung von Nerandomilast bezieht sich auf eine Dosierung von 18 mg [17]. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist daher der Vergleich des Behandlungsarms mit 18 mg Nerandomilast (im Folgenden Interventionsarm genannt) gegenüber dem Placebo-Arm (im Folgenden Vergleichsarm genannt).

In die Studie FIBRONEER-ILD eingeschlossen wurden Erwachsene mit PPF[1]. Zur Diagnose der PPF musste der Nachweis einer fibrotischen Lungenerkrankung mittels HRCT innerhalb von 12 Monaten vor Screening (Visite 1) erfolgt und zentral bestätigt worden sein, definiert als retikuläre Anomalie mit Traktionsbronchiektasien mit oder ohne Wabenstruktur sowie mit einem Ausmaß der Fibrose von > 10 %. Zudem musste bei den Patientinnen und Patienten innerhalb von 24 Monaten vor Screening mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- relative Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) um ≥ 10 %
- relative Abnahme der FVC um ≥ 5 % bis < 10 % in Kombination mit einer Verschlechterung der respiratorischen Symptome
- relative Abnahme der FVC um ≥ 5 % bis < 10 % in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in der Thoraxbildgebung
- Verschlechterung der respiratorischen Symptome in Kombination mit einer Zunahme der fibrotischen Veränderungen in der Thoraxbildgebung

Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten eine FVC von ≥ 45 % des Sollwertes aufweisen. Die für Hämoglobin korrigierte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) der Patientinnen und Patienten musste zum Zeitpunkt des Screenings zwischen ≥ 25 % und < 90 % des Sollwertes liegen, wobei mit dem globalen Amendment 2 vom 10.05.2023 das entsprechende Einschlusskriterium auf eine für Hämoglobin korrigierte DL_{CO} von ≥ 25 % geändert wurde. Patientinnen und Patienten, die auf der Warteliste für eine Lungentransplantation standen, konnten ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden.

Zu Visite 1 (Screening) mussten die Patientinnen und Patienten entweder

- seit ≥ 12 Wochen eine bestehende stabile AF-Therapie mit Nintedanib erhalten und beabsichtigen, diese nach der Randomisierung für die gesamte Studiendauer als Hintergrundtherapie fortzusetzen, oder
- seit ≥ 8 Wochen keine AF-Therapie mit Nintedanib erhalten und nicht beabsichtigen, eine solche zu beginnen oder wieder aufzunehmen.

Insgesamt wurden 1178 Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Bestehen einer AF-Therapie (ja vs. nein) und HRCT-Muster (Usual interstitial Pneumonia [UIP] oder UIP-

[1] In den Studienunterlagen der Studie FIBRONEER-ILD wird das Anwendungsgebiet als progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD) bezeichnet. Aktuelle Leitlinien [15,16] betrachten PF-ILD und PPF als Synonyme. Die Fachinformation von Nerandomilast [17] bezeichnet das Anwendungsgebiet als PPF. Die beiden Begriffe werden für die vorliegende Nutzenbewertung als äquivalent angesehen und im Folgenden wird der Begriff PPF verwendet.

ähnliches fibrotisches Muster vs. andere fibrotische Muster) im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme 9 mg Nerandomilast, 18 mg Nerandomilast oder Placebo randomisiert.

Die Behandlung mit Nerandomilast erfolgte im Rahmen der Studie weitgehend gemäß Fachinformation [17]. Entgegen der Fachinformation war eine (vorübergehende) Dosisreduktion auf 9 mg Nerandomilast aufgrund von Nebenwirkungen wie Diarrhö und Gewichtsverlust in der Studie FIBRONEER-ILD nicht vorgesehen. Zu den daraus resultierenden Konsequenzen für die Aussagesicherheit sowie zur Behandlung mit Nintedanib siehe unten (Textabschnitt zu Limitationen der Studie FIBRONEER-ILD).

Zusätzlich konnten in beiden Studienarmen individuell indizierte Arzneimittel nach ärztlichem Ermessen eingesetzt werden, wobei immunmodulatorische Begleitbehandlung mit Cyclophosphamid, Tocilizumab, Mycophenolat, Rituximab oder mit oralen Glukokortikoiden (Prednison >15 mg/Tag oder äquivalent) in der Studie nicht erlaubt war, außer zur Behandlung einer akuten Exazerbation oder nach Abschluss der Visite zu Monat 6 im Falle einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung. Eine Behandlung akuter Exazerbationen war jedoch uneingeschränkt erlaubt. Einige der Grunderkrankungen der PPF, z. B. rheumatoide Arthritis, werden im klinischen Alltag teilweise mit in der Studie 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 der Grunderkrankung führte. Patientinnen und Patienten mit PPF, deren Grunderkrankung gut mit Immunmodulatoren behandelt werden kann, sind allerdings somit in der Studie nicht abgebildet.

Gemäß Hinweis des GBA sollten nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z. B. Physiotherapie / Atemtherapie) sowie unterstützende Maßnahmen gemäß Hilfsmittel-Richtlinie (z. B. Langzeit-Sauerstofftherapie) in beiden Studienarmen angeboten und dokumentiert werden. Eine Sauerstofftherapie war in der Studie FIBRONEER-ILD uneingeschränkt erlaubt. Die vorliegenden Angaben zur Sauerstofftherapie deuten nicht darauf hin, dass diese unzureichend eingesetzt wurde (siehe Tabelle 8). Zu Physio- und Atemtherapie liegen keine Angaben vor, jedoch gab es auch bezogen auf diese Therapien in der Studie keine Einschränkungen.

Primärer Endpunkt der Studie FIBRONEER-ILD ist die Veränderung der FVC zu Woche 52. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Relevante Teilpopulation

Für den direkten Vergleich im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ist nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden AF-Therapie mit

Nintedanib (AF-Teilpopulation) relevant, da nur für diese Teilpopulation ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nintedanib vorliegt. Sie umfasst 170 Patientinnen und Patienten im 18-mg-Nerandomilast-Arm sowie 169 Patientinnen und Patienten im Placeboarm. Insgesamt macht die AF-Teilpopulation 43 % der Population dieser beiden Behandlungsarme aus. Die Studienbehandlung (Nerandomilast oder Placebo) wird als Add-on zu einer seit ≥ 12 Wochen bestehenden stabilen Nintedanib-Therapie hinzugefügt. Die Patientinnen und Patienten ohne bestehende AF-Therapie (Non-AF-Teilpopulation) erhalten lediglich Placebo, was nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Bezogen auf die AF-Teilpopulation wird im Folgenden die Interventionsseite als Nerandomilast + Nintedanib und die Kontrollseite als Placebo + Nintedanib bezeichnet.

Datenschnitte und Beobachtungsdauer

Die Studie FIBRONEER-ILD umfasste 2 Studienphasen (siehe Abbildung 1) mit insgesamt 2 präspezifizierten Datenschnitten. Phase A umfasste für jede Patientin und jeden Patienten die Behandlungsphase mit der Studienmedikation bis 52 Wochen nach der Randomisierung. Phase B begann nach Visite 10, d. h. 52 Wochen nach Randomisierung. Patientinnen und Patienten blieben dabei weiterhin verblindet und erhielten die Studienmedikation für eine patientenindividuelle Dauer, bis die letzte eingeschlossene Patientin bzw. der letzte eingeschlossene Patient die Visite zum Therapie- bzw. Studienende absolviert hatte. Der 1. Datenschnitt erfolgte, nachdem alle Patientinnen und Patienten eine Mindestbehandlungsdauer von 52 Wochen erreicht hatten, während der 2. Datenschnitt erfolgte, sobald die Abschlussvisite der / des zuletzt eingeschlossenen Patientin / Patienten durchgeführt worden war.

Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation bis zum Ende von Phase B der Studie FIBRONEER-ILD erhielten, konnten eine Weiterbehandlung mit Nerandomilast in der offenen Extensionsstudie FIBRONEER-ON erhalten [18].

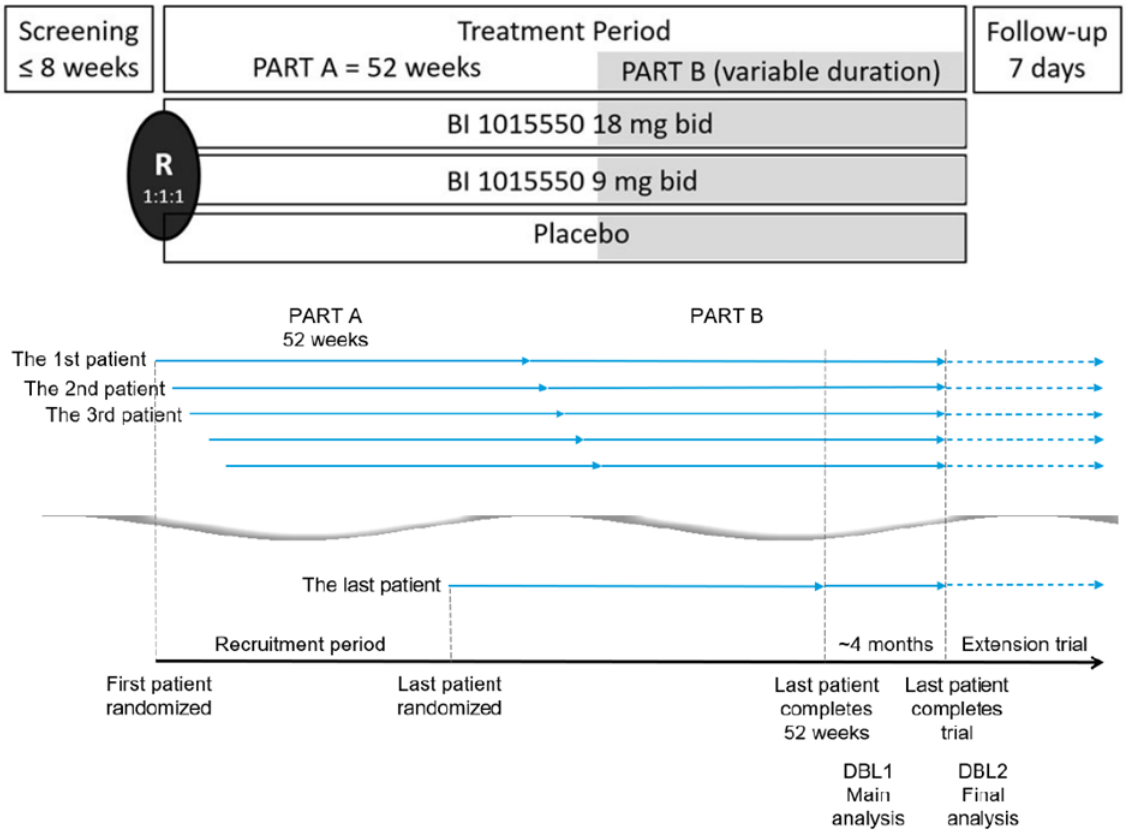


Abbildung 1: Studiendesign der Studie FIBRONEER-ILD

Für die Studie FIBRONEER-ILD liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt am 18.12.2024: präspezifizierte Hauptanalyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten mindestens eine 52-wöchige Behandlung erhalten hatten
- 2. Datenschnitt am 14.04.2025: präspezifizierte finale Analyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten die Abschlussvisite zum Therapie- bzw. Studienende hatten

Der pU legt in Modul 4 A primär Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vor. Ergänzend legt er in Anhang 4 G zu allen Endpunkten Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 14.04.2025 (finale Analyse) herangezogen.

Patientenberichtete Endpunkte wurden bis zum Behandlungsende erhoben; alle weiteren Endpunkte bis zum Studienende.

Zum 2. Datenschnitt betrug in beiden Studienarmen die mediane Behandlungsdauer etwa 16 Monate und die mediane Beobachtungsdauer 17 Monate. Aus den Angaben des pU in Modul 4 A ist unklar, auf welchen Endpunkt sich die Beobachtungsdauer bezieht. Aus den Kaplan-Meier-Kurven (siehe I Anhang E.1) lässt sich entnehmen, dass sich die

Beobachtungsdauer beispielsweise für den Endpunkt Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen nicht systematisch unterscheidet. Anhand der vorliegenden Daten wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer für alle Endpunkte vergleichbar ist.

Limitationen der Studie FIBRONEER-ILD

Eingeschränkte Angaben zur Hintergrundtherapie mit Nintedanib

In die AF-Teilpopulation der Studie FIBRONEER-ILD wurden Patientinnen und Patienten mit einer seit ≥ 12 Wochen vor Visite 1 (Screening) bestehenden stabilen AF-Therapie mit Nintedanib eingeschlossen, die beabsichtigten, diese Behandlung nach der Randomisierung für die gesamte Studiendauer als Hintergrundtherapie fortzuführen. Als stabile Therapie wurde eine individuelle und allgemein verträgliche Behandlung mit Nintedanib ohne Dosisänderung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Screening definiert. Weitere Vorgaben zur Nintedanib-Therapie entsprechend Fachinformationen gab es nicht.

Gemäß Fachinformation von Nintedanib beträgt die empfohlene Dosis 150 mg 2-mal täglich (d. h. 300 mg/Tag), wobei eine Dosis von 100 mg 2-mal täglich (d. h. 200 mg/Tag) bei Patientinnen und Patienten empfohlen wird, die 150 mg 2-mal täglich nicht tolerieren [19]. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass zu Studienbeginn etwa 66 % der Patientinnen und Patienten eine tägliche Gesamtdosis von 300 mg oder mehr erhielten, während etwa 33 % eine tägliche Gesamtdosis von weniger als 300 mg erhielten (siehe auch Tabelle 8). Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten eine Nintedanib-Behandlung gemäß Fachinformation erhalten haben. Auch fehlen Angaben zu Gründen für eine reduzierte Dosis, wie beispielsweise unzureichende Verträglichkeit, sowie zum Anteil der Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung mit Nintedanib unterbrochen oder abgebrochen haben. Es bleibt zudem unklar, ob die Dosierung im Studienverlauf angepasst wurde. Grundsätzlich sind Angaben dazu erforderlich, ob die Dosierung gemäß Fachinformation erfolgte, sowie zu Gründen für davon abweichende Dosierungen um einschätzen zu können, wie viele der Patientinnen und Patienten angemessen mit Nintedanib behandelt wurden. Die Unsicherheit, die sich aus dem Fehlen dieser Angaben ergibt, wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Fehlende Möglichkeit zur Dosisreduktion von Nerandomilast

Wie bereits beschrieben, war in der Studie FIBRONEER-ILD entgegen der Fachinformation [17] eine (vorübergehende) Dosisreduktion auf 9 mg Nerandomilast aufgrund von Nebenwirkungen wie Diarrhö und Gewichtsverlust nicht vorgesehen. Dies führt potenziell dazu, dass in der Studie FIBRONEER-ILD gegenüber der Behandlungssituation im Versorgungsalltag die Ergebnisse bestimmter Endpunkte, wie beispielsweise des Gesamtüberlebens, überschätzt werden. Die daraus resultierende Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Weitere Limitationen der Studie FIBRONEER-ILD

Entblindung des Sponsors

Mit dem globalen Amendment 3 des Studienprotokolls vom 20.09.2023 wurde die Entblindung des Sponsors nach der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt festgelegt, um Nutzen und Risiko von beiden untersuchten Nerandomilast-Dosen (18 mg und 9 mg) gegenüber Placebo zu bewerten und diejenige Dosis mit einem besseren Nutzen-Risiko-Profil für die offene Extensionsstudie auszuwählen, während sowohl die Prüfärztinnen und Prüfärzte als auch Patientinnen und Patienten verblindet blieben. Die Hauptanalyse wurde mit dem Datenschnitt mit Datenbankschluss am 24.01.2025 durchgeführt, sodass zu diesem Zeitpunkt die Verblindung für den Sponsor aufgehoben wurde. Da die Prüfärztinnen und Prüfärzte sowie Patientinnen und Patienten weiterhin verblindet blieben und nach der Entblindung des Sponsors keine neue Version des Studienprotokolls mehr veröffentlicht wurde, werden die Analysen zum 2. Datenschnitt, sofern für den einzelnen Endpunkt nicht anderweitig beschrieben, als verblindet betrachtet. Die beschriebene Limitation bleibt daher für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Erfüllung der Definition einer PPF gemäß internationaler ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie

Das für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Anwendungsgebiet von Nerandomilast ist die progrediente pulmonale Fibrose (PPF). Diese Bezeichnung wird seit 2022 durch die internationale Leitlinie der American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society und Asociación Latinoamericana de Tórax (ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie) verwendet und definiert [16]. Gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie liegt eine PPF vor, wenn mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien innerhalb eines Jahres erfüllt sind, ohne dass eine alternative Erklärung dafür vorliegt:

1) Verschlechterung der respiratorischen Symptome
2) Nachweis einer Krankheitsprogression anhand der Lungenfunktion durch eines der folgenden Kriterien:
   a) absoluter Abfall der FVC um ≥ 5 % des Sollwertes
   b) absoluter Abfall der DL_{CO} (Hb-korrigiert) um ≥ 10 % des Sollwertes
3) radiologischer Nachweis einer Krankheitsprogression durch mindestens 1 der folgenden Kriterien:
   a) Zunahme von Ausmaß oder Schweregrad von Traktionsbronchi(ol)ektasen
   b) neu auftretende Milchglasverschattung mit Traktionsbronchiektasen
   c) neu auftretende feine Retikulationen
   d) Zunahme von Ausmaß oder Deutlichkeit von Retikulationen

e) Neuauftreten oder Zunahme von Honigwabenmuster

f) zunehmender Volumenverlust von Lungenlappen

Vor der Definition von 2022 durch die ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie wurde das entsprechende Anwendungsgebiet als progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD) bezeichnet. Die deutsche S2k-Leitlinie folgt der Definition der PPF gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie, erweitert jedoch die Kriterien, von denen jeweils mindestens 2 neben dem Vorliegen einer Fibrosierung des Lungenparenchyms durch ILD von mindestens 10 % erfüllt sein müssen, um Langzeitsauerstofftherapie, stationäre Behandlung infolge zunehmender Atembeschwerden / einer akuten Exazerbation der ILD sowie Abnahme der 6-Minuten-Gehstrecke und / oder Abnahme der minimalen Sauerstoffsättigung um jeweils definierte Kriterien [15]. Zusätzlich unterscheiden sich die ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie sowie die S2k-Leitlinie hinsichtlich des Zeitraums, innerhalb dessen die Kriterien erfüllt sein müssen (1 Jahr vs. 24 Monate). Im European Public Assessment Report (EPAR) werden die Begriffe PPF und PF-ILD ebenfalls synonym verwendet [8].

In die Studie FIBRONEER-ILD wurden Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien mit PF-ILD eingeschlossen; gemäß Fachinformation ist Nerandomilast zugelassen zur Behandlung der PPF [17]. Die Einschlusskriterien zum Vorliegen einer PF-ILD (siehe oben) entsprechen im Wesentlichen der Definition der PPF gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie, beziehen sich allerdings mit einem 24-Monatszeitraum, innerhalb dessen die Kriterien außer der Fibrosierung des Lungenparenchyms durch ILD von mindestens 10 % erfüllt sein müssen, auf denselben Zeitraum wie die S2k-Leitlinie. Zudem gibt es weitere geringfügige Abweichungen. So basiert das Einschlusskriterium zum Nachweis einer Krankheitsprogression auf einer relativen Abnahme der FVC innerhalb von 24 Monaten vor Screening entweder um ≥ 10 % oder, in Kombination mit weiteren Kriterien, um ≥ 5 %. Dementgegen ist das analoge Kriterium zum Nachweis einer Krankheitsprogression anhand der Lungenfunktion gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie eine absolute Abnahme der FVC um ≥ 5 % des Sollwertes.

Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass rund 90 % der Patientinnen und Patienten in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studie die Kriterien einer PPF gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie erfüllen (siehe Tabelle 8).

Insgesamt sind die beschriebenen Abweichungen für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Charakteristika der Studienpopulation

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N[a] = 170**	**Placebo + Nintedanib** **N[a] = 169**
FIBRONEER-ILD		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (9)	67 (10)
Geschlecht [w / m], %	37 / 64	33 / 68
Region, n (%)		
Europa	67 (39)	78 (46)
Asien	41 (24)	45 (27)
Kanada und USA	37 (22)	30 (18)
andere	25 (15)	16 (10)
Raucherstatus, n (%)		
Nichtraucher	77 (45)	63 (37)
Exraucher	90 (53)	105 (62)
Raucher	3 (2)	1 (< 1)
Zeit seit ILD-Diagnose [Jahre]		
MW (SD)	5,3 (5,5)	3,9 (3,7)
Median [Q1; Q3]	3,74 [1,69; 6,82]	2,72 [1,60; 5,53]
ILD-Diagnose, n (%)		
allergische Alveolitis (Hypersensitivitätspneumonitis)	43 (25)	38 (23)
idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie	27 (16)	32 (19)
nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie	32 (19)	46 (27)
Autoimmun-ILD	43 (25)	29 (17)
RA-ILD	13 (8)	8 (5)
MCTD-ILD	7 (4)	2 (1)
SSc-ILD	15 (9)	9 (5)
andere autoimmun-fibrosierende ILD-Entitäten	8 (5)[a]	10 (6)[a]
andere ILD	33 (19)[a]	34 (20)[a]
Sarkoidose	2 (1)	1 (< 1)
Expositions-assoziierte ILD	3 (2)	7 (4)
andere fibrosierende ILD-Entitäten	28 (17)	26 (15)
FVC [ml], MW (SD)	2419,7 (734,5)	2472,2 (788,2)
FVC [% Sollwert], MW (SD)	68,0 (14,8)	69,3 (16,5)
DL_{CO} [% Sollwert], MW (SD)	45,1 (16,6)	46,2 (15,8)
Sauerstoffsättigung gemäß Pulsoximetrie [%], MW (SD)	95,4 (2,6)	95,3 (3,4)
Sauerstofftherapie (gemäß Prüfbogen), n (%)	67 (39)	67 (40)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N[a] = 170**	**Placebo + Nintedanib** **N[a] = 169**
Sauerstofftherapie (gemäß L-PF-Fragebogen), n (%)		
ja	71 (42)	66 (39)
nur während des Schlafs	10 (6)	6 (4)
nur während körperlicher Aktivität	25 (15)	32 (19)
während Schlaf oder körperlicher Aktivität	15 (9)	13 (8)
durchgehend	20 (12)	15 (9)
nein	97 (57)	101 (60)
fehlende Angabe	3 (2)	2 (1)
L-PF-Gesamtscore, MW (SE)	33,5 (1,3)	31,8 (1,4)
L-PF-Symptomscore, MW (SE)	28,8 (1,2)	28,3 (1,3)
L-PF-Impactscore, MW (SE)	38,0 (1,6)	35,4 (1,5)
PPF gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie von 2022		
ja	146 (86)	155 (92)
nein	15 (9)	7 (4)
unbekannt	9 (5)	7 (4)
Dauer der bestehenden AF-Therapie [Monate], Median [Q1; Q3]	15,9 [8,5; 29,1]	11,3 [6,5; 21,7]
tägliche Gesamtdosis von Nintedanib, n (%)		
≥ 300 mg	110 (65[a])	113 (67[a])
< 300 mg	58 (34[a])	56 (33[a])
fehlende Angabe	2 (1[a])	0 (0[a])
Therapieabbruch (Nerandomilast oder Placebo), n (%)		
bis Woche 52[b]	42 (25)	26 (15)
Gesamtstudiendauer[c]	61 (36)	46 (27)
Studienabbruch, n (%)		
bis Woche 52[d]	13 (8)	13 (8)
Gesamtstudiendauer[e]	27 (16)	32 (19)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N[a] = 170**	**Placebo + Nintedanib** **N[a] = 169**
a. eigene Berechnung b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch (d. h. Abbruch der Studienmedikation mit Nerandomilast oder Placebo) im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (12 % vs. 9 %), Rückzug der Einwilligung (5 % vs. 3 %), andere (8 % vs. 4 %). Darüber hinaus haben jeweils 1 der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Zum Abbruch der Hintergrundtherapie mit Nintedanib liegen keine Angaben vor. c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch (d. h. Abbruch der Studienmedikation mit Nerandomilast oder Placebo) im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (15 % vs. 12 %), Rückzug der Einwilligung (9 % vs. 4 %), andere (11 % vs. 11 %). Darüber hinaus haben jeweils 1 der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Zum Abbruch der Hintergrundtherapie mit Nintedanib liegen keine Angaben vor. d. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligung (2 % vs. 0 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 9 vs. Kontrollarm: 13). e. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligung (5 % vs. 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 18 vs. Kontrollarm: 28). AF: antifibrotisch; ATS/ERS/JRS/ALAT: American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; L-PF: Living with pulmonary Fibrosis; m: männlich; MCTD: gemischte Bindegewebskrankheit; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PPF: progrediente pulmonale Fibrose; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RA-ILD: Rheumatoide Arthritis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SSc-ILD: systemische Sklerose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientinnen und Patienten der AF-Population der Studie FIBRONEER-ILD waren im Mittel etwa 67 Jahre alt und mit etwa 66 % überwiegend männlich. Die mediane Zeit seit ILD-Diagnose war mit etwa 4 vs. 3 Jahren im Interventionsarm etwas höher als im Vergleichsarm, wobei die mediane Dauer der bestehenden AF-Therapie mit Nintedanib im Interventionsarm ebenfalls etwas länger war. Die Häufigkeit der zugrunde liegenden ILD-Diagnosen war für allergische Alveolitis und idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonie in beiden Armen etwa ausgeglichen, während eine nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie mit 19 % vs. 27 % häufiger im Vergleichsarm auftrat, eine Autoimmun-ILD mit 25 % vs. 17 % hingegen häufiger im Interventionsarm. Die FVC lag zu Studienbeginn bei etwa 70 % des Sollwerts und etwa 40 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine Sauerstofftherapie. 86 % vs. 92 % der Patientinnen und Patienten wiesen eine PPF gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie von 2022 [16] auf.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (d. h. Abbruch der Studienmedikation mit Nerandomilast oder Placebo) war im Interventionsarm höher als im Vergleichsarm, mit 36 % vs. 27 % über die gesamte Studiendauer. Zum Abbruch der Hintergrundtherapie mit Nintedanib liegen keine Angaben vor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch war hingegen zwischen den Armen ähnlich, wobei diese Angabe auch Todesfälle enthält.

Folgetherapien

Wegen der hohen Anteile an vorzeitigen Therapieabbrechern (rund 1 Drittel) sind für die vorliegende Bewertung die durchgeführten Folgetherapien von Interesse. Es ist grundsätzlich positiv anzumerken, dass gemäß Studienplanung in der Studie FIBRONEER-ILD viele Endpunkte (neben dem Gesamtüberleben und den akuten Exazerbationen auch die Nebenwirkungen) über das Ende der Studienbehandlung hinaus bis zum Ende der Studie erhoben werden sollten. Da in die entsprechenden Auswertungen damit jedoch potenziell auch Ereignisse eingehen, die nach einem Abbruch der Studienbehandlung und ggf. unter einer Folgetherapie auftreten, sind Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien erforderlich, um zu beurteilen, ob die Folgetherapien dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen und ob sie sich zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden. Grundsätzlich ist es sachgerecht, dass bei Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen UE) die Nintedanib-Therapie weitergeführt werden kann. Es wird davon ausgegangen, dass nach Abbruch der Studienmedikation im Vergleichsarm Nerandomilast nicht als Folgetherapie eingesetzt wurde. Angaben dazu liegen jedoch nicht vor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet PPF sind neben Nerandomilast und Nintedanib keine weiteren AF-Therapien zugelassen. In der S2k-Leitlinie wird für Patientinnen und Patienten mit PPF eine (zulassungsüberschreitende) Behandlung mit Pirfenidon empfohlen, sofern eine antifibrotische Therapie sich als unzureichend wirksam erwiesen hat oder wegen Nebenwirkungen abgebrochen wurde [15]. Für die Studie FIBRONEER-ILD liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten nach Abbruch der Studienbehandlung oder der Nintedanib-Hintergrundtherapie eine zulassungsüberschreitende antifibrotische Folgetherapie mit Pirfenidon erhalten haben. Es liegen lediglich Angaben zu den durchgeführten Lungentransplantationen vor (in der AF-Teilpopulation 10 [6 %] vs. 8 [5 %]). In der vorliegenden Datensituation bleibt das Fehlen von Angaben zu Folgetherapien ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib

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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie FIBRONEER-ILD als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass in die Studie FIBRONEER-ILD Patientinnen und Patienten mit PPF unabhängig von der zugrundeliegenden ILD eingeschlossen werden konnten und dass eine Übertragung der Evidenz aus der Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten mit abweichenden Grunderkrankungen aufgrund der gemeinsamen pathophysiologischen Vorgänge, die dem progredient fibrosierenden Phänotyp zugrunde liegen, möglich sei.

Er führt weiter aus, dass die Studie FIBRONEER-ILD unter anderem in 21 teilnehmenden deutschen Studienzentren durchgeführt wurde und dass Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer aktuellen Behandlung aufgenommen wurden, sowohl mit bestehender AF-Therapie mit Nintedanib als auch ohne bestehende oder geplante AF-Therapie. Sie berücksichtige damit auch die im deutschen Versorgungskontext unterschiedlichen Behandlungsstrategien von Patientinnen und Patienten mit PPF.

Es seien keine Effektmodifikationen, die auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen hinsichtlich des Versorgungskontexts oder in einer medizinisch eindeutig abgrenzbaren Subgruppe schließen lassen, beobachtet worden, weshalb alle in der Studie FIBRONEER-ILD beobachteten Ergebnisse als Gesamtaussage zur bewertungsrelevanten Population einzuordnen seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 3.2, Textabschnitt zu eingeschränkten Angaben zur Dosierung der Hintergrundtherapie mit Nintedanib.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - akute Exazerbation oder Tod
  - schwere respiratorische Ereignisse
  - Symptomatik, erhoben mittels Living-with-pulmonary-Fibrosis(L-PF)-Symptom-Score
  - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels L-PF-Impact-Score
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs)
  - Diarrhö (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
  - Diarrhö (PT, schwere UEs)
  - 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.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Akute Exazerbation oder Tod	Schwere respiratorische Ereignisse[a]	Symptomatik (L-PF)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (L-PF)	SUEs	Schwere UEs[b]	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	Diarrhö (PT, UEs)	Diarrhö (PT, schwere UEs)	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUE)
FIBRONEER-ILD	ja	ja	nein[c]	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein[c]	ja

a. operationalisiert als respiratorisch bedingte Hospitalisierungen
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe den nachfolgenden Textabschnitt der vorliegenden Dossierbewertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; L-PF: Living with pulmonary Fibrosis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu den Endpunkten

Aussagekräftige und patientenrelevante Endpunkte bei progredient fibrosierenden Lungenerkrankungen (IPF und PPF) sind Gegenstand aktueller Diskussionen unter Beteiligung von Klinikerinnen und Klinikern, Pflegenden und Patientinnen und Patienten. Im Rahmen dieser Diskussionen wurde betont, dass für Patientinnen und Patienten unmittelbar spürbare Endpunkte gegenüber Biomarkern wie der forcierten Vitalkapazität (FVC) zu bevorzugen sind [20,21]. Durch das europäische COCOS-IPF-Konsortium wurden Dyspnoe, akute Exazerbationen, Lebenszufriedenheit und Aktivitäten des täglichen Lebens als besonders wichtige Endpunkte identifiziert [21].

Gesamtüberleben

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers 2 verschiedene Analysen zum Gesamtüberleben vor:

- Hauptanalyse: Tod jeglicher Ursache bis zum Datenschnitt mit Zensierung zum Zeitpunkt einer Lungentransplantation (präspezifiziert)
- Sensitivitätsanalyse: Tod jeglicher Ursache bis zum Datenschnitt einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation (post hoc definiert)

Auswertungen des Gesamtüberlebens, welche die Nachbeobachtung nach einer Lungentransplantation berücksichtigen, werden bevorzugt, da Lungentransplantationen einen Teil der Therapiestrategie darstellen können. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse berücksichtigt Todesfälle nach Lungentransplantation und wird daher herangezogen. Es ist anzumerken, dass sich die Ereignisanteile zwischen Haupt- und Sensitivitätsanalyse nicht unterscheiden. In der Hauptanalyse zeigt sich somit allein bedingt durch die kürzere Beobachtungsdauer ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Nerandomilast.

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass z. B. die Aufnahme auf eine Warteliste für eine Lungentransplantation oder eine Dringlichkeitslistung (High-Urgency-Status) grundsätzlich geeignete patientenrelevante Endpunkte sein können, um Stadien höchster Erkrankungsschwere abzubilden. Ein solcher Endpunkt könnte auch im Rahmen eines kombinierten Endpunkts (z. B. zusammen mit dem Tod) untersucht werden. Es ist jedoch zu beachten, dass zu Studienbeginn hinreichend viele Patientinnen und Patienten unter Risiko für diesen Endpunkt stehen (sich z. B. also nicht schon zu Studienbeginn auf einer Warteliste für eine Lungentransplantation befinden, wenn die vorgelegte Endpunktoperationalisierung die Aufnahme auf die Warteliste für eine Lungentransplantation ist).

Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Die forcierte Vitalkapazität (FVC) ist das Lungenvolumen, das nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmet werden kann. Sie wurde in der Studie FIBRONEER-ILD mittels Spirometrie erfasst. Der pU ordnet den Endpunkt der Morbidität zu. Zudem verweist er auf die Daten zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität, die im Rahmen der Nutzenbewertung zu Nintedanib bei PPF (damals als chronische PF-ILD bezeichnet) vorgelegt und diskutiert wurden [6,22]. Die FVC ist jedoch nicht per se patientenrelevant, da ein Zusammenhang zu unmittelbar spürbarer Symptomatik nicht zwingend besteht. Inwiefern eine spirometrische Beurteilung der FVC als Surrogat für Morbidität oder Mortalität herangezogen werden kann und für welchen patientenrelevanten Endpunkt die FVC ein Surrogat darstellt, bleibt unklar. Der pU hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Der Ansatz, die FVC als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren, wurde in der Dossierbewertung zu Nintedanib A20-71 ausführlich diskutiert [6]. Aufgrund der dort beschriebenen Mängel der Surrogatvalidierung und des beobachteten Effekts wurde die FVC jedoch nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet [6]. Der pU adressiert diese Mängel nicht. Der pU legt keine sonstigen Daten vor, die FVC als Surrogat für einen patientenrelevanten nicht direkt erfassten

Morbiditätsendpunkt zeigen können. Der Endpunkt FVC wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse sind ergänzend in I Anhang C dargestellt.

Akute Exazerbationen und schwere respiratorische Ereignisse

Der pU legt in Modul 4 A die Endpunkte akute Exazerbationen und respiratorisch bedingte Hospitalisierungen vor, um schwerwiegende erkrankungsbezogene Morbidität abzubilden. Die vom pU vorgelegten Auswertungen umfassen sowohl diese beiden Endpunkte separat als auch kombinierte Endpunkte mit einem oder beiden dieser Endpunkte sowie Tod als Teilkomponenten. Alle diese Auswertungen waren präspezifiziert.

Respiratorisch bedingte Hospitalisierungen

Respiratorisch bedingte Hospitalisierungen können grundsätzlich eine geeignete Abbildung schwerer respiratorischer Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in der Gesamtpopulation 24 % vs. 40 % der Ereignisse, die zu einer respiratorisch bedingten Hospitalisierung führten, akute Exazerbationen waren (definiert als PT „Zustand verschlimmert“, siehe unten). Die beiden Endpunkte überlappen sich somit nur anteilig.

In der Studie FIBRONEER-ILD wurden respiratorisch bedingte Hospitalisierungen durch die Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte erhoben. Hospitalisierungen und die dazugehörigen Aufnahmediagnosen wurden über den Prüfbogen (CRF) für nicht elektive Hospitalisierungen erfasst und konnten dabei als respiratorische Hospitalisierung eingeordnet werden. Gemäß Studienprotokoll erfolgte eine Überprüfung, ob für die Hospitalisierung ein respiratorischer Grund ursächlich war, anhand der Aufnahmediagnose vor dem 1. Datenschnitt verblindet und wurde erneut vor dem 2. Datenschnitt geprüft. Aus dem Dossier geht nicht hervor, durch wen diese Überprüfung durchgeführt wurde (beispielsweise Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte oder Sponsor) und ob auch die Überprüfung vor dem 2. Datenschnitt noch verblindet erfolgte. Es erfolgte keine zentrale Adjudizierung der respiratorisch bedingten Hospitalisierungen durch ein unabhängiges Komitee. Dies merkte bereits die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens an [8]. Die Indikationen für eine Hospitalisierung unterscheiden sich länderspezifisch. Für den Endpunkt respiratorisch bedingte Hospitalisierungen war jedoch weder die Dauer des Krankenhausaufenthaltes noch die zu berücksichtigenden Diagnosen im Studienprotokoll übergreifend prädefiniert. Die Berücksichtigung der Aufnahmediagnose anstelle der finalen Diagnose begründet der pU nicht.

Aus den Studienunterlagen geht für die Gesamtpopulation hervor, dass insbesondere Aufnahmediagnosen der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen, darunter insbesondere des bevorzugten Begriffs (PT) Pneumonie, sowie akute Exazerbationen (definiert als PT „Zustand verschlimmert“) als Ereignisse in den Endpunkt eingingen. Die Aufnahmediagnosen umfassen auch einen geringen Anteil eingehender Ereignisse ohne

unmittelbaren Krankheitsbezug, wie beispielsweise die SOC gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen oder die SOC Herzerkrankungen. Zu der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation liegen keine Angaben zu den eingehenden Diagnosen der respiratorisch bedingten Hospitalisierung in der Studie FIBRONEER-ILD vor.

Insgesamt führt die fehlende zentrale Adjudizierung bei gleichzeitiger fehlender übergreifender Definition zu Diagnosen und Dauer der Hospitalisierung dazu, dass eine relevante Unsicherheit hinsichtlich des Krankheitsbezugs und Schwere der eingehenden Ereignisse besteht.

Über die oben ausgeführten Punkte hinaus ergibt sich aus dem Studienprotokoll, dass nach dem 1. Datenschnitt eine erneute Prüfung der respiratorisch bedingten Hospitalisierungen erfolgte, die möglicherweise nicht verblindet durchgeführt wurde (siehe Abschnitt I 3.2, Textabschnitt zu Entblindung des Sponsors).

Insgesamt werden respiratorisch bedingte Hospitalisierungen als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft, der zur Abbildung schwerer respiratorischer Ereignisse im Anwendungsgebiet grundsätzlich geeignet sein kann. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten liegen jedoch keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

Akute Exazerbationen

Akute Exazerbationen waren in der Studie FIBRONEER-ILD prädefiniert als akute, klinisch bedeutsame respiratorische Verschlechterung, die durch den Nachweis einer neuen, weit verbreiteten alveolären Auffälligkeit gekennzeichnet ist und die folgenden Kriterien erfüllt:

- Akute Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, typischerweise von weniger als einem Monat Dauer
- im CT neu aufgetretene bilaterale Milchglastrübung und / oder Konsolidierung überlagert von einem Hintergrundmuster, das mit einer IPF vereinbar ist
- Verschlechterung nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung erklärbar.

Diese Definition akuter Exazerbationen in der Studie entspricht der Definition des International Working Group Report zu akuten Exazerbationen bei IPF [23] und wird auch für PPF als geeignet beurteilt. Die Erhebung und Beurteilung einer akuten Exazerbation erfolgte in der Studie durch die Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte; es erfolgte keine zentrale Adjudizierung. Sofern der Nachweis einer CT-Aufnahme für eine akute Exazerbation fehlte, wurde die akute Exazerbation als vermutete akute Exazerbation kategorisiert, andernfalls lag eine bestätigte akute Exazerbation vor. Sowohl bestätigte als auch vermutete Exazerbationen stellen ein patientenrelevantes Ereignis dar. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung

diejenigen Auswertungen herangezogen, in die sowohl vermutete als auch bestätigte Exazerbationen eingehen.

Akute Exazerbationen umfassen Exazerbationen mit und ohne Hospitalisierung. Da akute Exazerbationen unabhängig davon, ob sie mit oder ohne Hospitalisierung auftreten, potenziell lebensbedrohliche Ereignisse darstellen, werden sie als patientenrelevant und gegenüber der Teilkomponente Tod als hinreichend ähnlich bezüglich des Schweregrads eingeschätzt. Der kombinierte Endpunkt akute Exazerbation oder Tod, operationalisiert über die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des 1. Ereignisses, wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Auswertungen, bei denen Ereignisse nach Lungentransplantation eingehen, werden bevorzugt. Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit qualifizierendem Ereignis sind ergänzend in I Anhang B dargestellt.

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (L-PF)

Der Fragebogen Living with pulmonary Fibrosis (L-PF) ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung von Symptomatik und Auswirkungen auf die Lebensqualität bei progredient fibrosierenden Lungenerkrankungen (IPF oder PPF). Er wurde aus der inhaltlich bereits validierten Pilotversion des für IPF entwickelten Fragebogens Living with idipoathic pulmonary Fibrosis (L-IPF) abgeleitet [24,25]. Der L-PF umfasst insgesamt 44 Fragen, welche sich auf die 2 Domänen Symptomatik (23 Fragen) und Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität (Impact, 21 Fragen) beziehen. Neben den 2 entsprechenden Domänenscores lassen sich aus den Fragen zur Symptomatik 3 zusätzliche Subscores zu den Symptomen Dyspnoe (12 Fragen), Husten (6 Fragen) und Fatigue (5 Fragen) berechnen. Zusätzlich legt der pU Auswertungen zu einem Gesamtscore vor, in den alle 44 Fragen gleichermaßen einfließen. Jeder dieser Scores hat einen Wertebereich von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht. Darüber hinaus umfasst der Fragebogen ein Zusatzmodul zur Sauerstoffbehandlung mit insgesamt 5 Fragen, dessen Ergebnisse jedoch nicht den Gesamtscore oder die Domänenscores eingehen.

Der L-PF wurde bereits im Rahmen der Dossierbewertung A20-71 (Nintedanib) sowie des dazugehörigen Addendums bewertet. Anhand der in dem damaligen Verfahren vorgelegten Unterlagen war die Validität des L-PF fraglich und die Ergebnisse wurden daher lediglich ergänzend dargestellt [6,7]. Mit seinem Dossier hat der pU nun einen Bericht zu weiteren Untersuchungen psychometrischer Eigenschaften des L-PF vorgelegt [26], wodurch die Validität des L-PF im vorliegenden Anwendungsgebiet nun hinreichend gesichert ist.

Für die Nutzenbewertung werden die 2 Domänenscores des L-PF herangezogen, wobei der Symptomscore zur Abbildung der Symptomatik und der Impact-Score zur Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wird. Die Ergebnisse der 3 Scores zu Dyspnoe, Husten und Fatigue werden zusätzlich dargestellt. Der übergeordnete Gesamtscore

wird nicht herangezogen, da er gegenüber den Domänenscores kein inhaltlich sinnvolles Konstrukt abbildet.

Der pU legt für alle Scores des L-PF in Modul 4 A seines Dossiers Auswertungen zu Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um den post hoc festgelegten Schwellenwert von ≥ 15 Punkten vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [27] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum L-PF entsprechen somit den Vorgaben des Methodenpapiers und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

Dyspnoe, Husten und Fatigue (PGIS)

Neben der Erfassung von Dyspnoe, Husten und Fatigue mittels L-PF wurden diese Symptome in der Studie FIBRONEER-ILD auch mittels Patient's Global Impression of Severity (PGIS) abgefragt. Hierbei handelt es sich nicht um präspezifizierte Endpunkte der Studie, sondern um Anker zur Bestimmung von Schwellenwerten der Änderungen in den entsprechenden Scores des L-PF. Da der L-PF die entsprechende Symptomatik umfassender abbildet, werden die Auswertungen zu den 3 PGIS-Fragen nicht herangezogen.

Sauerstoffbedarf

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zum Endpunkt Sauerstoffbedarf in folgenden 2 Operationalisierungen vor:

- Beginn einer Sauerstofftherapie in jeglicher Bedarfssituation (d. h. im Schlaf, bei körperlicher Aktivität oder in Ruhe) bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keinen supportiven Sauerstoff benötigten
- Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation, definiert wie folgt:
  - Beginn einer Sauerstofftherapie bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keinen supportiven Sauerstoff benötigten,
  - Verschlechterung der Sauerstoff-Bedarfssituation definiert als Wechsel in eine schlechtere Bedarfssituation in folgender Reihenfolge: (1) nur im Schlaf, (2) bei körperlicher Aktivität, (3) im Schlaf oder bei körperlicher Aktivität, (4) die ganze Zeit, bei Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn supportiven Sauerstoff benötigten, oder
  - Anstieg der Sauerstoffflussrate innerhalb der jeweiligen Bedarfssituation (im Schlaf, bei körperlicher Aktivität oder in Ruhe), bei Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn supportiven Sauerstoff benötigten.

Die Erfassung erfolgte patientenberichtet über das entsprechende Zusatzmodul des Fragebogens L-PF, das in dessen Domänenscores jedoch nicht eingeht (siehe oben).

Es wird davon ausgegangen, dass die Notwendigkeit einer Versorgung mit Sauerstoff in bestimmten Situationen auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweisen und mit einer für Patientinnen und Patienten spürbaren Belastung verbunden sein kann. In der Studie FIBRONEER-ILD liegen jedoch mit der Erfassung von Symptomatik und Lebensqualität mittels L-PF Endpunkte vor, welche diese Belastung umfassender und direkter abbilden. Daher wird der Endpunkt Sauerstoffbedarf nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Unabhängig davon sind die vorliegenden Operationalisierungen des Endpunkts nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

- In die Operationalisierung „Beginn einer Sauerstofftherapie“ gehen nur diejenigen Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keinen supportiven Sauerstoff benötigten. Dies sind lediglich ca. 60 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation. Die Operationalisierung berücksichtigt somit keine Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn supportiven Sauerstoff benötigten.
- In die Operationalisierung „Verschlechterung der Sauerstoffbedarfssituation“, definiert als Zeit bis zum Beginn einer Sauerstofftherapie, zur Verschlechterung der Bedarfssituation oder zur Erhöhung der Sauerstoffzufuhr, geht auch ein Anstieg der Sauerstoffflussrate innerhalb der jeweiligen Bedarfssituation als Ereignis ein. Entsprechende Ereignisse sind jedoch nicht per se patientenrelevant, da ein Zusammenhang zu unmittelbar spürbarer Symptomatik nicht zwingend besteht.

Nebenwirkungen

Erfassung von erkrankungsbezogenen Ereignissen

Der pU legt zu den Gesamtraten von UEs, SUEs, schweren UEs und Abbruch wegen UEs jeweils Analysen mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor. Er gibt an, dass erkrankungsbezogene Ereignisse als akute Exazerbationen definiert wurden. Gemäß Studienbericht wurden akute Exazerbationen (einschließlich vermuteter akuter Exazerbationen) über den bevorzugten Begriff (PT) „Zustand verschlimmert“ gemäß MedDRA codiert. Für die Nutzenbewertung werden die Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse herangezogen. Aufgrund der weitreichenden Symptomatik der Grunderkrankung gehen jedoch auch in diese Auswertungen hohe Anteile an Ereignissen ein, die sowohl erkrankungs- als auch therapiebezogen sein können (insbesondere Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; siehe Tabellen in I Anhang F). Da diese Ereignisse jedoch, anders als akute Exazerbationen, nicht eindeutig erkrankungsbezogen sind, ist das Vorgehen des pU sachgerecht, entsprechende Ereignisse nicht aus den Gesamtraten herauszurechnen. Die verbleibende, nicht auflösbare Unsicherheit

wird bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Diarrhö (PT, schwere UEs)

Diarrhö ist eine häufige Nebenwirkung von sowohl Nerandomilast als auch Nintedanib [17,19]. Gemäß Fachinformation von Nerandomilast wurde in klinischen Studien bei Patientinnen und Patienten, die Nerandomilast in Kombination mit Nintedanib erhielten, häufiger über schwere Diarrhö berichtet als bei Patientinnen und Patienten, die nicht zusätzlich Nintedanib erhielten [17]. In Modul 4 A des Dossiers liegen zu Diarrhö (PT, schwere UEs) keine Auswertungen vor. Der Grund dafür ist, dass entsprechende Ereignisse bei weniger als 5 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen aufgetreten sind und daher entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage nicht in Modul 4 A berichtet wurden. Der geringe Anteil an schweren Diarrhöen in der relevanten Teilpopulation der Studie FIBRONEER-ILD ist potenziell darauf zurückzuführen, dass die betrachteten Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bereits seit ≥ 12 Wochen eine bestehende stabile antifibrotische(AF)-Therapie mit Nintedanib erhalten mussten, während gemäß Fachinformation von Nintedanib Diarrhö üblicherweise früh im Behandlungsverlauf auftritt [19]. Für die Patientinnen und Patienten mit bestehender Nintedanib-Therapie wird angenommen, dass sie unter Nintedanib tendenziell weniger bzw. seltener schwere Diarrhöen entwickeln und die Behandlung seltener aufgrund von Diarrhöen abbrechen als Patientinnen und Patienten, bei denen eine Nintedanib-Therapie neu initiiert wird. So trat in der Studie INBUILD zum Vergleich von neu initiierter Nintedanib-Therapie gegenüber Placebo, die zur Zulassung von Nintedanib für PPF führte, Diarrhö (PT, schwere UEs) bei 10 % vs. 2 % der Patientinnen und Patienten auf. Die Studienbehandlung aufgrund von Diarrhö abgebrochen haben in INBUILD 6 % vs. < 1 % der Patientinnen und Patienten. Entsprechende Ereignisse traten somit in der Studie INBUILD unter neu initiierter Nintedanib-Therapie deutlich häufiger auf als in der vorliegenden Studie FIBRONEER-ILD unter bereits seit ≥ 12 Wochen stabil bestehender Nintedanib-Therapie.

Abweichungen der Ergebnisse in Modul 4 A von Modul 5

Die in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse zu den Nebenwirkungen weichen von den entsprechenden Ergebnissen im Modul 5 ab, ohne dass der pU dies begründet oder dass der Grund für diese Abweichung ohne Weiteres ersichtlich ist. Dabei sind die Ereigniszahlen in Modul 5 stets etwas geringer. So sind beispielsweise gemäß Angabe in Modul 4 A für den Endpunkt SUEs insgesamt 86 (50,6 %) vs. 82 (48,5 %) Ereignisse (einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse) bzw. 82 (48,2 %) vs. 77 (45,6 %) Ereignisse (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) aufgetreten, während gemäß Angabe in Modul 5 nur 80 (46,8 %) vs. 79 (46,5 %) Ereignisse aufgetreten sind. In der vorliegenden Datensituation haben diese geringen Diskrepanzen für das Ergebnis der Nutzenbewertung keine Konsequenzen. Es werden die Ergebnisse aus Modul 4 A herangezogen.

Psychiatrische Nebenwirkungen (HADS und C-SSRS)

Der pU legt in Modul 4 A als weitere Sicherheitsendpunkte Auswertungen der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) vor. Gemäß Fachinformation von Nerandomilast können psychiatrische Erkrankungen bei Patienten mit IPF und PPF häufig als Komorbidität auftreten [17].

Die Auswertungen zu HADS und C-SSRS werden nicht zur Bewertung herangezogen. Die Betrachtung psychischer Belastung durch die Erkrankungen und die Therapie ist ein relevanter Teil der Nutzenbewertung. Für die vorliegenden Nutzenbewertung liegt ein geeignetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor (L-PF-Impact-Score, siehe oben), welches auch Aspekte von psychischer Gesundheit erfasst. Davon unabhängig zeigen sich in den vorgelegten Auswertungen zu HADS und C-SSRS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation)

Studie		Endpunkte												
	Studienebene	Gesamtüberleben	Akute Exazerbation oder Tod	Schwere respiratorische Ereignisse[a]	Symptomatik (L-PF)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (L-PF)	SUEs	Schwere UEs[b]	Abbruch wegen UEs	Erkrankung des Gastrointestinaltrakt (SOC, UEs)	Diarrhö (PT, UEs)	Diarrhö (PT, schwere UEs)	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUE)
FIBRONEER-ILD	N	N	N	–[c]	N	N	N	H[d]	H[d]	H[d]	N	N	–[c]	N

a. operationalisiert als respiratorisch bedingte Hospitalisierungen
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
d. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; L-PF: Living with pulmonary Fibrosis; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und akute Exazerbation oder Tod wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Für die patientenberichteten Endpunkte (L-PF und EQ-5D VAS) liegen im Dossier des pU ausschließlich Auswertungen mit Zensierung nach Lungentransplantation vor. Daraus ergibt sich für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten ein Verzerrungspotenzial, das in der vorliegenden Datensituation jedoch als niedrig bewertet wird.

Für die Gesamtraten der SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs besteht jeweils ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, da trotz der Verwendung der Analysen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse gemäß Definition des pU hohe Anteile an Ereignissen in diese Analysen eingehen, die sowohl erkrankungs- als auch therapiebezogen sein können (insbesondere Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; siehe Tabellen in I Anhang F). Die dadurch verbleibende, nicht auflösbare

Unsicherheit führt zu einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Limitation zu den Dosierungsangaben von Nintedanib sowie der fehlenden Möglichkeit einer Dosisreduktion von Nerandomilast können auf Basis der Ergebnisse, auch bei endpunktspezifisch niedrigem Verzerrungspotenzial, maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nerandomilast + Nintedanib gegenüber Placebo + Nintedanib bei Erwachsenen mit PPF und bestehender Nintedanib-Therapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven bzw. kumulative Inzidenz-Kurven und Verlaufskurven zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität finden sich in I Anhang E. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs sind in I Anhang F dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Nerandomilast + Nintedanib**		**Placebo+ Nintedanib**		**Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[b]**
FIBRONEER-ILD (2. Datenschnitt 14.04.2025)					
Mortalität					
Gesamtüberleben[c]	170	n. e. [k. A.] 18 (10,6)	169	n. e. [k. A.] 28 (16,6)	0,57 [0,31; 1,03]; 0,065
Morbidität					
akute Exazerbation[d] oder Tod[c]	170	n. e. [k. A.] 28 (16,5)	169	n. e. [k. A.] 42 (24,9)	0,60 [0,37; 0,96]; 0,035
akute Exazerbation[c, d]	170	n. e. [k. A.] 17 (10,0)	169	n. e. [k. A.] 24 (14,2)	0,65 [0,35; 1,21]; 0,172
schwere respiratorische Ereignisse[e]	keine geeigneten Daten vorhanden[f]				
Symptomatik[g] (L-PF-Symptomscore – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[h])	170	17,5 [k. A.] 74 (43,5)	169	16,3 [k. A.] 81 (47,9)	1,02 [0,75; 1,41]; 0,881[i]
Dyspnoe[g, h]	170	21,1 [k. A.] 67 (39,4)	169	20,0 [k. A.] 70 (41,4)	1,04 [0,74; 1,45][i]
Husten[g, h]	170	10,3 [k. A.] 88 (51,8)	169	10,1 [k. A.] 95 (56,2)	1,01 [0,75; 1,35][i]
Fatigue[g, h]	170	10,2 [k. A.] 99 (58,2)	169	11,8 [k. A.] 96 (56,8)	1,17 [0,88; 1,55][i]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
L-PF-Impactscore (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)[g, h]	170	18,9 [k. A.] 72 (42,4)	169	20,7 [k. A.] 74 (43,8)	0,97 [0,70; 1,35]; 0,866[i]

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Nerandomilast + Nintedanib**		**Placebo+ Nintedanib**		**Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[b]**
a. Im Dossier des pU liegen keine Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis vor. Die Angaben wurden daher näherungsweise den Kaplan-Meier-Kurven entnommen. b. aus Cox-Regressionsmodell mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster / andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes) c. Auswertung einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation d. zur Definition akuter Exazerbationen siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung e. operationalisiert als respiratorisch bedingte Hospitalisierungen f. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung g. Auswertung mit Zensierung nach Lungentransplantation; für diesen Endpunkt liegen im Dossier keine Auswertungen einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation vor. h. Eine Zunahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). i. aus Cox-Regressionsmodell mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster / andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes), hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes) und L-PF-Score zum Ausgangswert CT: Computertomografie; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; HR: Hazard Ratio; HRCT: hochauflösende Computertomografie; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; n. e.: nicht erreicht; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with pulmonary Fibrosis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UIP: Usual interstitial Pneumonia					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie	Nerandomilast			Placebo			Nerandomilast vs. Placebo
Endpunkt	N[a]	Werte zu Studienbeginn MW (SE)	Änderung zu Woche 64 MW (SE)[b]	N[a]	Werte zu Studienbeginn MW (SE)	Änderung zu Woche 64 MW (SE)[b]	MWD [95 %-KI]; p-Wert[b]
FIBRONEER-ILD							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)[c]	163	70,9 (1,3)	−4,1 (1,3)	163	70,7 (1,3)	−3,9 (1,3)	−0,3 [−4,0; 3,4]; 0,880

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. Aus MMRM mit einem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite, einem Interaktionsterm zwischen HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster / andere fibrotische Muster) und Visite sowie einem Interaktionsterm zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte.
c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 14: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nerandomilast		Placebo		Nerandomilast vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
FIBRONEER-ILD					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	170	161 (94,7)	169	163 (96,4)	–
SUEs[b, c]	170	82 (48,2)	169	77 (45,6)	1,06 [0,84; 1,33]; 0,683
schwere UEs[b, c, d]	170	77 (45,3)	169	67 (39,6)	1,14 [0,89; 1,47]; 0,301
Abbruch wegen UEs[b, c]	170	22 (12,9)	169	16 (9,5)	1,37 [0,74; 2,51]; 0,328
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)[c]	170	108 (63,5)	169	103 (60,9)	1,04 [0,88; 1,23]; 0,683
Diarrhö (PT, UEs)[c]	170	86 (50,6)	169	64 (37,9)	1,34 [1,05; 1,70]; 0,019
Diarrhö (PT, schwere UEs[d])	keine geeigneten Daten vorhanden[e]				
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUEs)[c]	170	11 (6,5)	169	2 (1,2)	5,47 [1,23; 24,30]; 0,012

a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [28])
b. Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (operationalisiert als akute Exazerbation).
c. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 4 A.
d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2, Textabschnitt zu eingeschränkten Angaben zur Dosierung der Hintergrundtherapie mit Nintedanib).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Akute Exazerbation oder Tod

Für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nerandomilast + Nintedanib im Vergleich zu Placebo + Nintedanib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib.

Schwere respiratorische Ereignisse

Für den Endpunkt schwere respiratorische Ereignisse liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (L-PF-Symptomscore) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels L-PF-Symptomscore) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impactscore)

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels L-PF-Impact-Score) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Diarrhö (PT, UE)

Für den Endpunkt Diarrhö (PT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nerandomilast + Nintedanib im Vergleich zu Placebo + Nintedanib. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht

schwere Nebenwirkungen nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 5.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diarrhö (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUE)

Für den Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nerandomilast + Nintedanib im Vergleich zu Placebo + Nintedanib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib. Aufgrund der vorliegenden, spezifischen Datensituation (siehe Abschnitt I 5.2) sind die eingehenden Ereignisse sowohl für die AF-Teilpopulation als auch für die Non-AF-Teilpopulation der Studie FIBRONEER-ILD in I Anhang D dargestellt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

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 mindestens 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.

Für diejenigen Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

I 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 [27].

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 GBA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Akute Exazerbation oder Tod

Exazerbationen stellen für Patientinnen und Patienten mit PPF 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.

Diarrhö

Die aufgetretenen Ereignisse des spezifischen UE Diarrhö (PT) waren zum weit überwiegenden Teil nicht schwerwiegend. Dieser Endpunkt wird daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nerandomilast + Nintedanib vs. Nintedanib (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Nerandomilast + Nintedanib vs. Nintedanib** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,57 [0,31; 1,03]; p = 0,065	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
akute Exazerbation oder Tod	n. e. vs. n. e. HR: 0,60 [0,37; 0,96]; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
schwere respiratorische Ereignisse	keine geeigneten Daten[c]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (L-PF-Symptomscore – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	17,5 vs. 16,3 Monate HR: 1,02 [0,75; 1,41]; p = 0,881	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zu Woche 64	−4,1 vs. −3,9 MWD: −0,3 [−4,0; 3,4]; p = 0,880	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
L-PF-Impactscore (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	18,9 vs. 20,7 Monate HR: 0,97 [0,70; 1,35]; p = 0,866	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	48,2 % vs. 45,6 % RR: 1,06 [0,84; 1,33]; p = 0,683	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	45,3 % vs. 39,6 % RR: 1,14 [0,89; 1,47]; p = 0,301	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	12,9 % vs. 9,5 % RR: 1,37 [0,74; 2,51]; p = 0,328	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	63,5 % vs. 60,9 % RR: 1,04 [0,88; 1,23]; p = 0,683	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nerandomilast + Nintedanib vs. Nintedanib (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Nerandomilast + Nintedanib vs. Nintedanib** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Diarrhö (PT, UEs)	50,6 % vs. 37,9 % RR: 1,34 [1,05; 1,70]; RR: 0,75 [0,59; 0,95][d]; p = 0,019	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt[e]
Diarrhö (PT, schwere UEs)	keine geeigneten Daten[c]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUEs)	6,5 % vs. 1,2 % RR: 5,47 [1,23; 24,30]; RR: 0,18 [0,04; 0,81][d]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0{,}75 \leq KI_o < 0{,}90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).
c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
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.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; L-PF: Living with pulmonary Fibrosis; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nerandomilast + Nintedanib im Vergleich zu Nintedanib (AF-Teilpopulation)

Positive Effekte	**Negative Effekte**
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ akute Exazerbation oder Tod: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Zu den Endpunkten schwere respiratorische Ereignisse und schwere Diarrhöen liegen keine geeigneten Daten vor.	
SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie im Vergleich zu Nintedanib sowohl positive als auch negative Effekte. Für den schweren / schwerwiegenden Morbiditätsendpunkt akute Exazerbation oder Tod zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß, dem ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für die schwere / schwerwiegende Nebenwirkung gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) gegenübersteht.

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. In der Gesamtschau der vorliegenden Daten zu Nerandomilast stellt der beobachtete Effekt für den Endpunkt gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) diesen positiven Effekt nicht infrage. Dieser Endpunkt wurde basierend auf den in der relevanten Teilpopulation aufgetretenen UEs identifiziert, da für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt (für die 2 Wege der Auswahl relevanter spezifischer unerwünschter Wirkungen siehe Methodenpapier [27]). Da sich jedoch in der Gesamtpopulation der Studie FIBRONEER-ILD sowie der eng verwandten Studie FIBRONEER-IPF keine vergleichbaren Tendenzen zeigen, resultiert aus dem beobachteten Nachteil in der vorliegenden, spezifischen Datensituation keine Konsequenz in der Gesamtabwägung.

Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit PPF ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie gegenüber Nintedanib.

Für den Vergleich von Nerandomilast als Monotherapie oder als Add-on-Therapie zu einer neu initiierten Nintedanib-Therapie gegenüber Nintedanib bei therapienaiven Erwachsenen mit

PPF liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Monotherapie oder als Add-on-Therapie zu einer neu initiierten Nintedanib-Therapie gegenüber Nintedanib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast im Vergleich mit Nintedanib dar.

Tabelle 17: Nerandomilast[a] – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[b, c]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit PPF[d]	Nintedanib	▪ Nerandomilast als Add-on-Therapie zu bestehender Nintedanib-Therapie[e]: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ▪ Nerandomilast als Add-on-Therapie zu neu initiierter Nintedanib-Therapie oder als Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt (keine geeigneten Daten[f])

a. Nerandomilast kann im Anwendungsgebiet PPF sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Nintedanib eingesetzt werden.
b. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. Hinweise des GBA:
- Es wird davon ausgegangen, dass andere für die jeweilige Diagnose angemessene Behandlungen (z. B. antiinflammatorische Therapie) für die Patientinnen und Patienten keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben.
- Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (z. B. Physiotherapie / Atemtherapie) sowie unterstützende Maßnahmen gemäß Hilfsmittel-Richtlinie (z. B. Langzeit-Sauerstofftherapie) können zur Linderung der Symptome beitragen und sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren.
- Eine adäquate Behandlung von akuten Exazerbationen mit hochdosierten Glukokortikosteroiden wird vorausgesetzt.
- Eine adäquate Behandlung der zugrunde liegenden ILD-Grunderkrankung wird vorausgesetzt.
- Eine Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit PPF grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u. a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden.

d. außer IPF
e. In die Studie FIBRONEER-ILD wurden (in Bezug auf die für diese Teilfragestellung relevante, vorbehandelte Patientengruppe) nur Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Wochen bestehender stabiler Nintedanib-Therapie eingeschlossen.
f. Der vom pU ergänzend vorgelegte indirekte Vergleich zu Nerandomilast als Monotherapie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; zur Begründung siehe Kapitel I 3. Zu Nerandomilast als Add-on-Therapie zu neu initiierter Nintedanib-Therapie (d. h. zum Einsatz bei therapienaiven Patientinnen und Patienten) legt der pU keine Daten vor.

GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; IPF: idiopathische Lungenfibrose; PPF: progrediente pulmonale Fibrose

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unabhängig von einer bestehenden Nintedanib-Therapie 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 GBA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

2. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. https://doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00049-8.

3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med 2019; 381(18): 1718-1727. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681.

4. ClinicalTrials.gov. NCT05065190 - Titel: A Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib Over 52 Weeks in Chinese Patients With Chronic Fibrosing ILDs With a Progressive Phenotype [online]. [Zugriff: 10.06.2026]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05065190.

5. Richeldi L, Azuma A, Cottin V et al. Nerandomilast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2025; 392(22): 2193-2202. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2414108.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-71_nintedanib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Addendum zum Auftrag A20-71 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-124_nintedanib_addendum-zum-auftrag-a20-71_v1-0.pdf.

8. European Medicines Agency. Jascayd; Assessment report [online]. 2026 [Zugriff: 11.09.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jascayd-epar-public-assessment-report_en.pdf.

9. Boehringer Ingelheim Pharma. Studienbericht 1305-0023 (FIBRONEER-ILD). 2025.

10. Boehringer Ingelheim. A Study to Find Out Whether BI 1015550 Improves Lung Function in People With Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs) [online]. 2026 [Zugriff: 08.10.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05321082.

11. Boehringer Ingelheim International. A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs) [online]. [Zugriff: 13.10.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001134-11.

12. Boehringer Ingelheim International, Boehringer Ingelheim Espana. A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs) [online]. 2025 [Zugriff: 08.10.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512803-37-00.

13. Maher TM, Assassi S, Azuma A et al. Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2025; 392(22): 2203-2214. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503643.

14. Wijsenbeek MS, Assassi S, Azuma A et al. Nerandomilast in progressive pulmonary fibrosis: data from the whole follow-up period of the FIBRONEER-ILD trial. Eur Respir J 2026. https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2025.

15. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen (Registernummer 020 - 025) Version 2.0 [online]. 2022 [Zugriff: 28.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-025.

16. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2022; 205(9): e18-e47. https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST.

17. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Jascayd, Juli. 2026.

18. Wuyts WA, Richeldi L, Assassi S et al. Design of an open-label extension trial of nerandomilast (BI 1015550) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis (FIBRONEER-ON). BMC Pulm Med 2025; 26(1): 10. https://doi.org/10.1186/s12890-025-03973-7.

19. Boehringer Ingelheim. Ofev Weichkapseln [online]. 05.2025 [Zugriff: 09.10.2026]. URL: https://www.fachinfo.de.

20. Raghu G, Ghazipura M, Fleming TR et al. Meaningful Endpoints for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Clinical Trials: Emphasis on 'Feels, Functions, Survives'. Report of a Collaborative Discussion in a Symposium with Direct Engagement from Representatives of Patients, Investigators, the National Institutes of Health, a Patient Advocacy Organization, and a Regulatory Agency. Am J Respir Crit Care Med 2024; 209(6): 647-669. https://doi.org/10.1164/rccm.202312-2213SO.

21. Breuls S, Somogyi V, Schenk S et al. The COCOS-IPF core outcome set for idiopathic pulmonary fibrosis/progressive pulmonary fibrosis care: a mixed-method multi-perspective approach. ERJ Open Research 2026; 12(2): 00872-02025. https://doi.org/10.1183/23120541.00872-2025.

22. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Ofev); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 30.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/578/#dossier.

23. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194(3): 265-275. https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0801CI.

24. Swigris JJ, Andrae DA, Churney T et al. Development and Initial Validation Analyses of the Living with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Questionnaire. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202(12): 1689-1697. https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0415OC.

25. Swigris J, Cutts K, Male N et al. The Living with Pulmonary Fibrosis questionnaire in progressive fibrosing interstitial lung disease. ERJ Open Res 2021; 7(2). https://doi.org/10.1183/23120541.00145-2020.

26. Boehringer Ingelheim Pharma. Psychometric Analysis Report - Psychometric validation of the Living with Pulmonary Fibrosis Questionnaire (L-PF) in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease(s) (PF-ILD). A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of 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) - Protocol 1199.247 (INBUILD). AND A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs) - Protocol No. 1305-0023 (FIBRONEER-ILD). 2025.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

28. 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. https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Nerandomilast

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch](nerandomilast OR BI-1015550)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
nerandomilast* OR BI-1015550 OR (BI 1015550) OR BI1015550

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
nerandomilast, BI-1015550, BI1015550 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse des kombinierten Endpunkts akute Exazerbation oder Tod

Tabelle 18: Ergebnisse (akute Exazerbation oder Tod, ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nerandomilast N	Nerandomilast Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Placebo N	Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Nerandomilast vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert[b]
FIBRONEER-ILD					
Morbidität					
akute Exazerbation[c] oder Tod[d]	170	n. e. [k. A.] 28 (16,5)	169	n. e. [k. A.] 42 (24,9)	0,60 [0,37; 0,96]; 0,035
Tod jeglicher Ursache	170	– 11 (6,5[e])	169	– 18 (10,7[e])	–
akute Exazerbation[c]	170	– 17 (10,0[e])	169	– 24 (14,2[e])	–

a. Im Dossier des pU liegen keine Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis vor. Die Angaben wurden daher näherungsweise den Kaplan-Meier-Kurven entnommen.
b. aus Cox-Regressionsmodell mit den kategorialen Variablen Behandlung und HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster / andere fibrotische Muster) sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes)
c. Akute Exazerbationen waren definiert als akute, klinisch bedeutsame respiratorische Verschlechterung, die durch den Nachweis einer neuen, weit verbreiteten alveolären Auffälligkeit gekennzeichnet ist und die folgenden Kriterien erfüllt: Akute Verschlechterung oder Entwicklung einer Dyspnoe, typischerweise von weniger als einem Monat Dauer und nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung erklärbar. In die Auswertung gehen sowohl vermutete als auch bestätigte Exazerbationen ein, d. h. alle Ereignisse, die prüfärztlich bzw. klinisch als akute Exazerbation eingestuft wurden, unabhängig davon, ob der Nachweis einer im CT neu aufgetretenen bilateralen Milchglastrübung und / oder Konsolidierung überlagert von einem Hintergrundmuster, das mit einer fibrosierenden ILD vereinbar ist, vorliegt. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1. Es erfolgte keine zentrale Adjudizierung der akuten Exazerbationen.
d. Auswertung einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation
e. eigene Berechnung

CT: Computertomografie; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; HR: Hazard Ratio; HRCT: hochauflösende Computertomografie; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; n. e.: nicht erreicht; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; L-PF: Living with pulmonary Fibrosis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UIP: Usual interstitial Pneumonia

I Anhang C Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur forcierten Vitalkapazität (FVC)

Tabelle 19: Ergebnisse (FVC, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nerandomilast			Placebo			Nerandomilast vs. Placebo
	N[a]	Werte zu Studienbeginn MW (SE)	Adjustierte mittlere Änderung MW (SE)[b]	N[a]	Werte zu Studienbeginn MW (SE)	Adjustierte mittlere Änderung MW (SE)[b]	MWD [95 %-KI]; p-Wert[b]
FIBRONEER-ILD							
Morbidität							
Veränderung der FVC [ml]							
zu Woche 52	169	2420 (56)	−98 (22)	166	2472 (61)	−181 (22)	83 [21; 145]; 0,009
zu Woche 64	169	2420 (56)	−132 (23)	166	2472 (61)	−222 (23)	90 [27; 153]; 0,006

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. Aus MMRM mit einem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite, einem Interaktionsterm zwischen HRCT-Muster (UIP oder UIP-ähnliches fibrotisches Muster / andere fibrotische Muster) und Visite sowie einem Interaktionsterm zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte.

FVC: forcierte Vitalkapazität; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler

I Anhang D Ergänzende Darstellung der eingehenden Ereignisse für den Endpunkt Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUEs)

Tabelle 20: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUEs): Eingehende Ereignisse (PTs) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (AF-Teilpopulation)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N = 171[b]**	**Placebo + Nintedanib** **N = 170[b]**
FIBRONEER-ILD (AF-Teilpopulation)		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (3)[c]	0 (0)[c]
Basal cell carcinoma	1 (< 1)	0 (0)
Keratoacanthoma	1 (< 1)	0 (0)
Small cell lung cancer	1 (< 1)	0 (0)
Small intestine carcinoma	1 (< 1)	0 (0)
Squamous cell carcinoma	1 (< 1)	0 (0)

a. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen
b. Die Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten gemäß Studienbericht beinhaltet auch 1 vs. 1 Patientinnen und Patienten, die eine AF-Therapie mit Pirfenidon und nicht mit Nintedanib erhalten haben.
c. Die in Modul 4 A und Modul 5 vorgelegten Ergebnisse zu den Nebenwirkungen weichen voneinander ab. Zur Erläuterung und Einordnung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. Zur Nutzenbewertung herangezogen wurden die Ergebnisse aus Modul 4 A mit 11 (6,5 %) vs. 2 (1,2 %) Ereignissen (siehe Tabelle 14). Für diese Ereignisse liegen jedoch keine Angaben zu den eingehenden PTs vor.

AF: antifibrotisch; 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

Tabelle 21: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, SUEs): Eingehende Ereignisse (PTs) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (Non-AF-Teilpopulation)

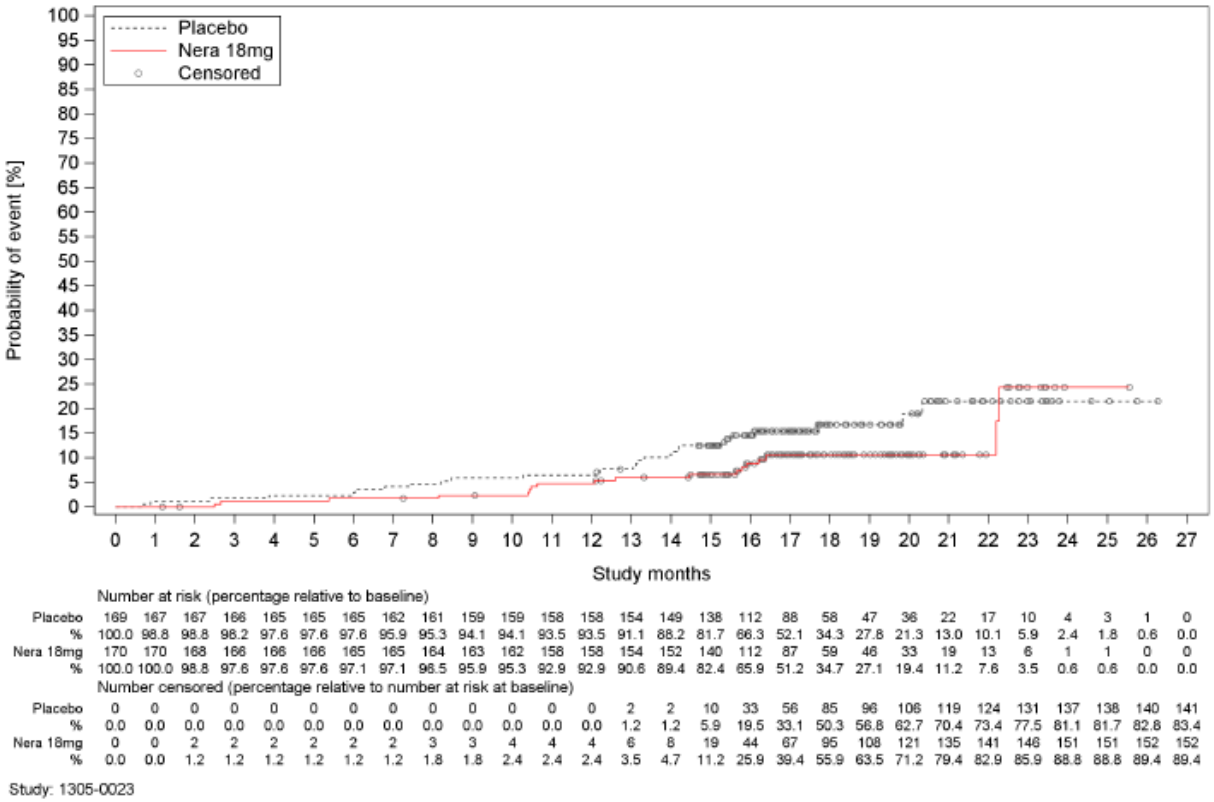
Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N = 220**	**Placebo + Nintedanib** **N = 222**
FIBRONEER-ILD (Non-AF-Teilpopulation)		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	8 (4)[b]	6 (3)[b]
Squamous cell carcinoma of skin	3 (1)	0 (0)
Basal cell carcinoma	1 (< 1)	1 (< 1)
Lung neoplasm malignant	1 (< 1)	0 (0)
Bowen's disease	0 (0)	1 (< 1)
Brain neoplasm malignant	0 (0)	1 (< 1)
Colon cancer	0 (0)	1 (< 1)
Colorectal cancer	1 (< 1)	0 (0)
Neuroma	0 (0)	1 (< 1)
Non−small cell lung cancer	1 (< 1)	0 (0)
Papillary thyroid cancer	0 (0)	1 (< 1)
Small cell lung cancer	1 (< 1)	0 (0)
Squamous cell carcinoma of lung	0 (0)	1 (< 1)
Squamous cell carcinoma of the cervix	1 (< 1)	0 (0)

a. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen
b. Die in Modul 4 A und Modul 5 vorgelegten Ergebnisse zu den Nebenwirkungen weichen voneinander ab. Zur Erläuterung und Einordnung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

AF-antifibrotisch; 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

I Anhang E Kaplan-Meier-Kurven, Kumulative-Inzidenz-Kurven und Verlaufskurven

I Anhang E.1 Mortalität



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	169	167	167	166	165	165	165	162	161	159	159	158	158	154	149	138	112	88	58	47	36	22	17	10	4	3	1	0
%	100.0	98.8	98.8	98.2	97.6	97.6	97.6	95.9	95.3	94.1	94.1	93.5	93.5	91.1	88.2	81.7	66.3	52.1	34.3	27.8	21.3	13.0	10.1	5.9	2.4	1.8	0.6	0.0
Nera 18mg	170	170	168	166	166	166	165	165	164	163	162	158	158	154	152	140	112	87	59	46	33	19	13	6	1	1	0	0
%	100.0	100.0	98.8	97.6	97.6	97.6	97.1	97.1	96.5	95.9	95.3	92.9	92.9	90.6	89.4	82.4	65.9	51.2	34.7	27.1	19.4	11.2	7.6	3.5	0.6	0.6	0.0	0.0

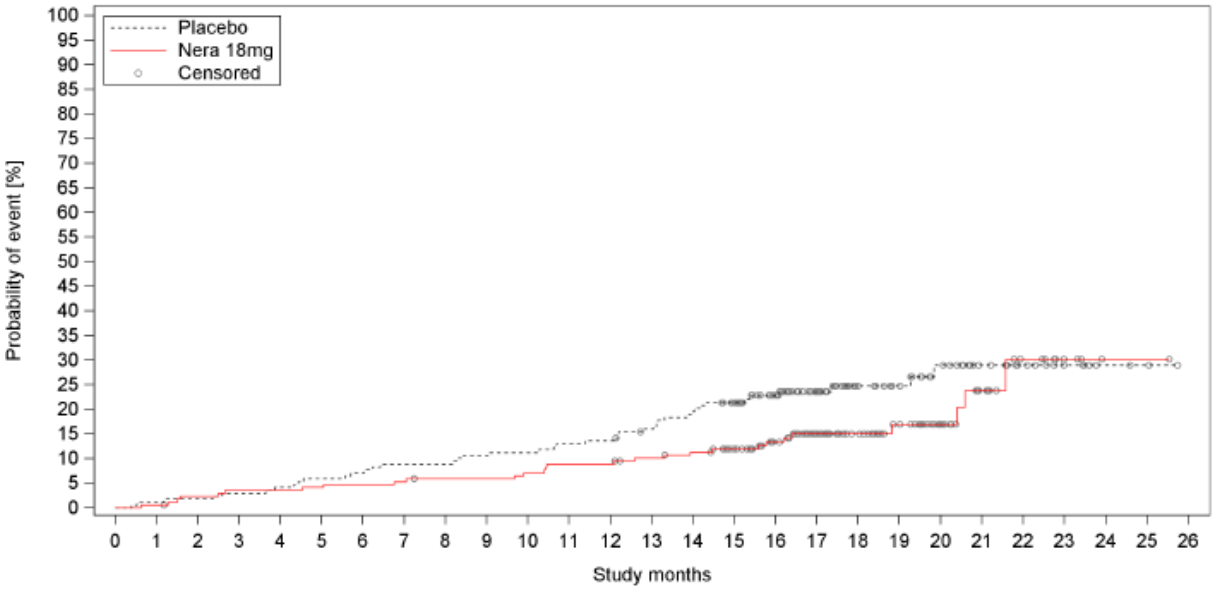
Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	10	33	56	85	96	108	119	124	131	137	138	140	141
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	1.2	5.9	19.5	33.1	50.3	56.8	62.7	70.4	73.4	77.5	81.1	81.7	82.8	83.4
Nera 18mg	0	0	2	2	2	2	2	2	3	3	4	4	4	6	8	19	44	67	95	108	121	135	141	146	151	151	152	152
%	0.0	0.0	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.8	1.8	2.4	2.4	2.4	3.5	4.7	11.2	25.9	39.4	55.9	63.5	71.2	79.4	82.9	85.9	88.8	88.8	89.4	89.4

Study: 1305-0023

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität (einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation

I Anhang E.2 Morbidität



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	169	167	166	164	162	159	157	154	154	151	150	147	146	140	134	123	99	77	51	42	30	18	13	7	3	2	0
%	100.0	98.8	98.2	97.0	95.9	94.1	92.9	91.1	91.1	89.3	88.8	87.0	86.4	82.8	79.3	72.8	58.6	45.6	30.2	24.9	17.8	10.7	7.7	4.1	1.8	1.2	0.0
Nera 18mg	170	169	165	163	163	162	161	160	158	158	156	153	153	149	145	134	107	84	57	43	31	16	9	4	1	1	0
%	100.0	99.4	97.1	95.9	95.9	95.3	94.7	94.1	92.9	92.9	91.8	90.0	90.0	87.6	85.3	78.8	62.9	49.4	33.5	25.3	18.2	9.4	5.3	2.4	0.6	0.6	0.0

Number censored (percentage relative to number at risk at baseline)

Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	10	32	53	78	87	97	109	114	120	124	125	127
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	1.2	5.9	18.9	31.4	46.2	51.5	57.4	64.5	67.5	71.0	73.4	74.0	75.1
Nera 18mg	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	4	6	16	41	62	89	102	114	127	133	138	141	141	142
%	0.0	0.0	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	2.4	3.5	9.4	24.1	36.5	52.4	60.0	67.1	74.7	78.2	81.2	82.9	82.9	83.5

Study: 1305-0023

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Exazerbation oder Tod jeglicher Ursache (einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation

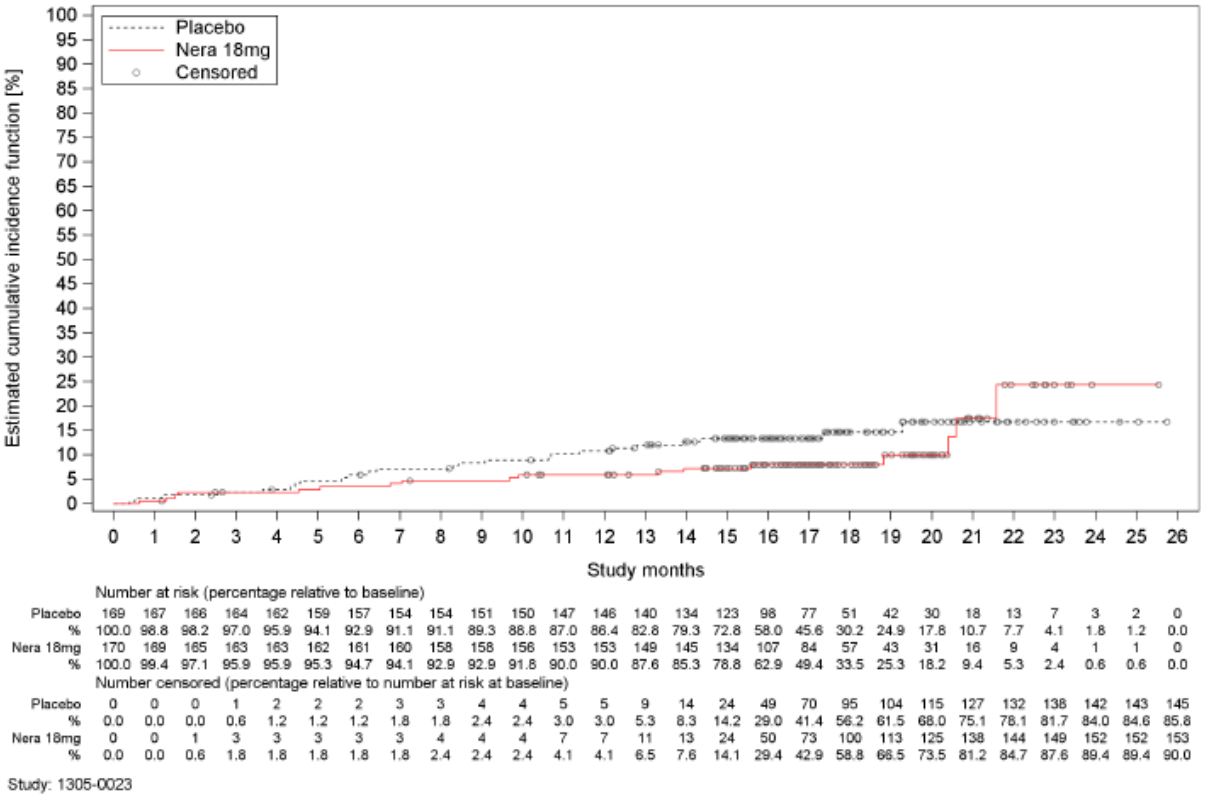


Abbildung 4: Kumulative-Inzidenz-Kurven zur Teilkomponente akute Exazerbation des kombinierten Endpunkts akute Exazerbation oder Tod jeglicher Ursache; einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation

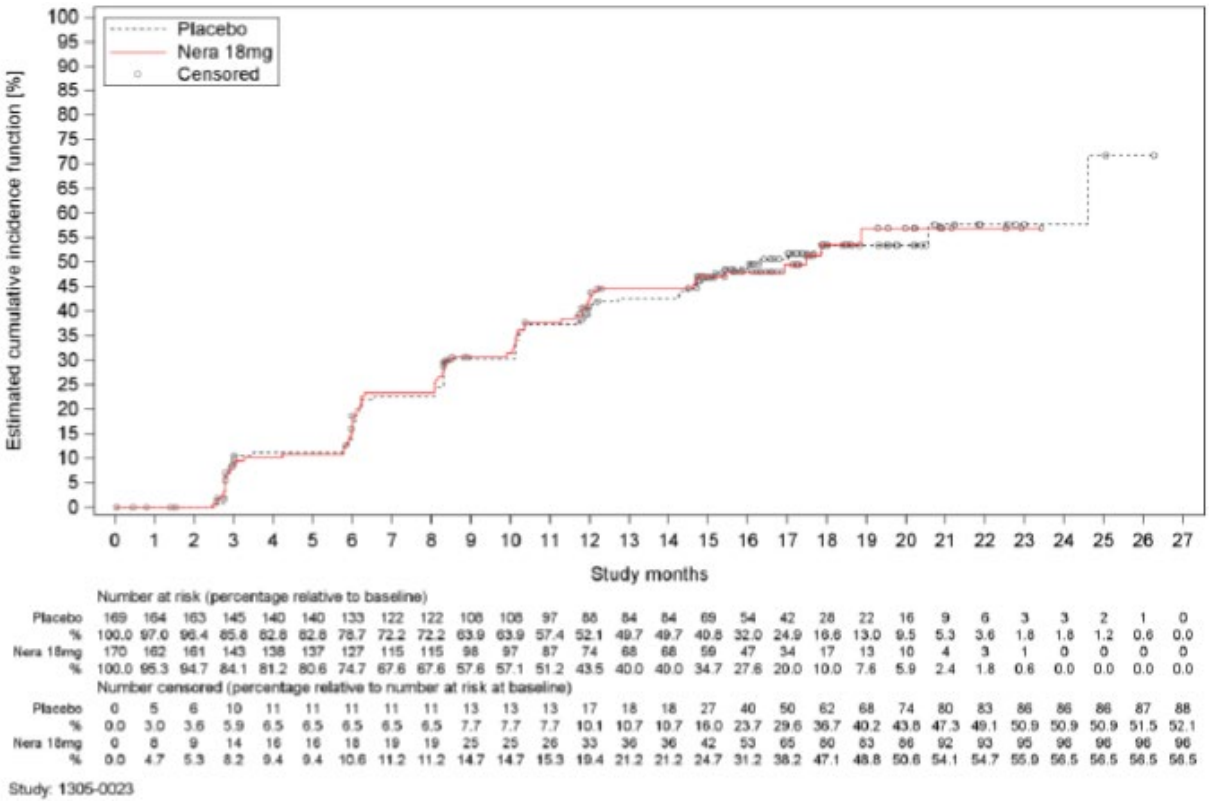


Abbildung 5: Kumulative-Inzidenz-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (L-PF-Symptomscore; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation

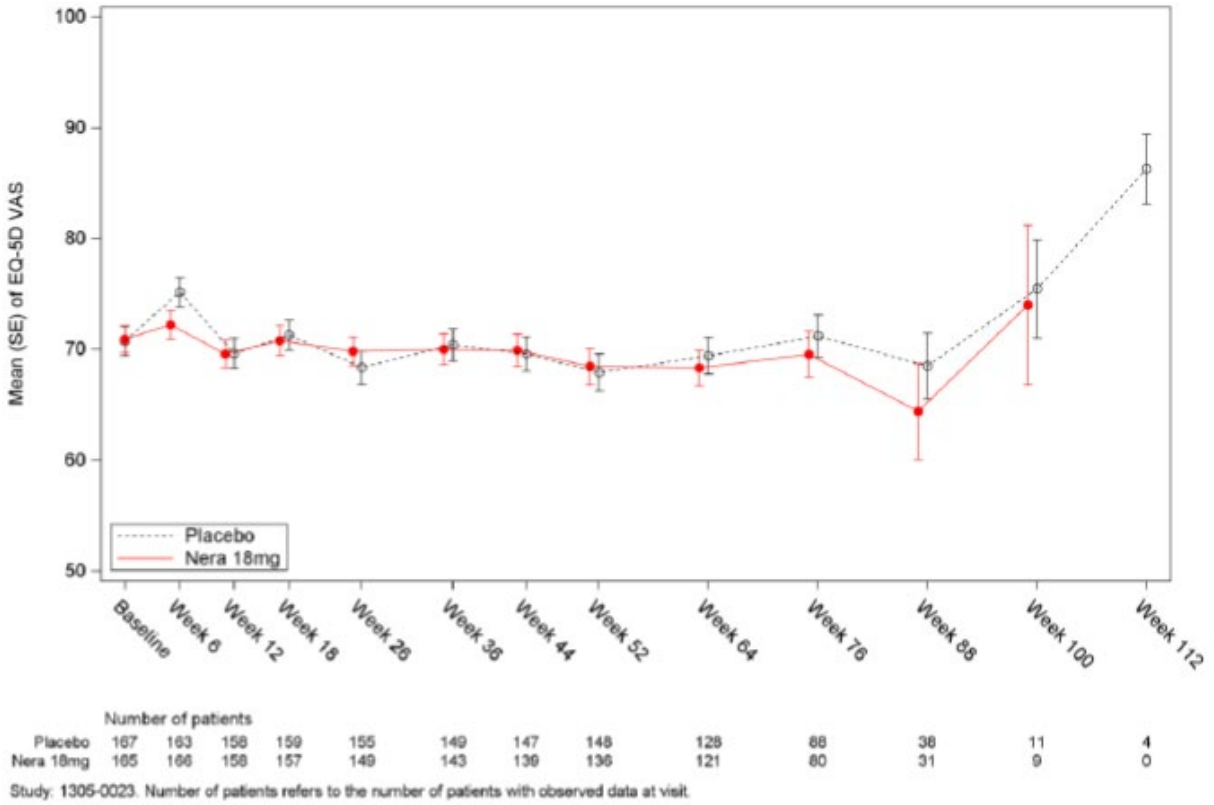


Abbildung 6: Verlaufskurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation

I Anhang E.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

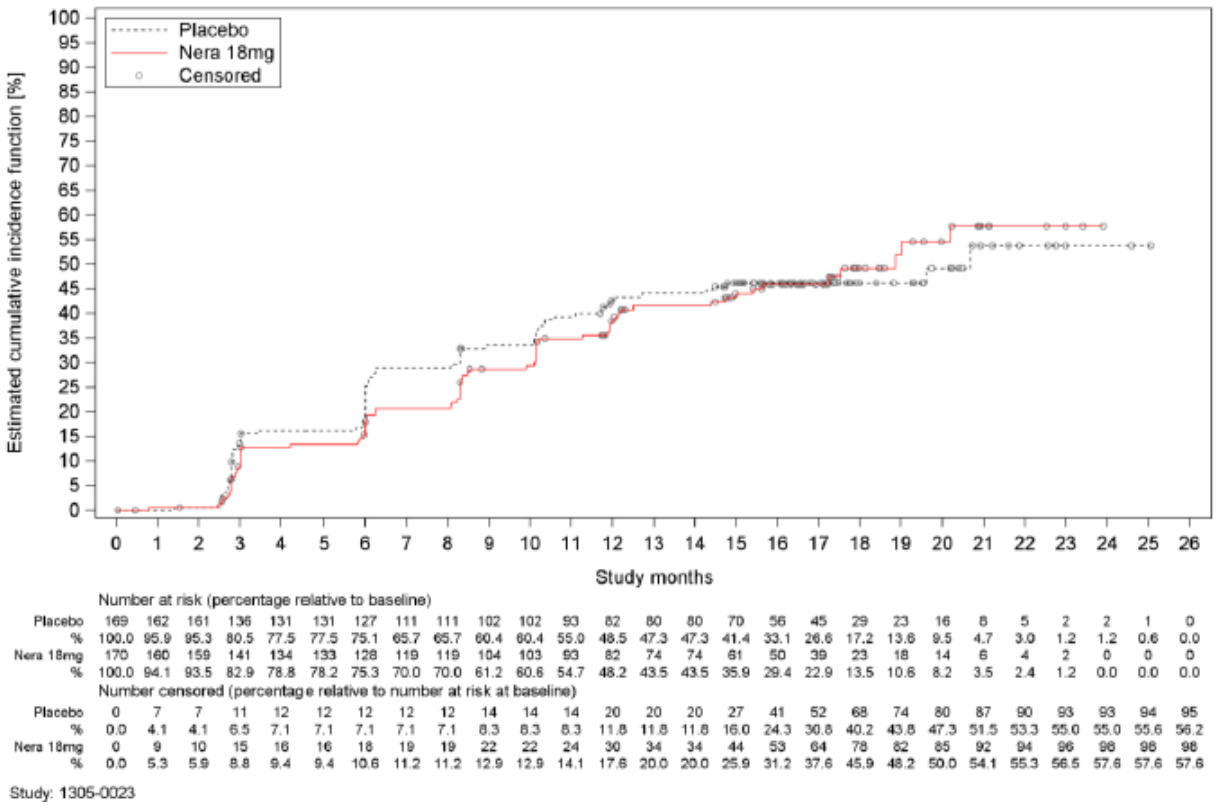


Abbildung 7: Kumulative-Inzidenz-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-ILD, 2. Datenschnitt (14.04.2025), AF-Teilpopulation

I Anhang F Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und 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 22: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)[b]**	
SOC[c] **PT[c]**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N = 170**	**Placebo + Nintedanib** **N = 169**
FIBRONEER-ILD		
Gesamtrate UEs[d]	162 (95,3)	163 (96,4)
Herzerkrankungen	28 (16,5)	15 (8,9)
Gefäßerkrankungen	21 (12,4)	9 (5,3)
Augenerkrankungen	12 (7,1)	2 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	108 (63,5)	103 (60,9)
Obstipation	11 (6,5)	11 (6,5)
Diarrhö	86 (50,6)	64 (37,9)
Uebelkeit	30 (17,6)	21 (12,4)
Erbrechen	18 (10,6)	21 (12,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (5,9)	9 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	69 (40,6)	71 (42,0)
Zustand verschlimmert	24 (14,1)	31 (18,3)
Ermuedung	15 (8,8)	16 (9,5)

Tabelle 22: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)[b]**	
SOC[c] **PT[c]**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N = 170**	**Placebo + Nintedanib** **N = 169**
Leber- und Gallenerkrankungen	9 (5,3)	11 (6,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	121 (71,2)	124 (73,4)
Bronchitis	11 (6,5)	14 (8,3)
COVID−19	24 (14,1)	33 (19,5)
Grippe	14 (8,2)	16 (9,5)
Infektion der unteren Atemwege	10 (5,9)	6 (3,6)
Nasopharyngitis	23 (13,5)	26 (15,4)
Pneumonie	21 (12,4)	14 (8,3)
Atemwegsinfektion	14 (8,2)	10 (5,9)
Infektion der oberen Atemwege	19 (11,2)	20 (11,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (12,4)	27 (16,0)
Untersuchungen	52 (30,6)	43 (25,4)
Gewicht erniedrigt	25 (14,7)	18 (10,7)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	33 (19,4)	31 (18,3)
Appetit vermindert	22 (12,9)	16 (9,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	43 (25,3)	44 (26,0)
Arthralgie	15 (8,8)	7 (4,1)
Rueckenschmerzen	10 (5,9)	5 (3,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (7,1)	5 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (21,8)	25 (14,8)
Kopfschmerzen	14 (8,2)	9 (5,3)
Psychiatrische Erkrankungen	45 (26,5)	42 (24,9)
Angst	23 (13,5)	19 (11,2)
Depression	23 (13,5)	24 (14,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (8,8)	13 (7,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75 (44,1)	82 (48,5)
Husten	25 (14,7)	28 (16,6)
Dyspnoe	20 (11,8)	28 (16,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	27 (15,9)	35 (20,7)
Gefaesserkrankungen	21 (12,4)	9 (5,3)
Hypertonie	11 (6,5)	4 (2,4)

Tabelle 22: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)[b]**	
SOC[c] **PT[c]**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N = 170**	**Placebo + Nintedanib** **N = 169**
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 4. c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen d. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse COVID−19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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		

Tabelle 23: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)[b]**	
SOC[c] **PT[c]**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N = 170**	**Placebo + Nintedanib** **N = 169**
FIBRONEER-ILD		
Gesamtrate SUEs[d]	86 (50,6)	82 (48,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (6,5)	2 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (12,4)	31 (18,3)
Zustand verschlimmert	14 (8,2)	26 (15,4)
Herzerkrankungen	11 (6,5)	11 (6,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	32 (18,8)	26 (15,4)
Pneumonie	12 (7,1)	9 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28 (16,5)	35 (20,7)
Pneumothorax	3 (1,8)	9 (5,3)
Pulmonale Hypertonie	9 (5,3)	9 (5,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 4 c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen d. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse 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		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)[b]**	
SOC[c] **PT[c]**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N = 170**	**Placebo + Nintedanib** **N = 169**
FIBRONEER-ILD		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)[d]	81 (47,6)	71 (42,0)
Herzerkrankungen	12 (7,1)	10 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (12,4)	30 (17,8)
Zustand verschlimmert	14 (8,2)	25 (14,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	33 (19,4)	24 (14,2)
Pneumonie	12 (7,1)	10 (5,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (10,6)	25 (14,8)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.
b. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 4
c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
d. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N = 170**	**Placebo + Nintedanib** **N = 169**
FIBRONEER-ILD		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs[b]	26 (15,3)	22 (13,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (3,5)	11 (6,5)
Zustand verschlimmert	6 (3,5)	9 (5,3)
Progression einer Erkrankung	0 (0)	1 (0,6)
Ermüdung	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (4,1)	3 (1,8)
Diarrhö	7 (4,1)	2 (1,2)
Übelkeit	2 (1,2)	0 (0)
Analblutung	1 (0,6)	0 (0)
Häufige Darmentleerungen	0 (0)	1 (0,6)
Untersuchungen	5 (2,9)	1 (0,6)
Gewicht erniedrigt	2 (1,2)	1 (0,6)
Atypische Mykobakterien-Test positiv	1 (0,6)	0 (0)
Falsch positiver Tuberkulosetest	1 (0,6)	0 (0)
Blutkörperchensenkung erhöht	1 (0,6)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (2,4)	1 (0,6)
Keratoakanthom	1 (0,6)	0 (0)
Lokalisiertes Melanom	0 (0)	1 (0,6)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (0,6)	0 (0)
Karzinom des Dünndarms	1 (0,6)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,6)	4 (2,4)
Dyspnoe	0 (0)	2 (1,2)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0)	2 (1,2)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,6)	0 (0)
Hypoxie	0 (0)	1 (0,6)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	1 (0,6)
Pneumothorax	0 (0)	1 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,8)	1 (0,6)
Bakteriämie	0 (0)	1 (0,6)
Bakterielle Infektion	1 (0,6)	0 (0)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,6)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,6)	0 (0)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + Nintedanib vs. Placebo + Nintedanib

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Nerandomilast + Nintedanib** **N = 170**	**Placebo + Nintedanib** **N = 169**
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,2)	1 (0,6)
Kopfschmerzen	2 (1,2)	0 (0)
Schwindelgefühl	0 (0)	1 (0,6)
Herzerkrankungen	2 (1,2)	0 (0)
Palpitationen	1 (0,6)	0 (0)
Ventrikuläre Extrasystolen	1 (0,6)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (0,6)
Komplikationen nach einem Eingriff	0 (0)	1 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (0,6)
Osteolyse	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0)	1 (0,6)
Ejakulation ausbleibend	0 (0)	1 (0,6)
Erektionsstörung	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (0,6)
Makulöser Ausschlag	0 (0)	1 (0,6)
Gefäßerkrankungen	1 (0,6)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,6)	0 (0)

a. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
b. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse

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

I Anhang G 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.

„Jascayd® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PPF.

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die in der Behandlung von PPF erfahren sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 18 mg zweimal täglich in einem ungefähren Abstand von 12 Stunden. Die Tabletten sind unzerteilt mit Wasser zu schlucken und können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken der ganzen Tablette haben, kann die Tablette in einem Glas mit etwa 100 ml stillem Trinkwasser bei Raumtemperatur aufgelöst werden – es sind die weiteren Angaben der Fachinformation zu berücksichtigen.

Abhängig von der individuellen Verträglichkeit des Patienten hinsichtlich der Nebenwirkungen Diarrhö oder Gewichtsverlust und abhängig vom erwarteten Nutzen der Behandlung mit Nerandomilast, kann die Dosis auf 9 mg zweimal täglich reduziert werden (außer bei Patienten, die gleichzeitig Pirfenidon oder starke oder mäßige Induktoren von Cytochrom P450 (CYP)-3A anwenden). Sobald die Nebenwirkung abgeklungen ist oder ausreichend unter Kontrolle gebracht wurde, kann die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 18 mg fortgesetzt werden.

Patientinnen und Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wird eine Dosis versäumt, ist die nächste Dosis zum nächsten planmäßigen Zeitpunkt einzunehmen. Der Patient darf keine zusätzliche Dosis einnehmen. Die empfohlene maximale Dosis von 18 mg zweimal täglich darf nicht überschritten werden. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine angemessene symptomatische Behandlung einzuleiten.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren muss die Dosis auf 9 mg zweimal täglich reduziert werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren beträgt die empfohlene Dosis 18 mg zweimal täglich und darf nicht auf 9 mg reduziert werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit Pirfenidon reduzierte die Exposition gegenüber Nerandomilast um ca. 50 %. Bei Patienten, die Pirfenidon anwenden, beträgt die empfohlene Dosis 18 mg zweimal täglich; sie darf nicht auf 9 mg reduziert werden.

Die Behandlung von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <15 ml/min) oder mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen. Auch die Anwendung von Jascayd® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Schwangere Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter müssen über das mögliche Risiko einer Fehlgeburt aufgeklärt werden.

In klinischen Studien wurden Diarrhö, Übelkeit und verminderter Appetit häufig als Nebenwirkungen berichtet, insbesondere bei Patienten, die Nerandomilast in Kombination mit Nintedanib oder Pirfenidon erhielten. Bei den meisten Patienten waren diese Nebenwirkungen von leichter bis mäßiger Ausprägung. Die Patienten sollten überwacht und Nebenwirkungen gegebenenfalls mit geeigneten symptomatischen Maßnahmen behandelt werden. Eine Reduzierung der Hintergrundtherapie mit Nintedanib oder Pirfenidon sollte gemäß den Empfehlungen in den jeweiligen Fachinformationen erfolgen. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die geschwächt sind, bereits gastrointestinale Symptome aufweisen oder zuvor unter Nintedanib oder Pirfenidon signifikante gastrointestinale Nebenwirkungen erlitten haben. Wenn Patienten mit schwerer oder anhaltender Diarrhö, Übelkeit oder vermindertem Appetit nicht auf eine symptomatische Behandlung, eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung ansprechen, sollte die Behandlung mit Nerandomilast abgebrochen werden.

Die Behandlung mit Nerandomilast wurde mit einem dosisabhängigen Gewichtsverlust in Verbindung gebracht, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Nintedanib. Das Körpergewicht sollte während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Wenn ein unerklärlicher Gewichtsverlust fortschreitet oder klinisch bedenklich wird, sollte die Behandlung neu bewertet und eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Nerandomilast sollte bei Patienten, die untergewichtig sind oder an Erkrankungen leiden, bei denen ein weiterer Gewichtsverlust medizinisch unerwünscht sein könnte, mit Vorsicht angewendet werden.

Psychiatrische Erkrankungen können bei Patienten mit IPF und PPF häufig als Komorbidität auftreten. In klinischen Studien mit Nerandomilast wurden über alle Behandlungsgruppen hinweg psychiatrische Ereignisse, darunter auch sehr seltene Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, berichtet. Es wird eine routinemäßige Überwachung auf psychiatrische Erkrankungen empfohlen.

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

Seite

II Tabellenverzeichnis II.3
II Abbildungsverzeichnis II.4
II Abkürzungsverzeichnis II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU II.16
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen II.19
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten II.19
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung II.20
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) .II.21
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch II.21
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie II.21
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen II.21
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung II.22
II 2.5 Versorgungsanteile II.23
II 3 Literatur II.24
II Anhang A Diagnosen sowie ambulante und stationäre Leistungen aus Schritt A1 der Routinedatenanalyse von Nasser et al. II.26
II Anhang B Diagnosen von Patientinnen und Patienten mit bestimmter Grunderkrankung II.30
II Anhang C ATC-Codes und OPS der herangezogenen Wirkstoffe für das Kriterium einer Progression II.32
II Anhang D Codes für respiratorisch bedingte Hospitalisierung, palliative Versorgung und CT-Untersuchungen in Schritt B1d und B2d II.36

II Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.20
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr II.22
Tabelle 3: Herangezogene Codes von Nasser et al. II.26
Tabelle 4: ICD-10-GM-Diagnosen von Patientinnen und Patienten mit bestimmter Grunderkrankung II.30
Tabelle 5: ATC-Codes und OPS der herangezogenen Wirkstoffe für das Kriterium einer Progression II.32
Tabelle 6: Codes für respiratorisch bedingte Hospitalisierung, palliative Versorgung und CT-Untersuchungen II.36

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Klasse	Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klasse
CT	Computertomografie
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRCT	High-Resolution computed Tomography (hochauflösende Computertomografie)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IIP	idiopathische interstitielle Pneumonie
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IPF	idiopathische Lungenfibrose
PF-ILD	progrediente fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung
PPF	progrediente pulmonale Fibrose
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SSc-ILD	Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose)
SNDS	Système National des Données de Santé (französische nationale Gesundheitsdatenbank)

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die progrediente pulmonale Fibrose (PPF) stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) nachvollziehbar und plausibel dar.

Nerandomilast wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PPF [1].

Da die Fachinformation von Nerandomilast Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) in einem separaten Anwendungsgebiet erfasst [1], sind diese von der vorliegenden Zielpopulation ausgeschlossen.

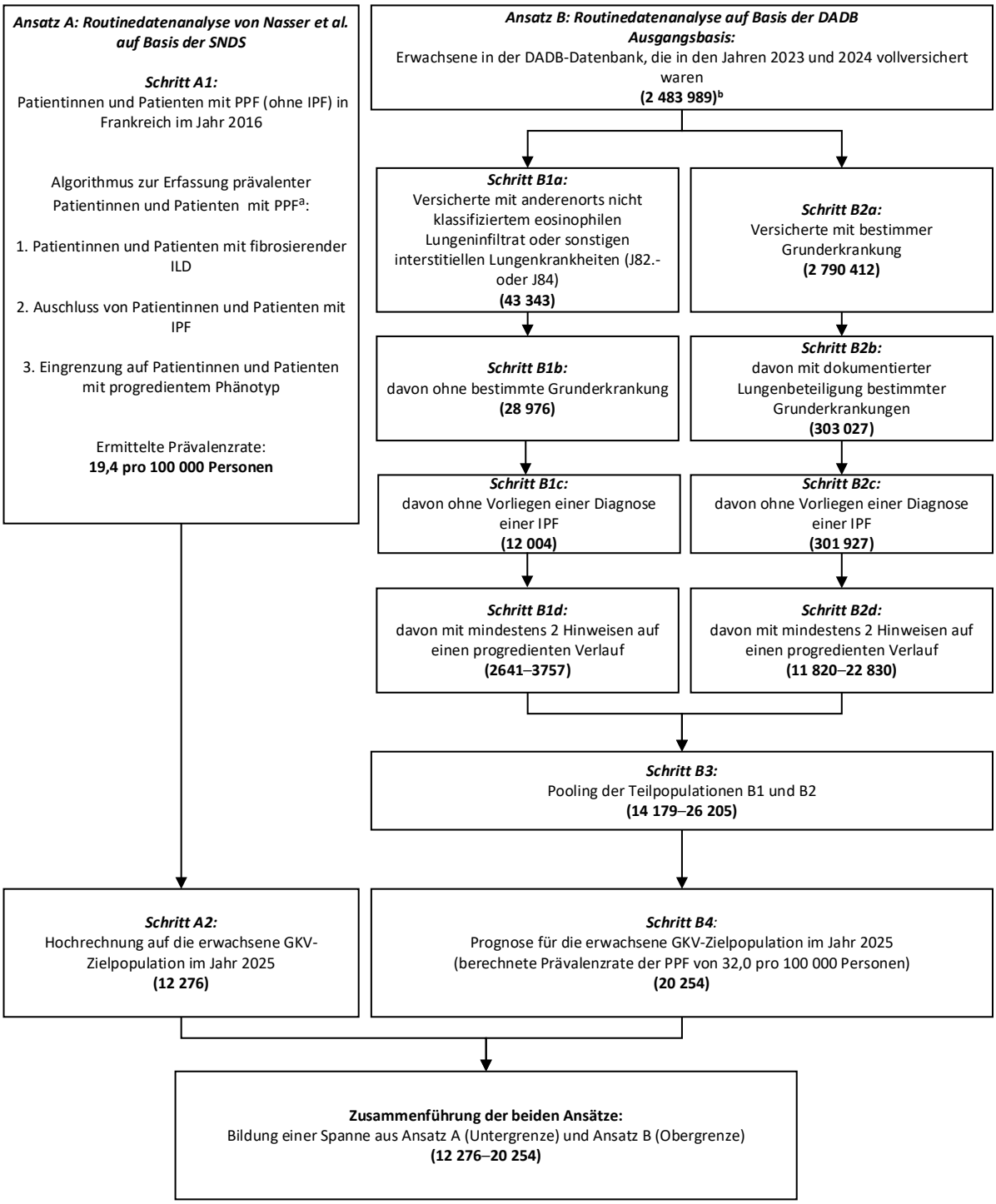
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein sehr hoher therapeutischer Bedarf bei Erwachsenen mit PPF, für deren Behandlung derzeit nur 1 zielgerichtete antifibrotische Therapie zugelassen ist. Es bestehe daher ein hoher Bedarf an weiteren gut untersuchten Therapiealternativen, die das Fortschreiten der PPF verhindern oder verlangsamen können und die Sterblichkeit senken.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 2 Ansätze (im Folgenden als Ansatz A und B bezeichnet), die er am Ende zu einer Spanne zusammenführt. Ansatz A stellt eine Herleitung auf Basis einer Routinedatenanalyse der französischen nationalen Gesundheitsdatenbank (SNDS) von Nasser et al. [2] dar, Ansatz B basiert auf einer vom pU beauftragten Routinedaten-analyse auf Basis der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH [3]. Beide Ansätze werden in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt und anschließend beschrieben.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
a. detaillierte Aufgreif- und Ausschlusskriterien finden sich in der weiteren Beschreibung sowie in II Anhang A
b. Patientenzahlen in den Folgeschritten werden hochgerechnet auf die Erwachsenen in der GKV angegeben
DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; IPF: idiopathische Lungenfibrose; PPF: progrediente pulmonale Fibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SNDS: französische nationale Gesundheitsdatenbank

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Vorbemerkung

Die Ansätze A und B basieren beide auf Routinedatenanalysen [2,3]. Für PPF existiert kein spezifischer Diagnosecode gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) bzw. gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM). Vor diesem Hintergrund zieht der pU Routinedatenanalysen über verschiedene Populationen heran.

Ansatz A: Analyse auf Basis der französischen nationalen Gesundheitsdatenbank SNDS

Zur Bestimmung der Prävalenz der PPF zieht der pU zunächst eine Routinedatenanalyse aus Frankreich von Nasser et al. [2] heran.

Schritt A1: Prävalenz der PPF (ohne IPF)

Die Analyse von Nasser et al. [2] basiert auf Abrechnungsdaten der französischen nationalen Gesundheitsdatenbank SNDS, welche laut Publikation unter anderem Angaben zur ambulanten Versorgung, Hospitalisierung, Sterblichkeit sowie Diagnosen gemäß ICD-10 von 98,8 % der französischen Bevölkerung – d. h. mehr als 66 Millionen Personen – enthält. Die Analyse bezieht sich auf die Jahre 2010 bis 2017. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 20 Jahren. Um prävalente Patientinnen und Patienten mit progredienter fibrosierender interstitieller Lungenerkrankung (PF-ILD)[1] exklusive jener mit IPF zu bestimmen, wurde eine Selektion anhand der folgenden 3 Teilschritte vorgenommen. Die dahinterstehenden detaillierten Angaben zu den Codes der einzelnen Kriterien finden sich in II Anhang A.

Zunächst wurden Versicherte mit fibrosierender interstitieller Lungenerkrankung (ILD) anhand der folgenden Aufgreifkriterien erfasst:

- mindestens 1 Dokumentation eines ICD-10-Codes einer Grunderkrankung, die mit ILD assoziiert ist, und mindestens 1 Dokumentation eines ICD-10-Codes für eine Lungenfibrose oder
- mindestens 2 Dokumentationen eines ICD-10-Codes für Lungenfibrose

In einem nächsten Schritt wurden Versicherte mit IPF anhand der folgenden Kriterien erfasst und ausgeschlossen:

[1] Gemäß GBA ist der Terminus „PPF – progrediente pulmonale Fibrose“ synonym zu verstehen mit dem bisherigen Begriff „PF-ILD – chronisch progrediente Lungenfibrose“.

- mindestens 1 dokumentierte Hospitalisierung mit IPF (operationalisiert über ICD-10-Code J84.1- [Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose]), ein Alter von ≥ 50 Jahren und keine dokumentierte Differentialdiagnose innerhalb von 12 Monaten zum Ausschluss und / oder
- Abrechnung einer antifibrotischen Behandlung

In einem letzten Schritt fand eine Eingrenzung auf Versicherte mit progredientem Phänotyp anhand der folgenden Kriterien statt:

- mindestens 3 dokumentierte Besuche bei einem Lungenfacharzt bzw. einer Lungenfachärztin und mindestens 3 Lungenfunktionstests innerhalb von 12 Monaten und
- Abrechnung einer Glukokortikoid- oder immunsupprimierenden Therapie + bzw. oder[2]
- Abrechnung von Maßnahmen der palliativen Versorgung oder mindestens 3 hochauflösende Computertomografie-Aufnahmen (HRCT) der Lunge oder Computertomografie(CT)-Aufnahmen der Brust oder mindestens 1 Abrechnung von Sauerstofftherapie oder eines Krankenhausaufenthaltes auf einer Intensivstation aufgrund einer Atemwegserkrankung nach einer Notfallversorgung oder einer Lungentransplantation.

Zusätzlich zur Erfüllung der oben definierten Aufgreifkriterien bzw. Ausschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten eine kontinuierliche Datenbankzugehörigkeit von mindestens 2 Jahren im Prä-Index-Zeitraum aufweisen, um zwischen neu auftretenden und prävalenten Fällen unterscheiden zu können. Das Indexdatum wurde dabei als das erste Datum definiert, an dem eine Patientin oder ein Patient die Kriterien für einen progredienten Phänotyp erfüllte. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Progression vor 2010 wurde der 1. Januar 2010 als Indexdatum angenommen. Zudem wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die dem allgemeinen Erstattungssystem angeschlossen waren [2].

Diese oben genannten Kriterien basieren laut Nasser et al. [2] auf einer Publikation von Olson et al. [4] aus dem Jahr 2020 und wurden mit Hilfe klinischer Expertinnen und / oder Experten modifiziert.

Durch das beschriebene Vorgehen wurden in der Analyse insgesamt 14 413 Patientinnen und Patienten mit PF-ILD identifiziert. Die jährliche Prävalenzrate wurde für jedes Jahr als Anteil aller Patientinnen und Patienten, bei denen im betreffenden Jahr ein Indikator für Progression (Teilschritt 3) vorlag, an der Gesamtzahl aller in die Studie aufgenommenen Personen im Alter von ≥ 20 Jahren berechnet. Die berechneten jährlichen Prävalenzraten zeigen eine steigende

[2] Die Angaben in der Publikation [2] unterscheiden sich.

Tendenz und variieren von 6,6 pro 100 000 Personen im Jahr 2010 bis 19,4 pro 100 000 Personen im Jahr 2016 [2]. Der pU zieht die zuletzt genannte Prävalenzrate für seine Schätzung heran.

Schritt A2: Hochrechnung auf die GKV

Zur Hochrechnung auf die GKV ermittelt der pU zunächst den Anteil der Erwachsenen innerhalb der GKV-Versicherten insgesamt. Hierfür dividiert er eine Anzahl von 63 081 857 Personen, die laut pU der Anzahl an Erwachsenen in der GKV im Jahr 2023 entspricht, durch eine Gesamtanzahl von 74 306 553 Personen in der GKV zum Stichtag des 1. Juli 2023 [5]. Den resultierenden Anteilswert (84,9 %) multipliziert er anschließend mit einer Anzahl von insgesamt 74 535 371 GKV-Versicherten zum Stichtag des 1. Juli 2025 [6] und berechnet somit eine Anzahl von 63 276 110 erwachsenen Personen in der GKV im Jahr 2025. Auf Basis dieser Angabe und einer Prävalenzrate von 19,4 Fällen pro 100 000 Personen berechnet der pU für Ansatz A eine Anzahl von 12 276 Patientinnen und Patienten mit PPF (ohne IPF) in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2025.

Ansatz B: Routinedatenanalyse auf Basis der DADB

Der pU gibt an, dass aktuell keine geeignete Literatur zur belastbaren Quantifizierung der Prävalenz der PPF in Deutschland vorliegt. Daher zieht der pU für die Herleitung der GKV-Zielpopulation – zusätzlich zu den Daten aus Frankreich (siehe Ansatz A) – eine von ihm beauftragte Routinedatenanalyse auf Basis der DADB der Gesundheitsforen Leipzig GmbH [3] heran.

Ausgangsbasis

Zum Zeitpunkt der Analyse enthielt die DADB Abrechnungsdaten von 16 Krankenkassen und ca. 4,4 Millionen GKV-Versicherten. Der Erhebungszeitraum wurde von 2013 bis 2024 definiert.

Die Ausgangsbasis bilden 2 483 989 Versicherte mit einem Alter ≥ 18 Jahren in der Datenbank, die sowohl während des Berichtsjahres 2023 als auch im Jahr 2024 durchgehend versichert waren, inklusive der Versicherten, die im Jahr 2023 oder 2024 verstarben.

Gemäß der S2k-Leitlinie [7] zur Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen zählt zu den PPF (ohne IPF) auch die idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP).

Vor diesem Hintergrund nähert sich der pU der Zielpopulation im Folgenden über 2 verschiedene Patientenpopulationen (Schritte B1a bis B1d bzw. Schritte B2a bis B2d), die er im Anschluss zusammenführt. Dabei unterteilt er die Zielpopulation mit PPF in den Schritten B1a bis B1d in eine Population mit Patientinnen und Patienten mit IIP (ohne IPF) und

in den Schritten B2a bis B2d in eine Population mit Patientinnen und Patienten ohne IIP und ohne IPF.

Die in den einzelnen Schritten ermittelten Patientenzahlen in der Stichprobe wurden laut pU – wenn möglich – alters- und geschlechtsadjustiert auf erwachsene Personen in der GKV im Jahr 2023 extrapoliert.

Schritt B1a: Patientinnen und Patienten mit anderenorts nicht klassifiziertem eosinophilen Lungeninfiltrat oder sonstigen interstitiellen Lungenkrankheiten

Der pU schließt zunächst Versicherte über die folgenden Codes gemäß ICD-10-GM ein:

- J82 (Eosinophiles Lungeninfiltrat, anderenorts nicht klassifiziert) oder
- J84.- (Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten)

Die Diagnosen mussten im Jahr 2023 wie folgt dokumentiert sein:

- mindestens 1 stationäre Primärdiagnose[3] und / oder
- mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen durch eine Lungenfachärztin oder einen Lungenfacharzt; es konnten auch 2 unterschiedliche ICD-10-GM-Codes vorliegen.

Auf diese Weise wurde eine Anzahl von 1606 Patientinnen und Patienten aufgegriffen. Hochgerechnet auf die erwachsene GKV-Population im Jahr 2023 gibt der pU eine Anzahl von 43 343 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Schritt B1b: Patientinnen und Patienten ohne bestimmte Grunderkrankung

In Schritt B2a greift der pU Patientinnen und Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen bereits auf. Vor diesem Hintergrund schließt er diese Patientinnen und Patienten in Schritt B1b aus.

Die für diese Grunderkrankungen herangezogenen ICD-10-GM-Codes sind in II Anhang B dargestellt. Hierfür schließt der pU diejenigen Patientinnen und Patienten aus, bei denen mindestens 1 stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose[3] und / oder mindestens 1 gesicherte ambulante Diagnose innerhalb von 365 Tagen vor der ersten J82- bzw. J84-Diagnose (siehe Schritt B1a) dokumentiert wurde.

[3] In der Quelle [3] werden die Bezeichnungen „primary diagnosis“ bzw. – sofern zutreffend – „secondary diagnosis“ verwendet.

Nach Anwendung der beschriebenen Ausschlusskriterien verbleiben 1066 Patientinnen und Patienten in der Population. Hochgerechnet auf die erwachsene GKV-Population im Jahr 2023 gibt der pU eine Anzahl von 28 976 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Schritt B1c: Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer IPF-Diagnose

Der pU schließt in diesem Schritt Patientinnen und Patienten mit IPF von der Population aus Schritt B1b aus. Für die Beschreibung der Herleitung der Patientinnen und Patienten mit IPF verweist der pU auf das parallel vorliegende Dossier zu Nerandomilast im Anwendungsgebiet der IPF und die im dortigen Modul 3 A beschriebene Herleitung auf Basis der DADB [8].

Demnach wurden Patientinnen und Patienten mit IPF über 3 Teilschritte identifiziert:

1) Patientinnen und Patienten mit Diagnose nach ICD-10-GM-Code J84.1-

Zunächst wurden Versicherte anhand des ICD-10-GM-Codes J84.1- (Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose) erfasst. Dabei mussten die Diagnosecodes

- als mindestens 1 stationäre Primärdiagnose und / oder
- als mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen durch eine Lungenfachärztin oder einen Lungenfacharzt in 2 unterschiedlichen Quartalen des Berichtsjahres vorliegen.

2) Patientinnen und Patienten ohne bestimmte Grunderkrankung

In einem nächsten Schritt wurden analog zu Schritt B1b Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer bestimmten Grunderkrankung ausgeschlossen. Die herangezogenen ICD-10-GM-Codes stimmen mit jenen in Schritt B1b überein (siehe II Anhang B).

3) Patientinnen und Patienten ohne Verordnung von Immunsuppressiva

Der pU erläutert, dass für die weitere Abgrenzung von Patientinnen und Patienten mit IPF gegenüber denjenigen mit PPF solche Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, für die eine Verordnung von Immunsuppressiva innerhalb von 365 Tagen nach erfolgter J84.1-Diagnose dokumentiert wurde. Bei den berücksichtigten Immunsuppressiva handelt es sich um die Wirkstoffe der Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)[4]-Klasse L04A (Immunsuppressiva), mit Ausnahme von L04AX05 (Pirfenidon).

Nach Anwendung der oben genannten Kriterien der Teilschritte 1) bis 3) für das Vorliegen einer IPF verbleiben 458 Patientinnen und Patienten in der Population. Hochgerechnet auf die

[4] Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte. Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2023 [9].

erwachsene GKV-Population im Jahr 2023 gibt der pU eine Anzahl von 12 004 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Schritt B1d: Patientinnen und Patienten mit progredientem Verlauf

Für die weitere Annäherung an Patientinnen und Patienten mit PPF wurde die Population auf jene Patientinnen und Patienten mit Hinweisen auf eine progrediente Erkrankung eingeschränkt. Das Ereignis einer Progression wurde anhand der folgenden Kriterien operationalisiert:

- mindestens 1 respiratorisch bedingte Hospitalisierung (siehe zugehörige Codes in II Anhang D) und / oder
- mindestens 1 dokumentierte Leistung im Rahmen einer palliativen Versorgung (siehe zugehörige Codes in II Anhang D) und / oder
- mindestens 1 neu aufgetretene Diagnose einer pulmonalen Hypertonie, wobei diese nicht gewertet wurde, wenn innerhalb desselben Berichtsjahres eine Diagnose einer autoimmunen ILD gestellt wurde (siehe II Anhang B) und / oder
- mindestens 1 neue Verordnung einer Langzeit-Sauerstofftherapie, welche neben den in II Anhang D dargestellten zugehörigen Codes zudem über weitere Leistungen aufgegriffen wurde, und / oder
- mindestens 1 (Obergrenze) bzw. mindestens 2 (Untergrenze) CT-Untersuchungen der Lunge (siehe zugehörige Codes in II Anhang D) und / oder
- mindestens 1 neue Verordnung eines Wirkstoffes, der im Zusammenhang mit der Progression einer ILD angewendet wird, und in Zusammenhang stehende Prozeduren (genaue Auflistung siehe II Anhang C)

Als neu aufgetreten wurden solche Diagnosen bzw. Verordnungen gewertet, die während des Jahres 2022 nicht dokumentiert wurden. Dabei wurden nur die Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die mindestens 2 der oben beschriebenen Kriterien innerhalb des Jahres 2023 erfüllt waren.

Nach Anwendung der oben genannten Kriterien verbleiben bei Berücksichtigung der Untergrenze (mindestens 2 CTs) eine Anzahl von 101 Patientinnen und Patienten und bei Berücksichtigung der Obergrenze (mindestens 1 CT) eine Anzahl von 142 Patientinnen und Patienten in der Population mit PPF, die aus einer IIP (ohne IPF) bestehen. Hochgerechnet auf die erwachsene GKV-Population im Jahr 2023 gibt der pU eine Anzahl von 2641 bis 3757 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Schritt B2a: Patientinnen und Patienten mit bestimmter Grunderkrankung

Für die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit PPF (ohne IPF und ohne IIP) schließt der pU zunächst Versicherte der Ausgangsbasis ein, für die eine Diagnose einer bestimmten Grunderkrankung dokumentiert wurde. Die für die Grunderkrankungen herangezogenen ICD-10-GM-Codes sind entsprechend Schritt B1b in II Anhang B dargestellt. Dabei wurden nur jene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen mindestens 1 stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose und / oder mindestens 1 gesicherte ambulante Diagnose im Jahr 2023 vorlag.

Auf diese Weise wurden 105 680 Patientinnen und Patienten aufgegriffen. Hochgerechnet auf die erwachsene GKV-Population im Jahr 2023 gibt der pU eine Anzahl von 2 790 412 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Schritt B2b: Patientinnen und Patienten mit Lungenbeteiligung bestimmter Grunderkrankungen

Von den in Schritt B2a herangezogenen Grunderkrankungen (siehe II Anhang B) können laut pU die Autoimmunerkrankungen, Sarkoidose und Langerhans-Zell-Histiozytose auch ohne eine Beteiligung der Lunge vorliegen. Daher wurden Patientinnen und Patienten mit einer entsprechenden Diagnose nur dann eingeschlossen, wenn für diese zudem eine Lungenerkrankung dokumentiert wurde. Die Diagnose der Lungenerkrankung musste innerhalb von 365 Tagen nach der Diagnose der Grunderkrankung erfolgt sein und anhand der folgenden Codes gemäß ICD-10-GM kodiert worden sein:

- J80.- (Akutes Atemnotsyndrom des Kindes, Jugendlichen und Erwachsenen [ARDS])
- J84.- (Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten)
- J98.4 (Sonstige Veränderungen der Lunge)
- J99.0* (Lungenkrankheit bei seropositiver chronischer Polyarthritis)
- J99.1* (Krankheiten der Atemwege bei sonstigen diffusen Bindegewebskrankheiten)

Versicherte wurden zudem nur in die weitere Schätzung der Patientenzahlen eingeschlossen, wenn die Diagnosecodes

- als mindestens 1 stationäre Diagnose und / oder
- als mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen durch eine Lungenfachärztin oder einen Lungenfacharzt in 2 unterschiedlichen Quartalen vorlagen. Dabei durften für die ambulanten Diagnosen auch 2 unterschiedliche Diagnosen vorliegen.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien verbleiben 11 852 Patientinnen und Patienten in der Population. Hochgerechnet auf die erwachsene GKV-Population im Jahr 2023 gibt der pU eine Anzahl von 303 027 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Schritt B2c: Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer IPF-Diagnose

Analog zum Vorgehen in Schritt B1c wurden in diesem Schritt Patientinnen und Patienten mit einer IPF-Diagnose ausgeschlossen.

Es verbleibt eine Anzahl von 11 814 Patientinnen und Patienten in der Population. Hochgerechnet auf die erwachsene GKV-Population im Jahr 2023 gibt der pU eine Anzahl von 301 927 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Schritt B2d: Patientinnen und Patienten mit progredientem Verlauf

In diesem Schritt wurde die Population äquivalent zum Vorgehen in Schritt B1d auf jene Patientinnen und Patienten mit einer progredienten Erkrankung eingeschränkt.

Nach Anwendung der Einschlusskriterien verbleiben bei Berücksichtigung der Untergrenze (mindestens 2 CTs) eine Anzahl von 432 Patientinnen und Patienten und bei Berücksichtigung der Obergrenze (mindestens 1 CT) eine Anzahl von 843 Patientinnen und Patienten in der Population mit PPF (ohne IPF und ohne IIP). Hochgerechnet auf die erwachsene GKV-Population im Jahr 2023 gibt der pU eine Anzahl von 11 820 bis 22 830 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Schritt B3: Zusammenführen der Teilpopulationen B1 und B2

Die ermittelten Teilpopulationen aus den Schritten B1d und B2d wurden anschließend zusammengeführt. Daraus ergibt sich laut pU eine Anzahl von 523 bis 971 Patientinnen und Patienten mit PPF (ohne IPF) in der DADB-Datenbank und eine Anzahl von 14 179 bis 26 205 Patientinnen und Patienten in der erwachsenen GKV-Population im Jahr 2023.

Schritt B4: Prognose für die GKV-Zielpopulation im Jahr 2025

Anhand der extrapolierten Patientenzahlen aus Schritt B3 bildet der pU das arithmetische Mittel (n = 20 192), dividiert dieses durch die Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2023 und ermittelt so eine Prävalenzrate der PPF (ohne IPF) von 32,0 Fällen pro 100 000 Erwachsenen.

Ausgehend von 63 276 110 erwachsenen Personen in der GKV im Jahr 2025 – analog zu Schritt A2 – und der ermittelten Prävalenzrate gibt der pU für Ansatz B eine Anzahl von 20 254 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2025 an.

Zusammenführung der beiden Ansätze

Der pU führt die Ergebnisse der Ansätze A und B zusammen, indem er eine Spanne bildet aus 12 276 (Schritt A2) bis 20 254 (Schritt B4) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2025.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne als unsicher zu bewerten. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Ansatz A: Analyse auf Basis der französischen nationalen Gesundheitsdatenbank SNDS

Für die PPF existiert kein spezifischer ICD-10-Code. Daher ziehen Nasser et al. [2] einen Algorithmus zur Herleitung von Patientinnen und Patienten mit PF-ILD exklusive jener mit IPF heran, der auf der Dokumentation von Diagnosen und Besuchen bei Lungenfachärztinnen und Lungenfachärzten sowie der Abrechnung bestimmter Leistungen wie beispielsweise Lungenfunktionstests, Maßnahmen der palliativen Versorgung, Sauerstofftherapie oder HRCTs basiert. Zudem handelt es sich, wie auch vom pU angemerkt, bei der PPF nicht um ein einheitliches Krankheitsbild. Dies geht mit verschiedenen Unsicherheiten einher. So weisen Nasser et al. beispielsweise darauf hin, dass Diagnosefehlkodierungen nicht auszuschließen sind. Des Weiteren erwähnen Nasser et al., dass es Hinweise aus einer vorläufigen Validierungsstudie (ohne nähere Quellenangabe) dahin gehend gibt, dass die angesetzten Progressionskriterien tendenziell zu restriktiv waren und somit tendenziell zu einer Unterschätzung geführt haben könnten.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich beispielsweise daraus, dass in Teilschritt 2 zum Ausschluss von Versicherten mit IPF eine Oder-Verknüpfung zwischen dem Kriterium der Abrechnung einer antifibrotischen Behandlung und den übrigen Kriterien gewählt wurde. Dadurch kann es zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit PPF gekommen sein, die Nintedanib erhalten haben.

Insgesamt ist die ermittelte Untergrenze auf Basis von Ansatz A mit Unsicherheit behaftet.

Zu Ansatz B: Routinedatenanalyse auf Basis der DADB

Wie in der Analyse von Nasser et al. [2], geht die Ermittlung der Prävalenz des progressiven Phänotyps unterschiedlichster ILD-Formen, denen entweder verschiedene Grunderkrankungen zugrunde liegen oder eine idiopathische Ätiogenese zugrunde liegt, auf Basis von Routinedaten mit erheblichen methodischen Limitationen einher. Der pU nimmt eine algorithmische Annäherung an die Zielpopulation vor und orientiert sich dabei weitgehend an Diagnose- und Progredienzkriterien auf Basis von Leitlinien. Dabei geht diese Annäherung insbesondere mit den folgenden Unsicherheiten einher.

Zu Schritt B1b: Patientinnen und Patienten ohne bestimmte Grunderkrankung

In diesem Schritt beabsichtigt der pU, Patientinnen und Patienten mit PPF, die eine IIP aufweisen, von jenen Patientinnen und Patienten abzugrenzen, für die bereits eine Diagnose einer anderen ILD-assoziierten Grunderkrankung innerhalb eines Zeitfensters von 365 Tagen vor der ersten IIP-Diagnose gestellt wurde. Damit geht er implizit davon aus, dass Personen mit einer dokumentieren ICD-10-GM-Diagnose gemäß II Anhang B keine IIP aufweisen. Die dort aufgeführten Diagnosen stehen jedoch nicht zwingend im Widerspruch zu einer IIP. Somit können Personen ausgeschlossen worden sein, die sowohl eine IIP als auch eine Erkrankung gemäß II Anhang B aufweisen.

Zu Schritt B2a: Patientinnen und Patienten mit bestimmter Grunderkrankung

Entsprechend der Bewertung zu Schritt B1b ist grundsätzlich anzumerken, dass die vom pU in Schritt B2a herangezogenen Erkrankungen nicht zwingend im Zusammenhang mit einer ILD aufgetreten sind. Darüber hinaus liegen teilweise keine Angaben zu Aufgreifkriterien für bestimmte Erkrankungen (z. B. Drogenabusus-bedingte ILD) sowie teilweise zusätzlich keine Definition der Erkrankung selbst (z. B. „Andere“) vor (siehe II Anhang B).

Zu Schritt B1c und B2c: Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer IPF-Diagnose

Es ist unklar, welche Ausgangspopulationen den Schritten B1c und B2c zugrunde liegen. Der pU verweist für die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit IPF-Diagnose lediglich auf seine Herleitung im Verfahren zu Nerandomilast bei IPF. Dort wird die Ausgangspopulation auf Personen im Alter von mindestens 40 Jahren eingeschränkt [8], während die Ausgangspopulation im Ansatz B im vorliegenden Verfahren Erwachsene ab einem Alter von 18 Jahren umfasst.

Es ist zudem anzumerken, dass der für die IPF verwendete Diagnosecode J84.1- weitere fibrosierende Lungenerkrankungen umfasst. Es ist nicht auszuschließen, dass dadurch auch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, die keine IPF aufweisen.

Es ist zudem unklar, inwiefern Verordnungen von Immunsuppressiva geeignet sind, um das Vorliegen einer PPF anzuzeigen. Die medikamentösen Behandlungsstrategien der PPF orientieren sich maßgeblich an den zugrunde liegenden Grunderkrankungen [7]. Entzündliche Grunderkrankungen werden beispielsweise teilweise ausschließlich über eine antiinflammatorische Therapie mit Glukokortikoiden behandelt, welche jedoch nicht zu den herangezogenen Wirkstoffen des pU zählen. Zudem sind die herangezogenen Wirkstoffe zum Großteil für Indikationen zugelassen, die nicht zwingend mit einer ILD assoziiert sind. In der Leitlinie [7] finden sich für die meisten dieser Wirkstoffe zudem keine Empfehlungen für einen zulassungsüberschreitenden Einsatz. Es ist unklar, inwieweit diese Wirkstoffe im Rahmen der Therapie anderer Krankheiten verordnet wurden.

Zu den Schritten B1d und B2d: Patientinnen und Patienten mit progredientem Verlauf

Um Patientinnen und Patienten mit progredientem Verlauf aufzugreifen, gibt der pU an, die in Schritt B1d und B2d beschriebenen Kriterien für Progression auf Basis der S2k-Leitlinie [7] identifiziert zu haben. Hier genannte Kriterien wie die Abnahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest um ≥ 50 m oder 20 % oder eine Zunahme von Fibrosezeichen im HRCT [7] lassen sich jedoch nicht anhand von Routinedaten abbilden. Zudem bleibt unklar, weshalb mindestens 2 der genannten Kriterien erfüllt sein mussten. Der pU liefert hierfür keine Begründung. Auch begründet der pU nicht die Auswahl der Codes. Beispielsweise zieht er für chronische respiratorische Insuffizienz die Codes J96.10 und J96.11 heran (siehe II Anhang D), wobei unklar bleibt, weshalb er nicht auch den Code J96.19 (Chronische respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert: Typ nicht näher bezeichnet) heranzieht.

Es ist nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten ohne eine Krankheitsprogression in der Population verblieben sind. Beispielsweise kann eine respiratorisch bedingte Hospitalisierung auch auf einen akuten Infekt zurückzuführen sein. Auch die Dokumentation eines HRCT, welches standardmäßig im Rahmen der Diagnostik von ILDs zum Einsatz kommt, lässt keine Rückschlüsse auf einen progredienten Verlauf zu.

Wie bereits in der Bewertung zu Schritt B1c und B2c angemerkt, ist auch im Zusammenhang mit den in II Anhang C herangezogenen Wirkstoffen aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsstrategien der zugrundeliegenden Grunderkrankungen der PPF sowie fehlenden Zulassungen und Empfehlungen [7] für den Einsatz der Wirkstoffe im Rahmen der Behandlung einer PPF unklar, inwiefern diese geeignet sind, um einen progredienten Verlauf anzuzeigen.

Zu Schritt B2b: Patientinnen und Patienten mit Lungenbeteiligung bestimmter Grunderkrankungen

Der pU bergründet die Auswahl der ICD-10-GM-Codes, die er für eine Lungenbeteiligung heranzieht, nicht. Es bleibt unklar, inwieweit weitere Codes hätten berücksichtigt werden müssen und inwieweit durch die berücksichtigten Codes Patientinnen und Patienten ohne Lungenfibrose eingeschlossen wurden, die nicht Teil der Zielpopulation sind.

Zu Schritt B4: Prognose für die GKV im Jahr 2025

Der pU bildet in diesem Schritt den Mittelwert. Um der Unsicherheit in einem höheren Maße Rechnung zu tragen, wäre stattdessen eine Spanne angemessener gewesen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Das Verfahren zu Nintedanib aus dem Jahr 2020 stellt das Verfahren mit dem ähnlichsten Anwendungsgebiet im Vergleich zum vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Das damalige Anwendungsgebiet war enger, da es keine Patientinnen und Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD) umfasste. Die im vorliegenden Dossier

hergeleiteten Patientenzahlen (12 276 bis 20 2054) liegen höher als im Dossier zum damaligen Verfahren (4457 bis 11 416) [10]. Dies ist in Anbetracht des enger gefassten Anwendungsgebiets von Nintedanib plausibel. Dennoch sind sowohl die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Nintedanib [11] als auch die Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet als unsicher zu bewerten.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Es handelt sich dabei um folgende Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten, die Nerandomilast als Add-on-Therapie zu einer bestehenden Nintedanib-Therapie erhalten
- Patientinnen und Patienten, die Nerandomilast als Add-on-Therapie zu neu initiierter Nintedanib-Therapie erhalten, oder Patientinnen und Patienten, die Nerandomilast als Monotherapie erhalten.

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten je Patientengruppe liegen im Dossier keine Angaben vor.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass eine verlässliche Prognose der Inzidenz und Prävalenz der PPF aufgrund der Heterogenität der Grunderkrankungen, die der PPF zugrunde liegen können, sowie jeweils unbekannter Parameter, die eine Lungenbeteiligung und Progredienz beeinflussen können, nicht möglich sei. Er geht daher von einer konstanten Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der Patientinnen und Patienten**	**Kommentar**
Nerandomilast als Monotherapie oder in Kombination mit Nintedanib	Erwachsene mit PPF[a], davon diejenigen mit	12 276–20 254[b]	Die vom pU angegebene Spanne ist als unsicher zu bewerten. Maßgebliche Gründe sind die zugrunde liegenden Operationalisierungen des Vorliegens einer PPF (ohne IPF) sowie teils unklare oder nicht ausreichende Beschreibungen zum Vorgehen in den Routinedatenanalysen.
	Nerandomilast als Add-on-Therapie zu bestehender Nintedanib-Therapie	keine Angabe	-
	Nerandomilast als Add-on-Therapie zu neu initiierter Nintedanib-Therapie oder als Monotherapie		

a. außer IPF
b. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IPF: idiopathische pulmonale Fibrose; PPF: progrediente pulmonale Fibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Nerandomilast benannt:

- Nintedanib

Gemäß GBA werden eine adäquate Behandlung von akuten Exazerbationen mit hochdosierten Glukokortikoiden sowie eine adäquate Behandlung der zugrunde liegenden ILD-Grunderkrankung vorausgesetzt.

Für die zu bewertende Therapie stellt der pU ausschließlich Kosten für eine Monotherapie mit Nerandomilast dar. Gemäß Fachinformation [1] ist die Verabreichung von Nerandomilast auch im Rahmen einer Kombination mit Nintedanib möglich.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,12]. Der pU geht für beide Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Die Angaben zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,12]. Demnach wird Nerandomilast 2-mal täglich in einer Dosierung von 18 mg [1] und Nintedanib in einer Dosierung von 150 mg 2-mal täglich [12] eingenommen. Der pU stellt für Nerandomilast ebenfalls den Verbrauch für eine Dosis von 2-mal täglich 9 mg dar. Diese Dosis ist nur vorübergehend bei Patientinnen und Patienten mit Nebenwirkungen empfohlen [1]. Dies hat jedoch keine Konsequenzen für die Jahrestherapiekosten, da sich die Kosten zwischen beiden Wirkstoffstärken nicht unterscheiden. Für Nintedanib gibt der pU analog zusätzlich den Verbrauch für eine Dosis von 2-mal täglich 100 mg an. Diese Dosis soll nur Patientinnen und Patienten verabreicht werden, die die empfohlene Dosis nicht tolerieren [12].

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben zu den Kosten von Nerandomilast geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2026, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben zu den Kosten von Nintedanib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2026 wieder.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen [1,12] genannte Leistungen wegen der Formulierung („sollten“ statt z. B. „müssen“) als nicht zwingend erforderlich angesehen werden.

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel-kosten in €[a]	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]	Jahrestherapie-kosten in €[a]	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Nerandomilast[b]	Erwachsene mit PPF[c]	84 781,11	0	0	84 781,11	Die Angaben des pU sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Nintedanib	Erwachsene mit PPF[c]	33763,39[d]	0	0	3763,39[d]	Die Angaben des pU sind plausibel.

a. Angaben des pU
b. Die Angaben des pU beziehen sich auf die Monotherapie. Gemäß Fachinformation [1] ist die Verabreichung auch im Rahmen einer Kombination mit Nintedanib möglich. Die Jahrestherapiekosten im Rahmen der Kombinationstherapie können höher ausfallen.
c. außer IPF
d. 3015,51 € bei reduzierter Dosis für Patientinnen und Patienten, die die empfohlene Dosis nicht tolerieren

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IPF: idiopathische pulmonale Fibrose; PPF: progrediente pulmonale Fibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zum Versorgungsanteil von Nerandomilast. Er thematisiert Kontraindikationen und Patientenpräferenzen sowie den Marktanteil von Nintedanib und geht davon aus, dass die Anzahl der in der Versorgungsrealität mit Nerandomilast behandelten Patientinnen und Patienten kleiner sein wird als die in Abschnitt II 1.3 hergeleitete GKV-Zielpopulation. Er geht aufgrund der oralen Darreichungsform von einer überwiegend ambulanten Behandlung mit Nerandomilast aus.

II 3 Literatur

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

1. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Jascayd, Juli. 2026.

2. Nasser M, Larrieu S, Boussel L et al. Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study). Respir Res 2021; 22(1): 162. https://doi.org/10.1186/s12931-021-01749-1.

3. Gesundheitsforen Leipzig, Boehringer Ingelheim Pharma, Deutsche Analyse Datenbank. Analysis of a German Claims Database: Evaluation of Epidemiology, Treatment Patterns, and Health Care Resource Utilization in Patients with IPF and PPF. 2026.

4. Olson AL, Maher TM, Acciai V et al. Healthcare Resources Utilization and Costs of Patients with Non-IPF Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease Based on Insurance Claims in the USA. Adv Ther 2020; 37(7): 3292-3298. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01380-4.

5. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (KM6-Mitgliederstatistik) [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2023.xlsx.

6. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (KM6-Mitgliederstatistik) [online]. 2025. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2025.xlsx.

7. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen (Registernummer 020 - 025) Version 2.0 [online]. 2022. URL: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-025.

8. Boehringer Ingelheim International. Nerandomilast (Jascayd); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 14.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1395/.

9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 14.10.2026]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.pdf?__blob=publicationFile.

10. Boehringer Ingelheim Pharma. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen). Modul 3 A [online]. 2020 [Zugriff: 09.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3910/2020-08-05_Modul3A_Nintedanib.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-71_nintedanib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

12. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Ofev, März. 2025.

II Anhang A Diagnosen sowie ambulante und stationäre Leistungen aus Schritt A1 der Routinedatenanalyse von Nasser et al.

Tabelle 3: Herangezogene Codes von Nasser et al. (mehrseitige Tabelle)

Teilschritt	Code[a]	Bezeichnung
1	**Herangezogene ICD-10-Codes für ILD-assoziierte Grunderkrankungen**	
	Sarkoidose	
	D86.0	Sarkoidose der Lunge
	D86.1	Sarkoidose der Lymphknoten
	D86.2	Sarkoidose der Lunge mit Sarkoidose der Lymphknoten
	D86.3	Sarkoidose der Haut
	D86.8	Sarkoidose an sonstigen und kombinierten Lokalisationen (…)
	D86.9	Sarkoidose, nicht näher bezeichnet
	Lungenerkrankungen durch exogene Substanzen	
	J60	Kohlenbergarbeiter-Pneumokoniose
	J61.-	Pneumokoniose durch Asbest und sonstige anorganische Fasern (…)
	J62.8	Pneumokoniose durch sonstigen Quarzstaub
	J63.-	Pneumokoniose durch sonstige anorganische Stäube
	J64	Nicht näher bezeichnete Pneumokoniose
	J66.0	Byssinose
	J66.1	Flachsarbeiter-Krankheit
	J66.2	Cannabiose
	J67.-	Allergische Alveolitis durch organischen Staub (…)
	J68.0	Bronchitis und Pneumonie durch emische Substanzen, Gase, Rauch und Dämpfe (…)
	J68.4	Chronische Krankheiten der Atmungsorgane durch chemische Substanzen, Gase, Rauch und Dämpfe (…)
	J70.1	Chronische sonstige Lungenbeteiligung bei Strahleneinwirkung (…)
	J70.3	Chronische arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenkrankheiten
	J70.4	Arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet
	J70.8	Krankheiten der Atmungsorgane durch sonstige näher bezeichnete exogene Substanzen
	J70.9	Krankheiten der Atmungsorgane durch nicht näher bezeichnete exogene Substanzen
	Rheumatoide Arthritis und andere entzündliche Polyarthropathien	
	M05.0-	Felty-Syndrom
	M05.1-	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis
	M05.2-	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis
	M05.3-	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme
	M06.1-	Adulte Form der Still-Krankheit
	M06.4-	Entzündliche Polyarthropathie

Tabelle 3: Herangezogene Codes von Nasser et al. (mehrseitige Tabelle)

Teilschritt	Code[a]	Bezeichnung
	M06.8-	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis
	M06.9-	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet
	M12.0-	Chronische postrheumatische Arthritis (Jaccoud-Arthritis)
	M13.0	Polyarthritis, nicht näher bezeichnet
	Systemkrankheiten des Bindegewebes	
	M32.1	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen (…)
	M32.8	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes
	M32.9	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet
	M33.1	Sonstige Dermatomyositis
	M33.2	Polymyositis
	M33.9	Dermatomyoisitis-Polymyositis, nicht näher bezeichnet
	M34.-	Systemische Sklerose
	M35.-	Sonstige Krankheiten mit Systembeteiligung des Bindegewebes
	Herangezogene ICD-10-Codes für Lungenfibrose	
	J17.8	Pneumonie bei sonstigen anderorts klassifizierten Krankheiten
	J84.0-	Alveoläre und parietoalveoläre Krankheitszustände (…)
	J84.1-	Sonstige interstitielle Lungenkrankheit mit Fibrose (…)
	J84.8-	Sonstige näher bezeichnete interstitielle Lungenkrankheiten
	J99.0	Lungenkrankheit bei seropositiver chronischer Polyarthritis
2	**Herangezogener ICD-10-Code für IPF**	
	J84.1	Sonstige interstitielle Lungenkrankheit mit Fibrose (…)
	Herangezogene ICD-10-Codes für Differentialdiagnosen	
	Alle in Teilschritt 1 herangezogenen Codes mit Ausnahme jener für Lungenfibrose	
	Herangezogene ATC-Codes für eine antifibrotische Therapie	
	L01XE31	Nintedanib
	L04AX05	Pirfenidon
3	**Herangezogene Codes zur Operationalisierung von Progression**	
	Herangezogene Codes der CCAM	
	EQQP002	Messung der Gehstrecke auf ebenem Gelände innerhalb von 6 Minuten, mit Überwachung der Sauerstoffsättigung durch transkutane Messung und Messung des effektiven Sauerstoffverbrauchs
	EQQP003	Messung der Gehstrecke auf ebenem Gelände innerhalb von 6 Minuten, mit Überwachung der Sauerstoffsättigung durch transkutane Messung
	GLHF001	Entnahme von arteriösem Blut mit Blutgasanalyse und pH-Messung, ohne Hyperoxie-Test
	GLHF002	Entnahme von arteriösem Blut mit Blutgasanalyse und pH-Messung, einschließlich Hyperoxie-Test

Tabelle 3: Herangezogene Codes von Nasser et al. (mehrseitige Tabelle)

Teilschritt	Code[a]	Bezeichnung
	GLQD001	Messung der Lungenübertragungskapazität für Kohlenmonoxid [TLCO] oder ein anderes Gas während der Apnoe oder im stabilen Zustand im Rahmen einer Lungenfunktionsuntersuchung
	GLQP012	Messung der langsamen Vitalkapazität und der forcierten Exspiration mit Aufzeichnung [Standard-Spirometrie]
	GLQP002	Messung der langsamen Vitalkapazität und der forcierten Exspiration mit Bestimmung der mobilisierbaren und nicht mobilisierbaren Lungenvolumina mittels Plethysmographie
	GLQP008	Messung der langsamen Vitalkapazität und der forcierten Exspiration mit arterieller Blutgasanalyse [Standard-Spirometrie mit Blutgasanalyse]
	GLQP009	Messung der Vitalkapazität und des Atemvolumens mittels Induktionsplethysmographie
	GLQP003	Messung der forcierten Exspiration [Fluss-Volumen-Kurve] mit Aufzeichnung
	ZBQK001	Computertomographie des Brustkorbs, ohne intravenöse Kontrastmittelgabe
	ZBQH001	Computertomographie des Brustkorbs mit intravenöser Kontrastmittelgabe
	Herangezogene ATC-Codes für eine Glukokortikoid- oder immunsupprimierende Therapie	
	L04AA06	Mycophenolsäure
	L04AX01	Azathioprin
	L04AD01	Ciclosporin
	L04AD02	Tacrolimus
	H02AB02	Dexamethason
	H02AB04	Methylprednisolon
	H02AB06	Prednisolon
	H02AB07	Prednison
	H02AB09	Hydrocortison
	H02AB10	Cortison
	Herangezogene ICD-10 und GHM-Codes für palliative Versorgung	
	23Z02T	Palliativpflege, mit oder ohne medizinische Leistung, sehr kurze Dauer
	23Z02Z	Palliativpflege, mit oder ohne Behandlung
	23Z03Z	Komfortleistungen und andere Maßnahmen, die nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen werden
	Z51.5	Palliativversorgung
	Herangezogene LPP-Codes für eine Sauerstofftherapie	
	1118324	Langzeit-Sauerstofftherapie, Gehen, PHILIPS, SIMPLYGO
	1120338	Langzeit-Sauerstofftherapie, Gehen, INVACARE, HOMEFILL II
	1125100	Langzeit-Sauerstofftherapie, Gehen, INOGEN ONE G2
	1125100	Langzeit-Sauerstofftherapie, Gehen, INOGEN ONE G2
	1130220	Langzeit-Sauerstofftherapie, Flüssigsauerstoff
	1135392	Sauerstofftherapie, Gefäßschmerz im Gesicht, Wochenpauschale
	1136581	Langzeit-Sauerstofftherapie an einer festen Station

Tabelle 3: Herangezogene Codes von Nasser et al. (mehrseitige Tabelle)

Teilschritt	Code[a]	Bezeichnung
	1143983	Langzeit-Sauerstofftherapie, Gehen, INVACARE, INVACARE XPO2
	1145723	Hyperinsufflationen oder In-Exsufflationen und Langzeit-Sauerstofftherapie
	1148130	Langzeit-Sauerstofftherapie, Sauerstoffkonzentrator, INVACARE
	1165967	Sauerstofftherapie, AVF, Lieferpaket
	1184315	Langzeit-Sauerstofftherapie, Mobilität, PHILIPS, ULTRAFIL
	1188885	Hyperinsufflationen oder In-Exsufflationen und stationäre Langzeit-Sauerstofftherapie
	1191568	Langzeit-Sauerstofftherapie, Mobilisierung, INVACARE SOL O2
	Herangezogene CCAM-Codes für Lungentransplantation	
	GFEA005	Lungenlappen-Transplantation mittels Thorakotomie ohne kardiopulmonale Bypass-Unterstützung
	GFEA002	Lungenlappen-Transplantation mittels Thorakotomie mit kardiopulmonaler Bypass-Unterstützung
	GFEA003	Lungentransplantation mittels Thorakotomie ohne kardiopulmonale Bypass-Unterstützung
	GFEA007	Lungentransplantation mittels Thorakotomie unter kardiopulmonaler Bypass-Unterstützung
	GFEA004	Sequentielle Transplantation beider Lungen mittels Thorakotomie ohne kardiopulmonale Bypass-Unterstützung
	DZEA004	Transplantation eines Herz-Lungen-Komplexes mittels Thorakotomie unter kardiopulmonaler Bypass-Unterstützung
	Herangezogene ICD-10-Codes für Krankenhausaufenthalte aufgrund von Atemwegserkrankungen	
	J*	Krankheiten des Atemwegsystems

a. Angaben basierend auf Nasser et al. aus dem Supplement der Publikation [2]

ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; CCAM: codage des actes médicaux; GHM: Groupes homogènes de malades; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IPF: Idiopathische Lungenfibrose; LPP: liste des produits et prestations

II Anhang B Diagnosen von Patientinnen und Patienten mit bestimmter Grunderkrankung

Tabelle 4: ICD-10-GM-Diagnosen von Patientinnen und Patienten mit bestimmter Grunderkrankung (mehrseitige Tabelle)

ICD-10-GM-Diagnosecode[a]	**Bezeichnung**
Autoimmune ILD	
M05.1 (in Kombination mit J99.0)	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis (in Kombination mit Krankheiten der Atemwege bei anderenorts klassifizierten Krankheiten)
M05.80	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis (mehrere Lokalisationen)
M05.30	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme (mehrere Lokalisationen)
M05.89	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis (Sonstige)
M05.90	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet (mehrere Lokalisationen)
M06.00	Seronegative chronische Polyarthritis (mehrere Lokalisationen)
M06.09	Seronegative chronische Polyarthritis (Nicht näher bezeichnete Lokalisation)
M06.4	Entzündliche Polyarthropathie
M06.89	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis (Nicht näher bezeichnete Lokalisation)
M06.9	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet
M12.00	Chronische postrheumatische Arthritis [Jaccoud-Arthritis] (mehrere Lokalisationen)
M34.-	Systemische Sklerose
M35.1	Sonstige Overlap-Syndrome
M33.0	Juvenile Dermatomyositis
M33.1	Sonstige Dermatomyositis
M33.2	Polymyositis
M35.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten mit Systembeteiligung des Bindegewebes
M35.0	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]
M30.1	Panarteriitis mit Lungenbeteiligung
M31.3	Granulomatose mit Polyangiitis
M33.2	Polymyositis
M35.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten mit Systembeteiligung des Bindegewebes
M30.1	Panarteriitis mit Lungenbeteiligung
M31.7	Mikroskopische Polyangiitis
M32.-	Systemischer Lupus erythematodes
M35.9	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet
Expositionsassoziierte ILD	
J63.-	Pneumokoniose durch sonstige anorganische Stäube
J64	Nicht näher bezeichnete Pneumokoniose

Tabelle 4: ICD-10-GM-Diagnosen von Patientinnen und Patienten mit bestimmter Grunderkrankung (mehrseitige Tabelle)

ICD-10-GM-Diagnosecode[a]	**Bezeichnung**
J66 (ausgenommen J66.0 und J66.1)b	Krankheit der Atemwege durch spezifischen organischen Staub
J67.-	Allergische Alveolitis durch organischen Staub
J68.-	Krankheiten der Atmungsorgane durch Einatmen von chemischen Substanzen, Gasen, Rauch und Dämpfen
J60	Kohlenbergarbeiter-Pneumokoniose
J61	Pneumokoniose durch Asbest und sonstige anorganische Fasern
J62.8	Pneumokoniose durch sonstigen Quarzstaub
J63.-	Pneumokoniose durch sonstige anorganische Stäube
J66.0	Byssinose
J66.1	Flachsarbeiter-Krankheit
J70.3	Chronische arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenkrankheiten
J70.4	Arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet
J70.8	Krankheiten der Atmungsorgane durch sonstige näher bezeichnete exogene Substanzen
Nicht vorhanden	Drogenabusus-bedingte ILD
Nicht vorhanden	Post-infektiöse ILD und RB-ILD
ILD unter Auftreten von Zysten und / oder luftgefüllten Arealen	
C96.6	Unifokale Langerhans-Zell-Histiozytose
D48.1	Bindegewebe und andere Weichteilgewebe
Nicht vorhanden	Lymphoproliferative ILD und PAP
Nicht vorhanden	Andere
Sarkoidose	
D86.0	Sarkoidose der Lunge
D86.2	Sarkoidose der Lunge mit Sarkoidose der Lymphknoten

a. Angaben des pU aus Modul 3 A
b. Laut pU werden diese Patientinnen und Patienten nicht der exogen allergischen Alveolitis bzw. der Hypersentivitätspneumonitis zugerechnet, wenn sie die Diagnose J66.0 und / oder J66.1 erhalten haben, auch wenn sie eine weitere Diagnose J66 erhalten haben, da diese beiden ICD-10-GM-Kodierungen den arbeitsbedingten ILD untergeordnet sind.

ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; IPF: idiopathische Lungenfibrose; PAP: Pulmonale Alveolarproteinose; PPF: progrediente pulmonale Fibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RB-ILD: respiratorische Bronchiolitis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung

II Anhang C ATC-Codes und OPS der herangezogenen Wirkstoffe für das Kriterium einer Progression

Tabelle 5: ATC-Codes und OPS der herangezogenen Wirkstoffe für das Kriterium einer Progression (mehrseitige Tabelle)

Code[a]	Bezeichnung
ATC zu antifibrotischen Wirkstoffen	
L04AX05	Pirfenidon
L01EX09, L01XE31 (bis 2021)	Nintedanib
ATC zu immunmodulatorischen Wirkstoffen	
L04AA32	Apremilast
L04AX01	Azathioprin
L04AD01	Ciclosporin
L01AA01	Cyclophosphamid
L01EG02, L01XE10 (bis 2021)	Everolimus
L04AH02, L04AA18 (bis 2024)	Everolimus
P01BA02	Hydroxychloroquin
L04AX03, L01BA01 (bis 2017)	Methotrexat
L04AA06	Mycophenolsäure
L01EG04	Sirolimus
L04AH01, L04AA10 (bis 2024)	Sirolimus
L04AD02	Tacrolimus
D11AH01	Tacrolimus
L04AK01, L04AA13 (bis 2024)	Leflunomid
M01CX02	Sulfasalazin
A07EC01	Sulfasalazin
ATC zu Biologika	
L04AA24	Abatacept
L04AB04	Adalimumab
L04AF02, L04AA37 (bis 2024)	Baricitinib
L04AA26, L04AG04 (bis 2024)	Belimumab
L04AC12	Brodalumab
L04AC08	Canakinumab
L04AB05	Certolizumab pegol

Tabelle 5: ATC-Codes und OPS der herangezogenen Wirkstoffe für das Kriterium einer Progression (mehrseitige Tabelle)

Code[a]	**Bezeichnung**
L04AC01	Daclizumab
M05BX04	Denosumab
L04AJ01, L04AA25	Eculizumab
L04AG02, L04AA21 (bis 2024)	Efalizumab
L04AG09, L04AA39 (bis 2024)	Emapalumab
L04AB01	Etanercept
L04AF04, L04AA45 (bis 2024)	Filgotinib
L04AB06	Golimumab
L04AC16	Guselkumab
L04AG10, L04AA47 (bis 2024)	Inebilizumab
L04AB02	Infliximab
L04AG03, L04AA23 (bis 2024)	Natalizumab
L01FA03, L01XC15 (bis 2022)	Obinutuzumab
L04AG08, L04AA36 (bis 2024)	Ocrelizumab
L04AG12, L04AA52 (bis 2024)	Ofatumumab
L01FA02, L01XC10 (bis 2022)	Ofatumumab
L04AJ02, L04AA43 (bis 2024)	Ravulizumab
L04AC04	Rilonacept
L04AC18	Risankizumab
L01FA01, L01XC02 (bis 2022)	Rituximab
L04AC14	Sarilumab
L04AC19	Satralizumab
L04AC10	Secukinumab
L04AC11	Siltuximab
L04AG13, L04AA53 (bis 2024)	Teprotumumab
L04AC17	Tildrakizumab
L04AC07	Tocilizumab

Tabelle 5: ATC-Codes und OPS der herangezogenen Wirkstoffe für das Kriterium einer Progression (mehrseitige Tabelle)

Code[a]	**Bezeichnung**
L04AF01, L04AA29 (bis 2024)	Tofacitinib
L04AF03, L04AA44 (bis 2024)	Upadacitinib
L04AC05	Ustekinumab
L04AG05, L04AA33 (bis 2024)	Vedolizumab
OPS	
6-005.8	Everolimus, oral
8-83b.0b	Everolimus-freisetzende Stents oder OPD-Systeme mit biologisch abbaubarer Polymerbeschichtung
8-83b-0c	Everolimus-freisetzende Stents oder OPD-Systeme mit sonstigem Polymer
8-83b.07	Sirolimus-freisetzende Stents oder OPD-Systeme ohne Polymer
8-83b.08	Sirolimus-freisetzende Stents oder OPD-Systeme mit Polymer
8-83b.09	Tacrolimus-freisetzende Stents oder OPD-System
6-003.s	Abatacept, intravenös
6-003.t	Abatacept, subkutan
6-001.d	Adalimumab, parenteral
6-006.6	Belimumab, parenteral
6-00a.3	Brodalumab, parenteral
6-006.7	Canakinumab, parenteral
6-005.7	Certolizumab, parenteral
6-009.9	Daclizumab, parenteral
6.003.h	Eculizumab, parenteral
6-002.b	Etanercept, parenteral
6-005.2	Golimumab, parenteral
6-00a.7	Guselkumab, parenteral
6-00e.m	Inebilizumab, parenteral
6-003.f	Natalizumab, parenteral
6-007.j	Obinutuzumab, parenteral
6-00a.p	Ocrelizumab, intravenös
6-00a.q	Ocrelizumab, subkutan
6-006-4	Ofatumumab, parenteral
6-00c.d	Ravulizumab, parenteral
6-00c.e	Risankizumab, parenteral
6-001.h	Rituximab, intravenös
6-001.j	Rituximab, subkutan
6-00a.g	Sarilumab, parenteral

Tabelle 5: ATC-Codes und OPS der herangezogenen Wirkstoffe für das Kriterium einer Progression (mehrseitige Tabelle)

Code[a]	**Bezeichnung**
6-00f.9	Satrilizumab, parenteral
6-009.5	Secukinumab, parenteral
6-008.1	Siltuximab, parenteral
6-00b.m	Tildrakizumab, parenteral
6-005.m	Tocilizumab, intravenös
6-005.n	Tocilizumab, subkutan
6-005.p	Ustekinumab, intravenös
6-005.q	Ustekinumab, subkutan
6-008.5	Vendolizumab, parenteral
a. Angaben des pU aus Modul 3 A ATC-Code: Anatomisch-therapeutische-chemischer-Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; PPF: progrediente pulmonale Fibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

II Anhang D Codes für respiratorisch bedingte Hospitalisierung, palliative Versorgung und CT-Untersuchungen in Schritt B1d und B2d

Tabelle 6: Codes für respiratorisch bedingte Hospitalisierung, palliative Versorgung und CT-Untersuchungen

Code[a]	Bezeichnung
ICD-10-GM-Diagnose	
J96.-	Respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert
Z51.5	Palliativbehandlung
I27.0	Primäre pulmonale Hypertonie
J96.10	Chronische respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert: Typ I [hypoxämisch]
J96.11	Chronische respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert: Typ II [hyperkapnisch]
Z99.0	Abhängigkeit (langzeitig) vom Aspirator
OPS	
8-982	Palliativmedizinische Komplexbehandlung
8-98h	Spezialisierte palliativmedizinische Komplexbehandlung durch einen Palliativdienst
3-202	Native Computertomographie des Thorax
3-222	Computertomographie des Thorax mit Kontrastmittel
EBM	
01425	Erstverordnung der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung
01426	Folgeverordnung zur Fortführung der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung
03370	Palliativmedizinische Ersterhebung des Patientenstatus inkl. Behandlungsplan
03371	Zuschlag zu der Versichertenpauschale 03000 für die palliativmedizinische Betreuung des Patienten in der Arztpraxis
03372	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 01410 oder 01413 für die palliativmedizinische Betreuung in der Häuslichkeit
03373	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 01411, 01412 oder 01415 für die palliativmedizinische Betreuung in der Häuslichkeit
34330	CT-Untersuchung des Thorax

a. Angaben des pU aus Modul 3 A

CT: Computertomografie; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; pU: pharmazeutischer Unternehmer