Nerandomilast (idiopathische Lungenfibrose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-104 Version: 1.0 Stand: 12.11.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2396

DOI: 10.60584/A26-104

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nerandomilast (idiopathische Lungenfibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.08.2026

Interne Projektnummer

A26-104

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-104

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 (idiopathische Lungenfibrose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-104.

Schlagwörter

Nerandomilast, Idiopathische Lungenfibrose, Nutzenbewertung, NCT05321069

Keywords

Nerandomilast, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Benefit Assessment, NCT05321069

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

- Sophie Pauge
- Anna-Lena Firle
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Isabell Schellartz
- Claudia Selbach
- 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

Wirkstoff 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 idiopathischer Lungenfibrose (*Idiopathic pulmonary Fibrosis*, IPF).

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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 Medizinprodukthersteller 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 Medizinprodukthersteller 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 Medizinprodukthersteller 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 Medizinprodukthersteller 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 Medizinprodukteherstellers 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 Medizinprodukteherstellers 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.8
I 2 Fragestellung I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool I.18
I 3.1 Eingeschlossene Studien I.21
I 3.2 Studiencharakteristika I.22
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen I.38
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte I.38
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.57
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene I.57
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen I.59
I 6 Literatur I.62
I Anhang A Suchstrategien I.66
I Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (qualifizierende Ereignisse des kombinierten Endpunkts akute Exazerbation oder Tod) I.67
I Anhang C Ergänzende Darstellung der forcierten Vitalkapazität [FVC] I.68
I Anhang D Kaplan-Meier-Kurven, kumulative Inzidenz-Kurven und Verlaufskurven ... I.69
I Anhang D.1 Mortalität I.69
I Anhang D.2 Morbidität I.70
I Anhang D.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität I.74
I Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen I.75
I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.83

I Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nerandomilast I.8
Tabelle 3: Nerandomilast – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nerandomilast I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast vs. Pirfenidon oder Nintedanib I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast +/- AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo +/- AF-Hintergrundtherapie ... I.23
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast +/- AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo +/- AF-Hintergrundtherapie I.25
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) I.32
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie I.36
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) I.39
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) I.47
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast+ AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo+ AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) I.49
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) I.51
Tabelle 14: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) I.52
Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) I.55
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nerandomilast + Pirfenidon oder Nintedanib vs. Pirfenidon oder Nintedanib (AF-Teilpopulation) I.58
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nerandomilast + Pirfenidon oder Nintedanib im Vergleich zu Pirfenidon oder Nintedanib (AF-Teilpopulation) I.60

Tabelle 18: Nerandomilast – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.61
Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)..... I.67
Tabelle 20: Ergebnisse (FVC, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)..... I.68
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)..... I.76
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)..... I.78
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)..... I.79
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)..... I.80

I Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Studiendesign der FIBRONEER-IPF-Studie I.28
Abbildung 2: Diagnose-Matrix einer IPF-Erkrankung gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie.... I.31
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität (einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025), AF-Teilpopulation I.69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Exazerbation oder Tod (einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025), AF-Teilpopulation I.70
Abbildung 5: kumulative Inzidenz-Kurven zur Teilkomponente akute Exazerbation des kombinierten Endpunkts akute Exazerbation oder Tod jeglicher Ursache; einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025), AF-Teilpopulation I.71
Abbildung 6: kumulative Inzidenz-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (L-PF-Symptomscore; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025), AF-Teilpopulation I.72
Abbildung 7:Verlaufskurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025), AF-Teilpopulation I.73
Abbildung 8: kumulative Inzidenz-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025); AF-Teilpopulation..... I.74

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AF	antifibrotisch
ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
ATS	American Thoracic Society
BSC	Best supportive Care
CRF	Prüfbogen
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DL_{CO}	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ERS	European Respiratory Society
FVC	forcierte Vitalkapazität
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HRCT	hochauflösende Computertomografie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IPF	idiopathische Lungenfibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JRS	Japanese Respiratory Society
L-PF	Living with pulmonary Fibrosis
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PDE	Phosphodiesterase
PGIS	Patient’s Global Impression of Severity
PPF	progrediente pulmonale Fibrose
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse

Abkürzung	Bedeutung
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 Pirfenidon oder Nintedanib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit idiopathische Lungenfibrose (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 IPF	Pirfenidon oder Nintedanib

a. Nerandomilast kann im Anwendungsgebiet IPF sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einer AF-Hintergrundtherapie (Pirfenidon oder Nintedanib) eingesetzt werden.
b. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. Hinweise des GBA:

- 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) 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 Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit IPF 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

AF: antifibrotisch; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPF: idiopathische Lungenfibrose

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ab. Er bezieht sich in seinem Dossier auf das Beratungsgespräch am 12.01.2023. Dem folgend benennt er als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapiewahl nach ärztlicher Maßgabe und spezifiziert die Therapiewahl nach ärztlicher Maßgabe mit den von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffen Pirfenidon und Nintedanib.

Da der pU in seinem Dossier die beiden Wirkstoffe Pirfenidon und Nintedanib berücksichtigt, bleibt die Abweichung ohne Konsequenz. Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Informationsbeschaffung

Es wurde die RCT FIBRONEER-IPF identifiziert. Die Gesamtpopulation der Studie FIBRONEER-IPF umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer(AF)-Therapie (Pirfenidon oder Nintedanib; AF-Teilpopulation) als auch Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine AF-Therapie 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 AF-Hintergrundtherapie und in der Non-AF-Teilpopulation als Monotherapie.

Es liegt somit ein direkter Vergleich anhand der AF-Teilpopulation der FIBRONEER-IPF-Studie vor, in dem Nerandomilast gegenüber Placebo jeweils als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie mit Pirfenidon oder Nintedanib verglichen wird. Für den Vergleich von Nerandomilast als Add-on-Therapie zu einer zeitgleich neu initiierten Pirfenidon- oder Nintedanib-Therapie (umfasst auch therapienaive Patientinnen und Patienten) oder als Monotherapie jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA (Pirfenidon oder Nintedanib) liegt hingegen keine direkt vergleichende Studie vor.

Der pU legt ergänzend anhand der Non-AF-Teilpopulation der Studie FIBRONEER-IPF einen adjustierten indirekten Vergleich zu Nerandomilast als Monotherapie im Vergleich zu Nintedanib über den Brückenkomparator Placebo vor. Auf Komparatorseite zieht er hierfür die Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 und TOMORROW heran. Im Dossier liegen jedoch keine Angaben dazu vor, warum die Patientinnen und Patienten der Non-AF-Teilpopulation zu Studienbeginn keine AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib erhalten haben. Für den indirekten Vergleich muss für die Studienpopulationen sowohl eine Therapie mit Nerandomilast als auch eine Therapie mit Nintedanib prinzipiell infrage kommen. Mindestens 33 % der Patientinnen und Patienten der Non-AF-Teilpopulation haben eine frühere Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib abgebrochen. Und auch für diejenigen Patientinnen und Patienten, die noch nie eine Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib erhalten haben (66 %), 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-IPF, INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 und TOMORROW somit nicht gegeben.

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

Die Studie FIBRONEER-IPF ist eine abgeschlossene doppelblinde 3-armige RCT. Relevant für die vorliegende Bewertung ist der Vergleich des Behandlungsarms mit 18 mg Nerandomilast mit dem Placeboarm. In die Studie FIBRONEER-IPF eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren mit einer IPF-Diagnose. Durch die Einschlusskriterien konnten in die FIBRONEER-IPF-Studie Patientinnen und Patienten mit einer IPF und einer „wahrscheinlich IPF“-Diagnose eingeschlossen werden.

Als weiteres Einschlusskriterium mussten die Patientinnen und Patienten zu Visite 1 (Screening) entweder

- seit ≥ 12 Wochen eine bestehende stabile AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib (eine Kombination von Nintedanib und Pirfenidon war in der FIBRONEER-IPF-Studie nicht erlaubt) erhalten und beabsichtigen, diese nach der Randomisierung für die gesamte Studiendauer als Hintergrundtherapie fortzusetzen, oder
- seit ≥ 8 Wochen keine AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib erhalten und nicht beabsichtigen, diese zu beginnen oder wieder aufzunehmen.

Es wurden 1177 Patientinnen und Patienten stratifiziert nach bestehender AF-Therapie (ja vs. nein) im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme 9 mg Nerandomilast, 18 mg Nerandomilast bzw. Placebo randomisiert.

Die Behandlung mit Nerandomilast im 18 mg-Arm erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation. Entgegen der Fachinformation war eine (vorrübergehende) Dosisreduktion auf 9 mg Nerandomilast aufgrund von Diarrhö und Gewichtsverlust in der Studie FIBRONEER-IPF im 18 mg-Arm nicht vorgesehen. Zu den daraus resultierenden Konsequenzen für die Aussagesicherheit sowie zur Behandlung mit Nintedanib siehe unten.

Primärer Endpunkt der Studie FIBRONEER-IPF war die Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) zu Woche 52. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 28.01.2025 (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 Pirfenidon oder Nintedanib relevant (AF-Teilpopulation), da nur in dieser Population ein direkter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pirfenidon oder Nintedanib vorliegt. Sie umfasst 305 Patientinnen und Patienten im 18-mg-Nerandomilast-Arm sowie 306 Patientinnen und Patienten im Placeboarm. Insgesamt macht die AF-Teilpopulation ca. 78 % der Population dieser beiden Behandlungsarme der Studie FIBRONEER-IPF aus. Die Studienbehandlung (Nerandomilast oder Placebo) wird als Add-on zu einer seit mindestens 12 Wochen bestehenden stabilen AF-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 + AF-Hintergrundtherapie und die Kontrollseite als Placebo + AF-Hintergrundtherapie bezeichnet, wobei die AF-Hintergrundtherapie aus Pirfenidon oder Nintedanib bestehen kann.

Limitationen der Studie FIBRONEER-IPF

Die Einschlusskriterien der FIBRONEER-IPF-Studie sehen vor, dass Patientinnen und Patienten mit einer seit ≥ 12 Wochen vor Studienbeginn bestehenden stabilen AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib eingeschlossen wurden, die beabsichtigten, diese Behandlung nach der Randomisierung für die gesamte Studiendauer als Hintergrundtherapie fortzuführen. Als stabile Therapie wurde eine individuelle und allgemein verträgliche Behandlung ohne Dosisänderung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Screening mit entweder Pirfenidon oder Nintedanib definiert. Weitere Vorgaben zur AF-Therapie entsprechend den jeweiligen Fachinformationen gab es nicht. Zudem ist anhand der vorliegenden Angaben unklar, wie viele Patientinnen und Patienten eine AF-Therapie 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 Pirfenidon oder 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 die Patientinnen und Patienten angemessen mit Pirfenidon oder Nintedanib behandelt wurden. Die Unsicherheit, die sich aus dem Fehlen dieser Angaben ergibt, wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Zudem war in der Studie FIBRONEER-IPF 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-IPF 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 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 und schweren 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- und 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.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt, da ein relevanter Anteil von Therapieabbrüchen aus anderen Gründen als UEs vorliegt.

Aufgrund der weiter oben beschriebenen Limitation zu den Dosierungsangaben von Pirfenidon oder 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 AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Akute Exazerbation oder Tod

Für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod 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 AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwere respiratorische Ereignisse

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

Symptomatik (Living-with-pulmonary-Fibrosis[L-PF]-Symptomscore) und Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala [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 AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impactscore)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels L-PF-Impactscore, 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 AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere 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 AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Patientinnen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie gegenüber AF-Hintergrundtherapie. Für Patienten ergibt sich keinen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrund-therapie gegenüber AF-Hintergrundtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankung des Gastrointestinaltrakt (UEs), Diarrhö (UE) und Diarrhö (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankung des Gastrointestinaltrakt (UEs), Diarrhö (UEs) und Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie.

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 zeigt sich bei den spezifischen UEs Erkrankung des Gastrointestinaltrakt (UEs), Diarrhö (UEs) und Diarrhö (schwere UEs) sowie für Frauen im Endpunkt Abbruch wegen UEs ein höherer Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Therapie im Vergleich zu Pirfenidon oder Nintedanib. Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit IPF kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu bestehender Pirfenidon- oder Nintedanib- Therapie gegenüber Pirfenidon oder Nintedanib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Vergleich von Nerandomilast als Monotherapie oder als Add-on-Therapie zu einer neu initiierten Pirfenidon- oder Nintedanib-Therapie gegenüber Pirfenidon oder Nintedanib bei Erwachsenen mit IPF liegen keine geeigneten Daten vor. Die wichtige Frage nach dem besten Therapieansatz für therapienaive Patientinnen und Patienten bleibt damit unbeantwortet. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Monotherapie oder als Add-on-Therapie zu einer neu initiierten Pirfenidon- oder Nintedanib-Therapie gegenüber Pirfenidon oder 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 IPF[c]	Pirfenidon oder Nintedanib	▪ Nerandomilast als Add-on-Therapie zu bestehender Nintedanib- oder Pirfenidon-Therapie: Zusatznutzen nicht belegt ▪ Nerandomilast als Add-on-Therapie zu neu initiierter Pirfenidon- oder Nintedanib-Therapie oder als Monotherapie: Zusatznutzen nicht belegt (keine geeigneten Daten[d])

a. Nerandomilast kann im Anwendungsgebiet IPF sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einer AF-Hintergrundtherapie (Pirfenidon oder Nintedanib) eingesetzt werden.
b. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. Hinweise des GBA:
- 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) 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 Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit IPF 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. Der vom pU ergänzend vorgelegte indirekte Vergleich zu Nerandomilast als Monotherapie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; zur Begründung siehe Kapitel I 3. Zu Nerandomilast als Add-on-Therapie zu neu initiierter AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib (umfasst auch therapienaive Patientinnen und Patienten) legt der pU keine Daten vor.

AF: antifibrotisch; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPF: idiopathische 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 Pirfenidon oder Nintedanib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit idiopathische Lungenfibrose (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 IPF	Pirfenidon oder Nintedanib

a. Nerandomilast kann im Anwendungsgebiet IPF sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einer AF-Hintergrundtherapie (Pirfenidon oder Nintedanib) eingesetzt werden.
b. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. Hinweise des GBA:
- 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) 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 Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit IPF 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.

AF: antifibrotisch; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPF: idiopathische Lungenfibrose

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ab. Er bezieht sich in seinem Dossier auf das Beratungsgespräch am 12.01.2023 [2]. Dem folgend benennt er als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapiewahl nach ärztlicher Maßgabe und spezifiziert die Therapiewahl nach ärztlicher Maßgabe mit den von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffen Pirfenidon und Nintedanib.

Da der pU in seinem Dossier die beiden Wirkstoffe Pirfenidon und Nintedanib berücksichtigt, bleibt die Abweichung ohne Konsequenz. Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 11.06.2026)

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-IPF identifiziert. Die Gesamtpopulation der Studie FIBRONEER-IPF umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit bestehender antifibrotischer(AF)-Therapie (Pirfenidon oder Nintedanib; AF-Teilpopulation; siehe Abschnitt I 3.2, Textabschnitt zum Studiendesign) als auch Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine AF-Therapie 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 AF-Hintergrundtherapie und in der Non-AF-Teilpopulation als Monotherapie.

Der pU legt in Modul 4 A einen direkten Vergleich anhand der AF-Teilpopulation der FIBRONEER-IPF-Studie vor, in dem Nerandomilast gegenüber Placebo jeweils als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie mit Pirfenidon oder Nintedanib verglichen wird. Für den Vergleich von Nerandomilast als Add-on-Therapie zu einer zeitgleich neu initiierten Pirfenidon- oder Nintedanib-Therapie (umfasst auch therapienaive Patientinnen und

Patienten) oder als Monotherapie jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA (Pirfenidon oder Nintedanib) liegt keine direkt vergleichende Studie vor.

Zusätzlich führt der pU eine Informationsbeschaffung zu RCTs für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] durch. Dazu wählt der pU aus den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA Nintedanib als Komparator aus. Als Brückenkomparator wählt er jeweils Best supportive Care (BSC) oder Placebo + BSC. Für den indirekten Vergleich identifiziert der pU auf Interventionsseite die Studie FIBRONEER-IPF und zieht deren Non-AF-Teilpopulation heran. Auf Komparatorseite identifiziert er die Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 und TOMORROW [4-6].

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 AF-Hintergrundtherapie heran. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu Nerandomilast vs. Nintedanib betrachtet der pU ergänzend. Bei seiner Ableitung des Zusatznutzens verweist er auf aus seiner Sicht konsistente Effekte der Teilpopulationen der FIBRONEER-IPF-Studie sowie Effekte aus der Studie FIBRONEER-ILD im Anwendungsgebiet progrediente pulmonale Fibrose (PPF).

Vom pU ergänzend vorgelegter adjustierter indirekter Vergleich

Die für einen indirekten Vergleich potenziell relevanten Studien auf Vergleichsseite waren bereits Gegenstand in einer vergangenen Nutzenbewertung von Nintedanib bei IPF [7,8]. Bei den Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2 handelt es sich um 2-armige, im Verhältnis 3:2 randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien mit identischem Studiendesign und einer Behandlungsdauer von jeweils 52 Wochen. Der Vergleich erfolgte zwischen Nintedanib 150 mg 2-mal täglich und Placebo. Die Studie 1199.187 ist eine randomisierte (Verhältnis 1:1) Phase-IIIb-Studie zum Vergleich von Nintedanib 150 mg 2-mal täglich vs. Placebo mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Die Studie TOMORROW ist eine 5-armige, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-II-Dosisfindungsstudie mit einer Studiendauer von 52 Wochen, wobei für den indirekten Vergleich die Studienarme Placebo sowie Nintedanib 150 mg 2-mal täglich relevant sind. Eingeschlossen wurden in allen 4 Studien jeweils Erwachsene im Alter von mindestens 40 Jahren mit einer gemäß damals geltenden internationalen Leitlinien [9,10] diagnostizierten IPF, deren Diagnosezeitpunkt weniger als 5 Jahre zurücklag In die Studie INPULSIS 1 wurden insgesamt 515 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (Nintedanib + BSC: 309, Placebo + BSC: 206), in INPULSIS 2 waren es 551 Patientinnen und Patienten (Nintedanib + BSC: 331, Placebo + BSC: 220). In die Studie 1199.187 wurden insgesamt 113 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (Nintedanib + BSC: 56, Placebo + BSC: 57) und in die TOMORROW Studie in den relevanten Studienarmen 173 Patientinnen und Patienten (Nintedanib + BSC: 86, Placebo + BSC: 87). Weitere Details sind der entsprechenden Dossierbewertung zu entnehmen. Für den indirekten Vergleich

verwendet der pU die Non-AF-Teilpopulation der Studie FIBRONEER-IPF und eine Metaanalyse der 4 Nintedanib-Studien.

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-IPF wurden Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach bestehender AF-Therapie (keine AF-Hintergrundtherapie vs. bestehende AF-Hintergrundtherapie) 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-Hintergrundtherapie mit Pirfenidon oder Nintedanib 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 Hintergrundtherapie mit Pirfenidon oder Nintedanib zu Studienbeginn nicht beabsichtigen, eine solche zu beginnen oder wieder aufzunehmen.

In der FIBRONEER-IPF-Studie hatten etwa 66 % der Patientinnen und Patienten ohne bestehende AF-Therapie noch nie eine Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib erhalten und 33 % der Patientinnen und Patienten eine frühere AF-Therapie abgebrochen. Im Dossier liegen jedoch keine Angaben dazu vor, warum die Patientinnen und Patienten der Non-AF-Teilpopulation vor Studienbeginn keine AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib erhalten bzw. eine frühere Therapie abgebrochen haben. Als mögliche Ursache für das Ausbleiben einer AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib kommen beispielsweise eine kürzlich erfolgte Neudiagnose, Gegenanzeigen, ein Abbruch einer zuvor begonnen Therapie (etwa aufgrund von Nebenwirkungen) sowie eine fehlende Verfügbarkeit oder Erstattungsfähigkeit der AF-Therapie 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 [11]. Für den indirekten Vergleich muss für die Studienpopulationen sowohl eine Therapie mit Nerandomilast als auch eine Therapie mit Nintedanib prinzipiell infrage kommen. Mindestens für 33 % der Patientinnen und Patienten der Non-AF-Teilpopulation, die eine frühere Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib abgebrochen haben, wird jedoch davon ausgegangen, dass

eine (erneute) Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib nicht infrage kommt. Und auch für diejenigen Patientinnen und Patienten, die noch nie eine AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib erhalten haben (66 %), 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-IPF, INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 und TOMORROW 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 AF-Therapie mit Pirfenidon oder 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. Pirfenidon oder 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])
2022-001091-34 (FIBRONEER-IPF[c])	ja	ja	nein	ja [12]	ja [13,14]	ja[15,16]

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 Pirfenidon oder Nintedanib eingesetzt werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist eine Teilpopulation der Studie FIBRONEER-IPF (AF-Teilpopulation; siehe Abschnitt I 3.2) relevant, die ausschließlich zur Bewertung der Behandlungssituation von Nerandomilast als Add-on-Therapie zu einer bereits bestehenden AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib im Vergleich zu einer AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib geeignet ist. Für die Behandlungssituationen von Nerandomilast als Add-on-Therapie zu einer zeitgleich neu

initiierten AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib oder als Monotherapie jeweils im Vergleich zu Pirfenidon oder 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 Studie – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast +/- AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo +/- AF-Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
Nerandomilast vs. Placebo						
FIBRONEER-IPF	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ab 40 Jahren mit IPF-Diagnose[b] und: ▪ DL_{CO} ≥ 25 % des für Hämoglobin korrigierten Sollwerts ▪ FVC ≥ 45 % des vorhergesagten Sollwerts[c] ▪ mit stabiler oder ohne bestehender AF-Hintergrundtherapie[d]	Nerandomilast, 9 mg (N = 392)[e] Nerandomilast, 18 mg (N = 392) Placebo (N = 393) davon relevante Teilpopulation: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[f], 18 mg (n = 305) Placebo + AF-Hintergrundtherapie[f] (n = 306)	Screening: bis zu 8 Wochen Behandlung: ▪ Teil A: 52 Wochen ▪ Teil B: Fortsetzung der Therapie bis alle Patientinnen und Patienten die Visite zum Therapie- bzw. Studienende hatten[g] Nachbeobachtung: 7 (± 3 Tage) nach der letzten Studien-medikation	332 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Österreich, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 10/2022–12/2024 Datenschnitte: 16.08.2024[h] 28.01.2025[i]	primär: Veränderung der FVC (ml) zu Woche 52 sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast +/- AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo +/- AF-Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	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. Diagnose entsprechend der ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie von 2022 [17]und bestätigt durch die Prüfärztin / den Prüfarzt auf Grundlage eines HRCT des Brustkorbs (durchgeführt ≤ 12 Monate vor Visite 1) und – falls verfügbar – chirurgische Lungenbiopsie oder transbronchiale Kryobiopsie der Lunge. Bestätigung von „UIP"- oder „wahrscheinlichem UIP"-HRCT-Muster, das mit der klinischen Diagnose einer IPF übereinstimmt, durch eine zentrale Prüfung vor Visite 2. Bei Patientinnen und Patienten mit „unbestimmtem" HRCT-Befund musste die klinische Diagnose einer IPF vor Ort auf Grundlage einer (früheren) chirurgischen Lungenbiopsie oder Kryobiopsie, die ein histopathologisches Muster von „UIP" oder „wahrscheinlicher UIP" aufweist, bestätigt werden. Falls der HRCT-Befund „alternative Diagnose" lautet musste ebenfalls eine klinische Diagnose von IPF vor Ort auf Grundlage einer (früheren) chirurgischen Lungenbiopsie oder Kryobiopsie, die ein „UIP-Muster" aufweist, bestätigt werden.
c. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit FEV_1/FVC-Wert < 0,7.
d. Entweder mussten die Patientinnen und Patienten seit ≥ 12 Wochen vor Studienbeginn eine bestehende stabile AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib erhalten und beabsichtigen, die nach der Randomisierung für die gesamte Studiendauer als Hintergrundtherapie fortzuführen, oder seit mindestens 8 Wochen vor Studienbeginn keine AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib erhalten haben und nicht beabsichtigen, eine solche zu beginnen oder wieder aufzunehmen.
e. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
f. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib
g. Erstrandomisierte Patientinnen und Patienten sind bis zu 109 Wochen in der Studie verbleiben. Die zum 2. Datenschnitt noch in der Studie verbliebenen Patientinnen und Patienten konnten in eine 1-armige Extensionsstudie FIBRONEER-ON [18] wechseln.
h. präspezifizierte Hauptanalyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten die 52-wöchige Behandlung erhalten hatten
i. präspezifizierte finale Analyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten die Visite zum Therapie- bzw. Studienende hatten

AF: antifibrotisch; ALAT: Latin American Thoracic Association; ATS: American Thoracic Society; BSC: Best supportive Care; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; ERS: European Respiratory Society; FEV_1: Forcierte exspiratorische 1-Sekunden-Kapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; HRCT: hochauflösende Computertomografie; IPF: idiopathische Lungenfibrose; JRS: Japanese Respiratory Society; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UIP: Usual interstitial Pneumonia

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast +/- AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo +/- AF-Hintergrundtherapie

Studie	Intervention	Vergleich
FIBRONEER-IPF	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 AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib in den ersten 12 Wochen der Studienbehandlung ▪ PDE1-, PDE3-, PDE4- oder PDE10-Inhibitoren sowie nicht selektiven PDE-Inhibitoren ≤ 30 Tagen vor Visite 1, während der Studienbehandlung PDE4-Inhibitoren sowie nicht selektiven PDE-Inhibitoren[a] ▪ Stammzelltherapie zur Behandlung der Lungenfibrose ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren und Kombinationen von CYP3A4-Inhibitoren ▪ immunmodulierende Medikamente (außer oralen Kortikosteroiden) oder Prednison > 15 mg/Tag bzw. eine äquivalente Dosis **Erlaubte Begleitbehandlung** ▪ AF-Teilpopulation: Fortführung einer bereits seit ≥ 12 Wochen vor Studienvisite 1 (Screening) in stabiler Dosierung bestehenden Pirfenidon- oder Nintedanib-Therapie. Die Patientinnen und Patienten sollten beabsichtigen, diese Behandlung für die gesamte Studiendauer fortzuführen. Eine gleichzeitige Gabe von Nintedanib und Pirfenidon war nicht erlaubt. Dosisunterbrechungen und / oder -anpassungen der AF-Hintergrundtherapie im Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes gemäß Fachinformation z. B. zur Behandlung von UEs ▪ bei Patientinnen und Patienten ohne AF-Hintergrundtherapie: Frühestens 12 Wochen nach Studienbeginn: Pirfenidon oder Nintedanib als Notfallmedikation bei Krankheitsprogression und / oder IPF-Exazerbation nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes ▪ Prednison > 15 mg/Tag bzw. eine äquivalente Dosis bei einer (vermuteten) akuten IPF-Exazerbation	

a. Zu Beginn der Studie waren ebenfalls PDE1-, PDE3 und PDE10-Inhibitoren während der Studienbehandlung nicht erlaubt. Mit Amendment 3 vom 20.09.2023 wurde das Verbot auf diejenigen PDE-Inhibitoren beschränkt, die mit PDE4-Inhibitoren interferieren.

AF: antifibrotisch; CYP3A4: Cytochrome P450 3A4; IPF: idiopathische Lungenfibrose; PDE: Phosphodiesterase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Studie FIBRONEER-IPF ist eine abgeschlossene doppelblinde 3-armige RCT. In der Studie wurden Nerandomilast in den Dosierungen 9 mg und 18 mg sowie Placebo verabreicht. Die Zulassung von Nerandomilast bezieht sich auf eine Dosierung von 18 mg [19]. Relevant für die vorliegende Bewertung ist daher der Vergleich des Behandlungsarms mit 18 mg Nerandomilast (im Folgenden Interventionsarm genannt) mit dem Placebo-Arm (im Folgenden Vergleichsarm genannt). In die Studie FIBRONEER-IPF eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren mit einer IPF-Diagnose gemäß der American-Thoracic-Society(ATS)/European-Respiratory-Society(ERS)/Japanese-Respiratory-Society(JRS)/Asociación-Latinoamericana-de-Tórax(ALAT)-Leitlinie von 2022 [17].

Die Patientinnen und Patienten mussten eine forcierte Vitalkapazität (FVC) von ≥ 45 % des Sollwertes aufweisen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit FEV_1/FVC-Wert < 0,7 zu Studienbeginn. Die für Hämoglobin korrigierte Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) der Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings zwischen ≥ 25 % und < 90 % des Sollwerts liegen. Mit dem globalen Amendment 2 vom 10.05.2023 wurde das Einschlusskriterium auf eine für Hämoglobin korrigierte DL_{CO} von ≥ 25 % geändert. Patientinnen und Patienten, die auf der Warteliste für eine Lungentransplantation standen, konnten ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden.

Als weiteres Einschlusskriterium mussten die Patientinnen und Patienten zu Visite 1 (Screening) entweder

- seit ≥ 12 Wochen eine bestehende stabile AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib (eine Kombination von Nintedanib und Pirfenidon war in der FIBRONEER-IPF-Studie nicht erlaubt) erhalten und beabsichtigen, diese nach der Randomisierung für die gesamte Studiendauer als Hintergrundtherapie fortzusetzen, oder
- seit ≥ 8 Wochen keine AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib erhalten und nicht beabsichtigen, diese zu beginnen oder wieder aufzunehmen.

Es wurden 1177 Patientinnen und Patienten stratifiziert nach bestehender AF-Therapie (ja vs. nein) im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme 9 mg Nerandomilast, 18 mg Nerandomilast bzw. Placebo randomisiert.

Die Behandlung mit Nerandomilast im 18 mg-Arm erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [19]. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten 2-mal täglich im Abstand von 12 Stunden eine Dosis von 18 mg Nerandomilast. Entgegen der Fachinformation war eine (vorrübergehende) Dosisreduktion auf 9 mg Nerandomilast aufgrund von Diarrhö und Gewichtsverlust in der Studie FIBRONEER-IPF im 18 mg-Arm nicht vorgesehen. Zu den daraus resultierenden Konsequenzen für die Aussagesicherheit sowie zur Behandlung mit Pirfenidon oder Nintedanib siehe unten (Textabschnitt zu Limitationen der Studie FIBRONEER-IPF).

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-IPF 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-IPF war die Veränderung der FVC (ml) zu Woche 52. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

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 Pirfenidon oder Nintedanib (AF-Teilpopulation) relevant, da nur für diese Teilpopulation ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pirfenidon oder Nintedanib vorliegt. Sie umfasst 305 Patientinnen und Patienten im 18-mg-Nerandomilast-Arm sowie 306 Patientinnen und Patienten im Placeboarm. Insgesamt macht die AF-Teilpopulation ca. 78 % der Population dieser beiden Behandlungsarme der Studie FIBRONEER-IPF aus. Die Studienbehandlung (Nerandomilast oder Placebo) wird als Add-on zu einer seit mindestens 12 Wochen bestehenden stabilen AF-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 + AF-Hintergrundtherapie und die Kontrollseite als Placebo + AF-Hintergrundtherapie bezeichnet, wobei die AF-Hintergrundtherapie aus Pirfenidon oder Nintedanib bestehen kann.

Datenschnitte und Beobachtungsdauer

Die Studie FIBRONEER-IPF bestand aus 2 Studienphasen (siehe Abbildung 1) mit insgesamt 2 präspezifizierten Datenschnitten. Teil A umfasste für jede Patientin und jeden Patienten die Behandlungsphase mit der Studienmedikation bis 52 Wochen nach der Randomisierung. Teil 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 Teil B der Studie FIBRONEER-IPF erhielten, konnten eine Weiterbehandlung mit Nerandomilast in einer offenen Extensionsstudie FIBRONEER-ON erhalten [18].

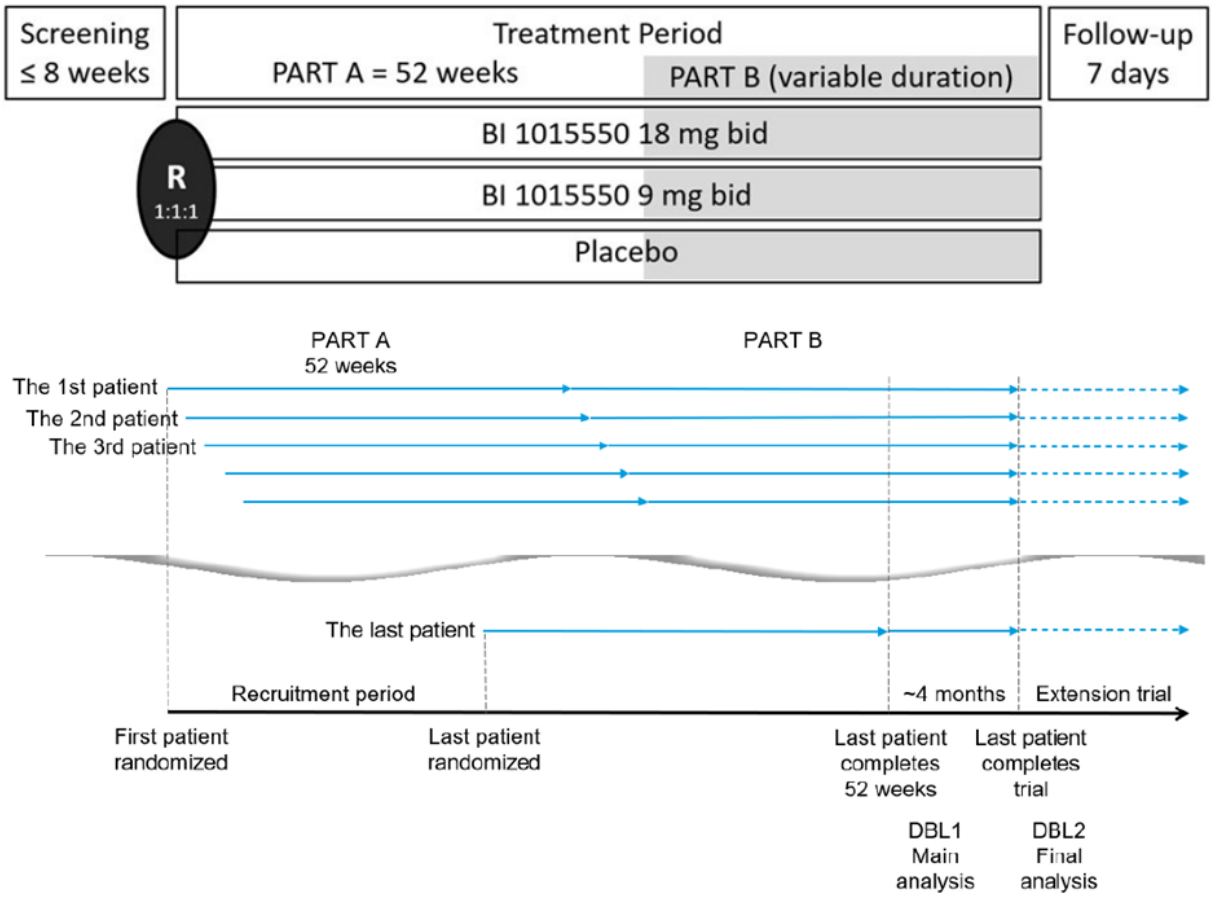


Abbildung 1: Studiendesign der FIBRONEER-IPF-Studie

Für die FIBRONEER-IPF-Studie liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 16.08.2024: präspezifizierte Hauptanalyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten mindestens eine 52-wöchige Behandlung erhalten hatten
- 2. Datenschnitt vom 28.01.2025: 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 vom 28.01.2025 vor. Ergänzend legt er in Anhang 4 G zu allen Endpunkten Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vom 16.08.2024. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 28.01.2025 (finale Analyse) herangezogen.

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

Zum 2. Datenschnitt betrug die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen 16,5 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer lag in beiden Studienarmen bei 17 Monaten. 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 D) lässt sich entnehmen, dass sich die Beobachtungsdauer beispielsweise für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht zwischen den Behandlungsarmen systematisch unterscheidet. Anhand der vorliegenden Daten wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer über alle Endpunkte hinweg vergleichbar ist.

Limitationen der Studie FIBRONEER-IPF

Eingeschränkte Angaben zur Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Einschlusskriterien der FIBRONEER-IPF-Studie sehen vor, dass Patientinnen und Patienten mit einer seit ≥ 12 Wochen vor Studienbeginn bestehenden stabilen AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib eingeschlossen wurden, die beabsichtigten, diese Behandlung nach der Randomisierung für die gesamte Studiendauer als Hintergrundtherapie fortzuführen. Als stabile Therapie wurde eine individuelle und allgemein verträgliche Behandlung ohne Dosisänderung innerhalb der letzten 12 Wochen vor Screening mit entweder Pirfenidon oder Nintedanib definiert. Weitere Vorgaben zur AF-Therapie entsprechend den jeweiligen Fachinformationen gab es nicht.

Gemäß Fachinformation von Pirfenidon [20] sollte die Dosis in mehreren Schritten auf die empfohlene Tagesdosis auftitriert werden, bis eine Dosis von 801 mg 3-mal täglich (d. h. 2403 mg/Tag) erreicht wird. Bei anhaltenden Nebenwirkungen kann die Dosis von Pirfenidon gemäß Fachinformation vorübergehend reduziert werden. Gemäß der Fachinformation von Nintedanib [21] 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 Patienten empfohlen wird, die 150 mg 2-mal täglich nicht tolerieren. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass für Patientinnen und Patienten mit AF-Therapie zu Studienbeginn ca. 15 % im Interventionsarm und ca. 18 % im Kontrollarm weniger als 2400 mg/Tag Pirfenidon erhielten, während 85 % bzw. 82 % eine Dosierung von 2400 mg und darüber erhielten. Nintedanib mit einer Dosierung von weniger als 300 mg/Tag erhielten ca. 18 % im Interventionsarm und ca. 14 % im Kontrollarm, während 82 % bzw. 86 % eine Dosierung von 300 mg oder darüber erhielten. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten eine AF-Therapie 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 Pirfenidon oder 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 die Patientinnen und Patienten angemessen mit Pirfenidon oder 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-IPF entgegen der Fachinformation [19] 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-IPF 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-IPF

Entblindung des Sponsors

Mit dem globalen Amendment 3 vom 20.09.2023 wurde die Entblindung des Sponsors nach der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt festgelegt, um Nutzen und Risiko von beiden 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 vom 16.08.2024 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 IPF gemäß Leitlinien

Gemäß S2k Leitlinie von 2020 werden für eine IPF-Diagnose folgende Kriterien 1 und 2 oder 1 und 3 vorausgesetzt [22]:

1) Ausschluss einer Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) bekannten Ursache
2) Vorhandensein eines Usual-interstitial-Pneumonia(UIP)-Musters im hochauflösendem Computertomografie (HRCT)
3) spezifische Kombinationen von HRCT und Histologie

Daraus ergibt sich laut aktueller ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie folgende Diagnose-Matrix, wonach sich eine IPF-Diagnose aus der Kombination von HRCT und Histologie besteht:

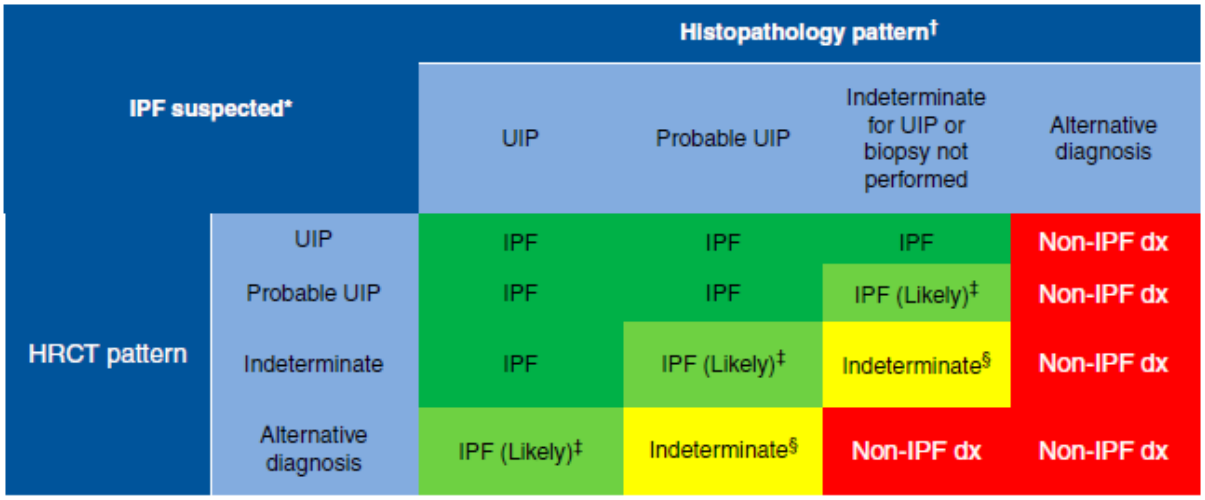


Abbildung 2: Diagnose-Matrix einer IPF-Erkrankung gemäß ATS/ERS/JRS/ALAT-Leitlinie [17]

Eine IPF-Diagnose musste in der FIBRONEER-IPF-Studie durch die Prüfärztin / den Prüfarzt auf Grundlage einer HRCT des Brustkorbs (durchgeführt ≤ 12 Monate vor Visite 1) und – falls verfügbar – durch eine (frühere) chirurgische Lungenbiopsie oder transbronchiale Kryobiopsie der Lunge bestätigt werden. Im HRCT musste ein „UIP“- oder „wahrscheinlichem UIP“-Muster vorliegen und durch eine zentrale Prüfung vor Visite 2 bestätigt werden. Bei Patientinnen und Patienten mit „unbestimmtem“ HRCT-Befund musste die klinische Diagnose einer IPF vor Ort auf Grundlage einer (früheren) chirurgischen Lungenbiopsie oder Kryobiopsie, die ein histopathologisches Muster von „UIP“ oder „wahrscheinlicher UIP“ aufweist, bestätigt werden. Ab dem globalen Amendment 2 vom 10.05.2023 konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, deren HRCT-Befund „alternative Diagnose“ lautet, wenn die klinische Diagnose von IPF vor Ort auf Grundlage einer (früheren) chirurgischen Lungenbiopsie oder Kryobiopsie, die ein „UIP-Muster“ aufweist, bestätigt wurde.

Durch die Einschlusskriterien konnten in die FIBRONEER-IPF-Studie Patientinnen und Patienten mit einer IPF und einer „wahrscheinlich IPF“-Diagnose eingeschlossen werden. Dies wurde durch die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens kritisch angemerkt [11]. Eine „wahrscheinlich IPF“-Diagnose ergibt sich bei Patientinnen und Patienten mit folgenden Konstellationen:

- einem HRCT mit wahrscheinlichem UIP ohne histopathologische Bestätigung
- einem unbestimmten HRCT-Befund und histopathologischen Muster eines wahrscheinlichen UIP
- bei einer alternativen Diagnose im HRCT und einer histopathologischen UIP-Muster einer UIP

In den Studienunterlagen liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten mit einer „wahrscheinlich IPF“-Diagnose in die Studie FIBRONEER-IPF eingeschlossen wurden. Der EMA lag eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt vor, in der Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die kein eindeutiges oder wahrscheinlich UIP-Muster im HRCT aufwiesen, jedoch gemäß Leitlinie auf der Grundlage zusätzlicher verfügbarer histologischer Informationen aus einer Lungenbiopsie mit der Diagnose „wahrscheinlich IPF“ randomisiert wurden. Gemäß EMA zeigte die Sensitivitätsanalyse zum primären Endpunkt konsistente Ergebnisse in der Gesamtpopulation, der Anteil der ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einer „wahrscheinlichen IPF“ wurde indes nicht berichtet. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose „wahrscheinlich IPF“ wird in der vorliegende Nutzenbewertung nicht als relevante Unsicherheit bewertet.

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 + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Nerandomilast + AF-Hintergrund-therapie[a]** **N = 305**	**Placebo + AF-Hintergrund-therapie[a]** **N = 306**
FIBRONEER-IPF		
Alter [Jahre], MW (SD)	70 (8)	70 (7)
Geschlecht [w / m], %	16 / 84	12 / 88
Region, n (%)		
Europa	136 (45)	136 (44)
Kanada und USA	56 (18)	75 (25)
Asien	79 (26)	72 (24)
andere	34 (11)	23 (8)
Raucherstatus, n (%)		
Nichtraucher	80 (26)	90 (29)
Exraucher	216 (71)	214 (70)
Raucher	9 (3)	2 (< 1)
Zeit seit IPF-Diagnose [Jahre]		
MW (SD)	3,8 (2,7)	3,7 (2,6)
Median [Q1; Q3]	3,3 [1,9; 5,1]	3,2 [1,8; 5,3]
Zeit seit IPF-Diagnose, n (%)		
≤ 1 Jahr	30 (9,8)	34 (11,1)
> 1 Jahr bis ≤ 3 Jahre	109 (35,7)	106 (34,6)

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

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Nerandomilast + AF-Hintergrund-therapie[a]** **N = 305**	**Placebo + AF-Hintergrund-therapie[a]** **N = 306**
> 3 Jahre bis ≤ 5 Jahre	88 (28,9)	85 (27,8)
> 5 Jahre	78 (25,6)	81 (26,5)
FVC [ml], MW (SD)	2846,2 (752,1)	2872,6 (781,4)
FVC [% Sollwert], MW (SD)	77,4 (16,1)	76,0 (17,7)
DL_{CO} [% Sollwert], MW (SD)	49,9 (17,0)	49,0 (15,3)
Sauerstoffsättigung gemäß Pulsoximetrie [%], MW (SD)	96,1 (2,0)	96,1 (1,9)
Sauerstofftherapie, n (%)		
ja	76 (25)	73 (24)
nur während des Schlafs	9 (3)	16 (5)
nur während körperlicher Aktivität	39 (13)	39 (13)
während Schlaf oder körperlicher Aktivität	16 (5)	10 (3)
durchgehend	12 (4)	8 (3)
nein	227 (74)	229 (75)
fehlend	2 (< 1)	4 (1)
bestehende AF-Hintergrundtherapie, n (%)		
Nintedanib	178 (58)	173 (57)
Pirfenidon	127 (42)	133 (43)
Dauer der bestehenden AF-Hintergrundtherapie [Monate], Median [Q1; Q3]	23,3 (12,3; 41,8)	25,1 (12,1; 45,3)
Therapieabbruch (Nerandomilast oder Placebo), n (%)		
bis Woche 52	67 (22)[b]	56 (18)[b]
Gesamtstudiendauer	80 (26)[c]	78 (25)[c]
Studienabbruch, n (%)		
bis Woche 52	25 (8)[d]	26 (9)[d]
Gesamtstudiendauer	47 (15)[e]	45 (15)[e]

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

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Nerandomilast + AF-Hintergrund-therapie[a]** **N = 305**	**Placebo + AF-Hintergrund-therapie[a]** **N = 306**
a. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib 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 (15 % vs. 11 %), Rückzug der Einwilligung (3 % vs. 4 %), andere (3 % vs. 3 %). Zum Abbruch der AF-Hintergrundtherapie mit Pirfenidon oder 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 (19 % vs. 13 %), Rückzug der Einwilligung (4 % vs. 6 %), andere (4 % vs. 6 %). Zum Abbruch der AF-Hintergrundtherapie mit Pirfenidon oder Nintedanib liegen keine Angaben vor. d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligung (1 % vs. < 1 %), andere (2 % vs. 2 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 13 vs. Kontrollarm: 18). e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligung (2 % vs. < 1 %), andere (6 % vs. 4 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 23 vs. Kontrollarm: 30). AF: antifibrotisch; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; IPF: idiopathische Lungenfibrose; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit AF-Hintergrundtherapie; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika in der FIBRONEER-IPF-Studie sind für die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit AF-Hintergrundtherapie zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren Männer (84 % bzw. 88 %). Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt und stammten größtenteils aus Europa (ca. 45 %). In die Studie wurden überwiegend ehemalige Raucherinnen bzw. Raucher (ca. 70 %) und aktive Raucherinnen bzw. Raucher (26 % bzw. 29 %) eingeschlossen.

Bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag die IPF-Diagnose zu Studienbeginn im Median 3,3 Jahre zurück. Bei rund 10 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag die IPF-Diagnose weniger als ein Jahr zurück, während bei mehr als 25 % die Diagnose bereits seit über 5 Jahren bestand. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten eine bestehende AF-Therapie mit Pirfenidon (42 % vs. 43 %) oder Nintedanib (58 % vs. 57 %) Die mediane Dauer der bestehenden AF-Therapie vor Studienbeginn war im Vergleichsarm etwas länger als im Interventionsarm.

In beiden Behandlungsarmen lag die durchschnittliche FVC bei ca. 77 % und die durchschnittliche DL_{CO} bei 49 % des Sollwerts. Rund ein Viertel der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nahmen eine Sauerstofftherapie in Anspruch, wobei die Sauerstofftherapie bei den meisten ausschließlich nur während körperlicher Aktivität erforderlich war.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (d. h. Abbruch der Studienmedikation mit Nerandomilast oder Placebo) betrug über die gesamte Studiendauer im Interventionsarm 26 % und im Vergleichsarm 25 %. Häufigster Grund für einen Therapieabbruch waren UEs (19 % vs. 13 %). Zum Abbruch der AF-Hintergrundtherapie mit Pirfenidon oder Nintedanib liegen keine Angaben vor. Die Studie abgebrochen haben je Behandlungsarm 15 %, wobei diese Angabe auch Todesfälle enthält.

Folgetherapien

Wegen der hohen Anteile an vorzeitigen Therapieabbrechern (rund 1 Viertel) sind für die vorliegende Bewertung die durchgeführten Folgetherapien von Interesse. Es ist grundsätzlich positiv anzumerken, dass gemäß Studienplanung in der Studie FIBRONEER-IPF 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 sich diese zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden. Grundsätzlich ist es sachgerecht, dass bei Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen UE) die Pirfenidon- oder 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 IPF sind neben Nerandomilast, Pirfenidon und Nintedanib keine weiteren AF-Therapien zugelassen. In der S2k-Leitlinie wird für Patientinnen und Patienten ein Therapiewechsel der AF-Therapie empfohlen, sofern eine AF-Therapie sich als unzureichend wirksam erwiesen hat oder wegen Nebenwirkungen abgebrochen wurde [23]. Für die Studie FIBRONEER-IPF liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten nach Abbruch der Studienbehandlung oder der AF-Hintergrundtherapie mit Pirfenidon oder Nintedanib einen Therapiewechsel mit dem jeweils anderen Wirkstoff erhalten haben. Es liegen lediglich Angaben zu den durchgeführten Lungentransplantationen vor (in der AF-Teilpopulation 6 [2 %] vs. 8 [3 %]). 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 + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass sich die Ergebnisse der FIBRONEER-IPF-Studie aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs und des Studiendesigns auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Er gibt an, dass die in der Studie verwendeten Kriterien zur Diagnostik und Behandlung der IPF einer internationalen Leitlinie [17] entspreche, welche auch im deutschen Versorgungskontext angewendet werde. Zudem entspreche das Durchschnittalter der Studienpopulation mit bestehender AF-Hintergrundtherapie mit rund 70 Jahren der Altersverteilung in Deutschland und die höhere Zahl männlicher Studienteilnehmer entspreche der höheren Prävalenz von IPF bei Männern. Der pU hebt zudem hervor, dass die FIBRONEER-IPF-Studie unter anderem in 21 deutschen Zentren durchgeführt wurde. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit und ohne bestehende AF-Hintergrundtherapie spiegelten unterschiedliche Behandlungsstrategien im deutschen Versorgungskontext wider. Er gibt auch an, dass keine Effektmodifikationen mit Hinweis auf einen von der Gesamtpopulation abweichenden Zusatznutzen beobachtet worden seien.

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

Es ist anzumerken, dass sich in den Subgruppenergebnissen zum Merkmal Region in der Tendenz regionale Unterschiede der beobachteten Effekte zeigen, allerdings ohne statistische Signifikanz (siehe Abschnitt I 4.4).

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 EQ-5D VAS
- 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, schweres UE)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) 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 + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (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, schwere UEs[b])	Diarrhö (PT, UE)
FIBRONEER-IPF	ja	ja	nein[c]	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	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

AF: antifibrotisch; 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

Anmerkung 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 [24,25]. Auch die EMA erarbeitet gegenwärtig eine Guideline zur klinischen Untersuchung medizinischer Produkte im vorliegenden Indikationsgebiet IPF, wo auch die Relevanz und Limitationen aktuell verwendeter Endpunkte, wie die Lungenfunktion, im Indikationsgebiet adressiert werden soll [26]. Durch das europäische COCOS-IPF-Konsortium wurden Dyspnoe, akute Exazerbationen, Lebenszufriedenheit und Aktivitäten des täglichen Lebens als besonders wichtige Endpunkte identifiziert [25].

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 Ergebnisse zwischen Haupt- und Sensitivitätsanalyse nicht unterscheiden.

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 FVC ist das Lungenvolumen, das nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmet werden kann. Sie wurde in der Studie FIBRONEER-IPF mittels Spirometrie erfasst. Der pU ordnet den Endpunkt als Morbiditätsendpunkt zu. Zudem verweist er auf die Daten zur Validierung der FVC als Surrogat für Mortalität, die im Rahmen der Nutzenbewertung zu Nintedanib bei mit chronischer progredienter fibrosierender ILD vorgelegt und diskutiert wurden [27,28]. 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 FVC als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren, wurde in der Dossierbewertung zu Nintedanib A20-71 ausführlich diskutiert [27]. Aufgrund der dort beschriebenen Mängel der Surrogatvalidierung und des beobachteten Effekts wurde die FVC nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet [27]. Der pU adressiert diese Mängel nicht im vorliegenden Dossier. Er legt auch 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 37 % vs. 38 % 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-IPF 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 [11].

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 SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, darunter insbesondere das 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. Der pU führt im Studienbericht aus, dass nicht alle eingegangenen Aufnahmediagnosen auf Atemwegserkrankungen zurückzuführen seien, sondern andere Grunderkrankungen erfasst wurden, wobei im Verlauf sekundäre Atemwegsbeschwerden festgestellt worden seien. Für die in der Nutzenbewertung relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zu den eingehenden Diagnosen der respiratorisch bedingten Hospitalisierung in der FIBRONEER-IPF-Studie 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 Morbidität 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-IPF 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
- im CT neu aufgetretene bilateraler Milchglastrübung und / oder Konsolidierung überlagert von einem Hintergrundmuster, das mit einer IPF vereinbar ist
- Verschlechterung nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung erklärbar

Die Definition der akuten Exazerbationen in der FIBRONEER-IPF-Studie entspricht der Definition dem International Working Group Report bei IPF [29]. 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 [29]. Sowohl bestätigte als auch vermutete Exazerbationen stellen ein patientenrelevantes Ereignis dar [29]. 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 hinreichend ähnlich bezüglich des Schweregrads engeschätzt. 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 progredient fibrosierenden Lungenerkrankungen (IPF oder PPF). Er wurde aus der inhaltlich bereits validierten Pilotversion des für idiopathische Lungenfibrose (IPF) entwickelten Fragebogens Living with idipoathic pulmonary Fibrosis (L-IPF) abgeleitet [30,31]. 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 in 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 [27,32]. Mit seinem Dossier hat der pU nun einen Bericht zu weiteren Untersuchungen psychometrischer Eigenschaften des L-PF vorgelegt [33] 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 [34] 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. Im Dossier liegen keine Auswertungen einschließlich Nachbeobachtungen nach Lungentransplantation vor. Es werden daher die Auswertungen mit Zensierungen nach Lungentransplantation für diesen Endpunkt herangezogen.

Dyspnoe, Husten und Fatigue (PGIS)

Neben der Erfassung von Dyspnoe, Husten und Fatigue mittels L-PF wurden diese Symptome in der Studie FIBRONEER-IPF 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-IPF 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 ca. 74 % 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 das 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 E). 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).

Abweichungen der Ergebnisse in Modul 4 A von Modul 5

Die in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse zu den Nebenwirkungen (Gesamtraten sowie auf SOC-, PT-Ebene) weichen von den entsprechenden Ergebnissen im Modul 5 ab, ohne dass der pU dies begründet oder dass der Grund für diese Abweichung 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 133 (43,6 %) vs. 133 (43,5 %) Ereignisse (einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse) bzw. 124 (40,7 %) vs. 129 (42,2 %) Ereignisse (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) aufgetreten, während gemäß Angabe in Modul 5 nur 121 (40,0 %) vs. 126 (41,2 %) 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 [19].

Die Auswertungen zu HADS und C-SSRS werden nicht zur Bewertung herangezogen. Die Betrachtung psychischer Belastungen 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 + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)

Studie	Studienebene	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	Erkrankung des Gastrointestinaltrakt (SOC, UEs)	Diarrhö (PT, UEs)	Diarrhö (PT, schwere UEs[b])
FIBRONEER-IPF	N	N	N	–[c]	N	N	N	H[d]	H[d]	N[e]	N	N	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 und diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und Modul 5 (siehe Abschnitt I 4.1).
e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe folgenden Fließtext).

AF: antifibrotisch; 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

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 und schweren 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- und therapiebezogen sein können (insbesondere Ereignisse der SOC-Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; siehe Tabellen in I Anhang E). Die dadurch verbleibende, nicht auflösbare Unsicherheit führt zu

einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten (siehe Abschnitt I 4.1).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt, da ein relevanter Anteil von Therapieabbrüchen aus anderen Gründen als UEs vorliegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ für diese jedoch nicht mehr erfassbar ist. Wie viele UEs dies betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Limitation zu den Dosierungsangaben von Pirfenidon oder 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 + AF-Hintergrundtherapie gegenüber Placebo + AF-Hintergrundtherapie bei Erwachsenen mit IPF und bestehender AF-Hintergrundtherapie 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 sind in I Anhang D. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs sind in I Anhang E dargestellt.

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

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a]**		**Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]**		**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a] vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
FIBRONEER-IPF (2. Datenschnitt 28.01.2025)					
Mortalität					
Gesamtüberleben[d]	305	n. e. [k. A.] 23 (7,5)	306	n. e. [k. A.] 30 (9,8)	0,81 [0,47; 1,39]; 0,445
Morbidität					
akute Exazerbation[e] oder Tod[d]	305	n. e. [k. A.] 42 (13,8)	306	n. e. [k. A.] 47 (15,4)	0,94 [0,62; 1,42]; 0,755
akute Exazerbation[d, e]	305	n. e. [k. A.] 29 (9,5)	306	n. e. [k. A.] 30 (9,8)	1,01 [0,60; 1,68]; 0,976
schwere respiratorische Ereignisse[f]	keine geeigneten Daten vorhanden[g]				
Symptomatik[h] (L-PF-Symptomscore – Zeit bis zur 1. Verschlechterung[i])	305	17,9 [k. A.] 138 (45,2)	306	17,8 [k. A.] 131 (42,8)	1,17 [0,92; 1,49]; 0,194[j]
Dyspnoe[h, i]	305	n. e. [k. A.] 102 (33,4)	306	19,8 [k. A.] 120 (39,2)	0,86 [0,66; 1,13][j]
Husten[h, i]	305	10,1 [k. A.] 172 (56,4)	306	12,0 [k. A.] 168 (54,9)	1,11 [0,89; 1,37][j]
Fatigue[h, i]	305	10,1 [k. A.] 185 (60,7)	306	10,3 [k. A.] 176 (57,5)	1,14 [0,93; 1,41][j]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
L-PF-Impactscore (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)[h, i]	305	18,3 [k. A.] 127 (41,6)	306	17,3 [k. A.] 141 (46,1)	0,97 [0,76; 1,23]; 0,783[j]

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

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a]**		**Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]**		**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a] vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**

a. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib
b. Im Dossier des pU liegen keine Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis vor. Die Angaben wurden daher näherungsweise den Kaplan-Meier-Kurven bzw. kumulativen Inzidenz-Kurven entnommen.
c. Aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der kategorialen Variable Behandlung sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes)
d. Auswertung einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation
e. Zur Definition akute Exazerbationen siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.
f. operationalisiert als respiratorisch bedingte Hospitalisierungen
g. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
h. Auswertung mit Zensierung nach Lungentransplantation; für diesen Endpunkt liegen im Dossier keine Auswertungen einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation vor.
i. Eine Zunahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
j. Aus Cox-Regressionsmodell mit den kategorialen Variablen Behandlung sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes), hämoglobinkorrigiertem DLCO-Ausgangswert (% des Sollwertes) und L-PF-Score zum Ausgangswert

AF: antifibrotisch; CT: Computertomografie; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; HR: Hazard Ratio; IPF: idiopathische Lungenfibrose; 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; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a]			Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]			Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a] vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]
	N[b]	Werte Studienbeginn MW (SE)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)[c]	N[b]	Werte Studienbeginn MW (SE)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)[c]	MWD [95 %-KI]; p-Wert[c]
FIBRONEER-IPF (2. Datenschnitt 28.01.2025)							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)[d]	297	74,0 (1,0)	−3,7 (0,9)	295	73,8 (1,0)	−3,6 (0,9)	−0,1 [−2,7; 2,5]; 0,955

a. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib
b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn (und zu Woche 64) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
c. Aus MMRM mit einem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite, sowie einem Interaktionsterm zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte.
d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100)

AF: antifibrotisch; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; 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 + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a]		Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]		Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a] vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[b]
FIBRONEER-IPF (2. Datenschnitt 28.01.2025)					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)[c]	305	298 (97,7)	306	299 (97,7)	–
SUEs[c, d]	305	124 (40,7)	306	129 (42,2)	0,96 [0,80; 1,16]; 0,770
schwere UEs[c, d, e]	305	109 (35,7)	306	102 (33,3)	1,07 [0,86; 1,33]; 0,564
Abbruch wegen UEs[c, d]	305	52 (17,0)	306	37 (12,1)	1,41 [0,95; 2,08]; 0,089
Erkrankung des Gastrointestinaltrakt (SOC, UEs)	305	194 (63,6)	306	139 (45,4)	1,40 [1,21; 1,63]; < 0,001
Diarrhö (PT, UEs)	305	142 (46,6)	306	66 (21,6)	2,16 [1,69; 2,76]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs)	305	10 (3,3)	306	2 (0,7)	5,02 [1,11; 22,71]; 0,020

a. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib
b. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [35]
c. UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, operationalisiert als akute Exazerbation
d. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 4 A.
e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

AF: antifibrotisch; 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 AF-Hintergrundtherapie mit Pirfenidon oder Nintedanib und Abschnitt I 4.2).

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 AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Akute Exazerbation oder Tod

Für den Endpunkt akute Exazerbation oder Tod 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 AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwere respiratorische Ereignisse

Für den Endpunkt schwere respiratorische Ereignisse, operationalisiert als respiratorisch bedingte Hospitalisierungen, 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 AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie, 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 AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impactscore)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels L-PF-Impactscore, 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 AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (CTCAE ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere 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 AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Patientinnen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie gegenüber AF-Hintergrundtherapie. Für Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie gegenüber AF-Hintergrundtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankung des Gastrointestinaltrakt (UEs), Diarrhö (UEs) und Diarrhö (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankung des Gastrointestinaltrakt (UEs), Diarrhö (UEs) und Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)

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.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)

Studie **Endpunkt** **Merkmal** **Subgruppe**	**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie**[a]		**Placebo + AF-Hintergrundtherapie**[a]		**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie**[a] **vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie**[a]	
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]**[b]	**p-Wert**[b]
FIBRONEER-IPF						
Nebenwirkungen						
Abbruch wegen UEs[c]						
Geschlecht						
Männer	255	38 (14,9)	269	37 (13,8)	1,08 [0,71; 1,65]	0,776
Frauen	50	14 (28,0)	37	0 (0)	21,61 [1,33; 351,00]	< 0,001
Gesamt					Interaktion[d]:	0,037

a. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib
b. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [35])
c. UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, operationalisiert als akute Exazerbation
d. p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität

AF: antifibrotisch; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie im Vergleich zu AF-Hintergrundtherapie. Es ergibt sich für Patientinnen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie gegenüber AF-Hintergrundtherapie. Für Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für Patienten kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Hintergrundtherapie gegenüber AF-Hintergrundtherapie.

Ergänzend wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Subgruppenmerkmal AF-Hintergrundtherapie (Pirfenidon vs. Nintedanib) betrachtet. Beide Wirkstoffe gelten gemäß GBA als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Wirkstoffklassen. Nintedanib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, während Pirfenidon ein Immunsuppressivum ist. Hieraus können sich insbesondere Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen den Patientengruppen ergeben. Darüber hinaus ist gemäß Fachinformation bei einer Kombination von

Nerandomilast mit Pirfenidon von einer reduzierten Exposition bei Nerandomilast von ca. 50 % auszugehen, was potenziell zu Unterschieden in den beobachteten Behandlungseffekten führt [19]. Für das Subgruppenmerkmal AF-Hintergrundtherapie (Pirfenidon vs. Nintedanib) liegt zwar keine statistisch signifikante Effektmodifikation vor, die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch in der Tendenz systematisch über alle Endpunkte hinweg zwischen Pirfenidon und Nintedanib (siehe Anhang Modul 4 G).

Es zeigen sich zudem regionale Unterschiede in den beobachteten Behandlungseffekten (siehe auch Abschnitt I 3.2, Textabschnitt zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext), jedoch ohne statistisch signifikante Interaktion. Dies betrifft insbesondere die Region Europa, für die sich im Vergleich zu Asien sowie Kanada und den USA tendenziell Nachteile von Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie zeigen. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass die Plasmakonzentration von Nerandomilast in asiatischen Patientinnen und Patienten um mehr als 40 % höher war, als in den anderen Regionen. Auswirkungen auf die regionalen Unterschiede der beobachteten Effekte wurden hingegen nicht beschrieben. Auch liegen in den Studienunterlagen keine Angaben dazu vor, wie sich Studiencharakteristika, wie beispielsweise Raucherstatus oder Zeit seit Diagnose auf die einzelnen Regionen verteilen. Solche Angaben wären jedoch erforderlich, um beurteilen zu können, ob regionale Unterschiede in den beobachteten Behandlungseffekten auf unterschiedliche Studiencharakteristika zurückgeführt werden können. Es verbleibt daher eine Unsicherheit, inwiefern sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, die jedoch in einer Datenlage mit ohnehin verringerter Aussagesicherheit (siehe Abschnitt I 4.2) ohne weitere Konsequenz bleibt.

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 [34].

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 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte der Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Diarrhö

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

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nerandomilast + Pirfenidon oder Nintedanib vs. Pirfenidon oder Nintedanib (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Nerandomilast + Pirfenidon oder Nintedanib vs. Pirfenidon oder 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: 0,81 [0,47; 1,39]; p = 0,445	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Akute Exazerbation oder Tod	n. e. vs. n. e. HR: 0,94 [0,62; 1,42]; p = 0,755	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schwere respiratorische Ereignisse	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (L-PF-Symptomscore – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	17,9 vs. 17,8 Monate HR: 1,17 [0,92; 1,49]; p = 0,194	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zu Woche 64	−3,7 vs. −3,6 MWD: −0,1 [−2,7; 2,5]; p = 0,955	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
L-PF-Impactscore (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	18,3 vs. 17,3 Monate HR: 0,97 [0,76; 1,23]; p = 0,783	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	40,7 % vs. 42,2 % RR: 0,96 [0,80; 1,16]; p = 0,770	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	35,7 % vs. 33,3 % RR: 1,07 [0,86; 1,33]; p = 0,564	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs Geschlecht Männer	14,9 % vs. 13,8 % RR: 1,08 [0,71; 1,65]; p = 0,776	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nerandomilast + Pirfenidon oder Nintedanib vs. Pirfenidon oder Nintedanib (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Effektmodifikator** **Subgruppe**	**Nerandomilast + Pirfenidon oder Nintedanib vs. Pirfenidon oder Nintedanib** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Frauen	28,0 % vs. 0 % RR: 21,61 [1,33; 351,00]; RR: 0,05 [< 0,01; 0,75][c]; p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI_o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	63,6 % vs. 45,4 % RR: 1,40 [1,21; 1,63]; RR: 0,71 [0,61; 0,83][c]; p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI_o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Diarrhö (PT, UEs)	46,6 % vs. 21,6 % RR: 2,16 [1,69; 2,76]; RR: 0,46 [0,36; 0,59][c]; p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI_o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (PT, schwere UEs)	3,3 % vs. 0,7 % RR: 5,02 [1,11; 22,71]; RR: 0,20 [0,04; 0,90][c]; p = 0,020	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI_o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

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. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

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

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nerandomilast + Pirfenidon oder Nintedanib im Vergleich zu Pirfenidon oder Nintedanib (AF-Teilpopulation)

Positive Effekte	**Negative Effekte**
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Diarrhö (PT, schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs ▫ Geschlecht (Frauen) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Diarrhö (PT, UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Zum Endpunkt schwere respiratorische Ereignisse liegen keine geeigneten Daten vor.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigt sich bei den spezifischen UEs Erkrankung des Gastrointestinaltrakt (SOC, UEs), Diarrhö (PT, UE) und Diarrhö (PT, schwere UEs) sowie für Frauen im Endpunkt Abbruch wegen UEs ein höherer Schaden von Nerandomilast als Add-on zu einer bestehenden AF-Therapie im Vergleich zu Pirfenidon oder Nintedanib. Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit IPF kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Add-on zu bestehender Pirfenidon- oder Nintedanib-Therapie gegenüber Pirfenidon oder Nintedanib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Vergleich von Nerandomilast als Monotherapie oder als Add-on-Therapie zu einer neu initiierten Pirfenidon- oder Nintedanib-Therapie gegenüber Pirfenidon oder Nintedanib bei Erwachsenen mit IPF liegen keine geeigneten Daten vor. Die wichtige Frage nach dem besten Therapieansatz für therapienaive Patientinnen und Patienten bleibt damit unbeantwortet. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nerandomilast als Monotherapie oder als Add-on-Therapie zu einer neu initiierten Pirfenidon- oder Nintedanib-Therapie gegenüber Pirfenidon oder Nintedanib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nerandomilast im Vergleich mit Pirfenidon oder Nintedanib dar.

Tabelle 18: Nerandomilast[a] – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

a. Nerandomilast kann im Anwendungsgebiet IPF sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einer AF-Hintergrundtherapie (Pirfenidon oder Nintedanib) eingesetzt werden.
b. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. Hinweise des GBA:
- 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) 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 Lungentransplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit IPF 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. Der vom pU ergänzend vorgelegte indirekte Vergleich zu Nerandomilast als Monotherapie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; zur Begründung siehe Kapitel I 3. Zu Nerandomilast als Add-on-Therapie zu neu initiierter AF-Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib (umfasst auch therapienaive Patientinnen und Patienten) legt der pU keine Daten vor.

GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IPF: idiopathische pulmonale Fibrose

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unabhängig von einer bestehenden Pirfenidon- oder Nintedanib-Therapie für die Behandlung mit Nerandomilast einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Pirfenidon oder Nintedanib 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV [unveröffentlicht]. 2023.

3. 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.

4. Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 365(12): 1079-1087. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103690.

5. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. BMJ Open Respiratory Research 2019; 6(1): e000397. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000397.

6. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014; 370(22): 2071-2082. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 20.10.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-36_nintedanib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose); Addendum zum Auftrag A19-36 [online]. 2019 [Zugriff: 20.10.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-64_nintedanib_addendum-zum-auftrag-a19-36_v1-1.pdf.

9. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(6): 788-824. https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL.

10. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(2 Pt 1): 646-664. https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00.

11. 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.

12. Boehringer Ingelheim Pharma. A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF); Clinical Trial Report, 31.03.2025 [unveröffentlicht]. 2025.

13. Boehringer Ingelheim. A Study to Find Out Whether BI 1015550 Improves Lung Function in People With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [online]. 2025 [Zugriff: 08.10.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05321069.

14. 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 Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [online]. [Zugriff: 13.10.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001091-34.

15. Oldham JM, Azuma A, Kreuter M et al. Nerandomilast in idiopathic pulmonary fibrosis: data from the whole follow-up period of the FIBRONEER-IPF trial. Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. https://doi.org/10.1093/ajrccm/aamag058.

16. 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.

17. 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.

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 Pharma. Jascayd [online]. 07.2026 [Zugriff: 09.10.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/.

20. HAC Pharma. Esbriet Filmtabletten [online]. 04.2025 [Zugriff: 09.10.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/.

21. Boehringer Ingelheim Pharma. Ofev Weichkapseln [online]. 03.2025 [Zugriff: 09.10.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/.

22. Behr J, Günther A, Bonella F et al. S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. Pneumologie 2020; 74(05): 263-293. https://doi.org/10.1055/a-1120-3531.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. European Medicines Agency. Concept paper on new guidance on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [online]. 2025 [Zugriff: 28.10.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/scientific-guidelines/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-idiopathic-pulmonary-fibrosis-ipf.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 20.10.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-71_nintedanib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

28. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Ofev); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 20.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/578/#dossier.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Addendum zum Auftrag A20-71 [online]. 2021 [Zugriff: 20.10.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-124_nintedanib_addendum-zum-auftrag-a20-71_v1-0.pdf.

33. Boehringer Ingelheim Pharma. Psychometric Analysis Report - Psychometric validation of the Living with Pulmonary Fibrosis Questionnaire (L-PF). A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Version 1.0. 2024.

34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 20.10.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

35. 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 von Ergebnissen zur Morbidität (qualifizierende Ereignisse des kombinierten Endpunkts akute Exazerbation oder Tod)

Tabelle 19: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a]		Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]		Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a] vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten[b] [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[c]
FIBRONEER-IPF (2. Datenschnitt 28.01.2025)					
Morbidität					
akute Exazerbation[d] oder Tod[e]	305	n. e. [k. A.] 42 (13,8)	306	n. e. [k. A.] 47 (15,4)	0,94 [0,62; 1,42]; 0,755
Tod jeglicher Ursache	305	k. A. 13 (4,3)	306	k. A. 17 (5,6)	
akute Exazerbation[d]	305	k. A. 29 (9,5[f])	306	k. A. 30 (9,8[f])	

a. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib
b. Im Dossier des pU liegen keine Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis vor. Die Angaben wurden daher näherungsweise den Kaplan-Meier-Kurven bzw. kumulativen Inzidenz-Kurven entnommen.
c. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der kategorialen Variable Behandlung sowie den kontinuierlichen Variablen Alter, FVC-Ausgangswert (% des Sollwertes) und hämoglobinkorrigiertem DL_{CO}-Ausgangswert (% des Sollwertes)
d. 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 IPF vereinbar ist, vorliegt.
e. Auswertung einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation
f. eigene Berechnung

AF: antifibrotisch; CT: Computertomografie; DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; HR: Hazard Ratio; IPF: idiopathische Lungenfibrose; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I Anhang C Ergänzende Darstellung der forcierten Vitalkapazität [FVC]

Tabelle 20: Ergebnisse (FVC, stetig, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)

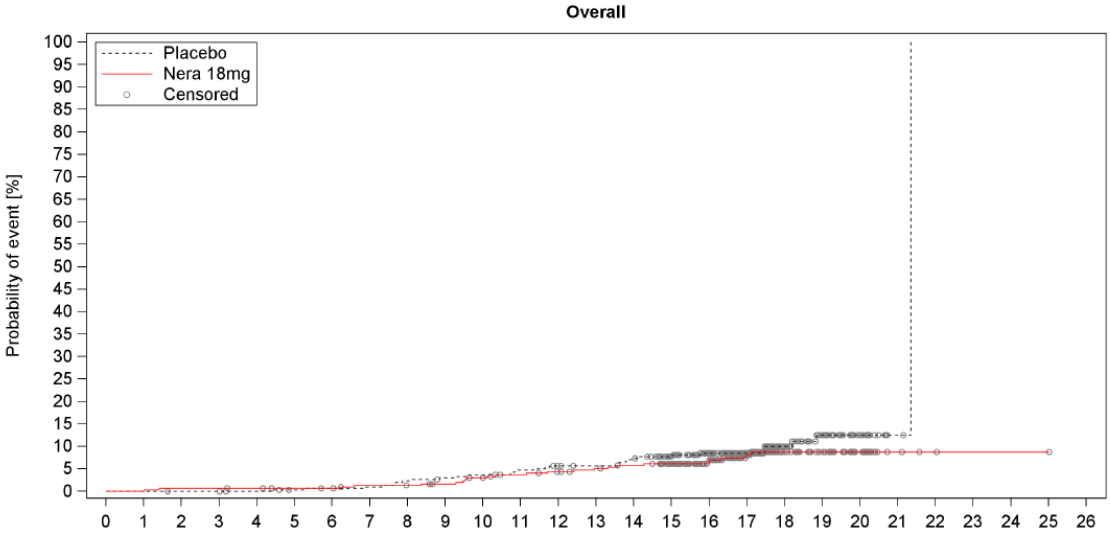
Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a]			Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]			Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[a] vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie[a]
	N[b]	Werte zu Studienbeginn MW (SE)	Adjustierte mittlere Änderung MW (SE)[c]	N[b]	Werte zu Studienbeginn MW (SE)	Adjustierte mittlere Änderung MW (SE)[c]	MWD [95 %-KI]; p-Wert[c]
FIBRONEER-IPF (2. Datenschnitt 28.01.2025)							
Morbidität							
Veränderung der FVC [ml]							
zu Woche 52	304	2846 (43)	−115 (15)	304	2873 (45)	−186 (16)	71 [28; 114]; 0,001
zu Woche 64	304	2846 (43)	−151 (18)	304	2873 (45)	−217 (18)	66 [15; 117]; 0,011

a. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib
b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
c. Aus MMRM mit einem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite, sowie einem Interaktionsterm zwischen Ausgangswert und Visite als feste Effekte.

AF: antifibrotisch; FVC: forcierte Vitalkapazität; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler

I Anhang D Kaplan-Meier-Kurven, kumulative Inzidenz-Kurven und Verlaufskurven

I Anhang D.1 Mortalität



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	306	306	305	305	303	300	299	297	293	290	288	284	278	276	271	251	213	151	83	57	21	2	0	0	0	0	0
%	100.0	100.0	99.7	99.7	99.0	98.0	97.7	97.1	95.8	94.8	94.1	92.8	90.8	90.2	88.6	82.0	69.6	49.3	27.1	18.6	6.9	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	305	305	303	303	302	300	299	296	295	292	287	282	276	272	268	246	212	151	68	44	23	4	2	1	1	1	0
%	100.0	100.0	99.3	99.3	99.0	98.4	98.0	97.0	96.7	95.7	94.1	92.5	90.5	89.2	87.9	80.7	69.5	49.5	22.3	14.4	7.5	1.3	0.7	0.3	0.3	0.3	0.0

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

Placebo	0	0	1	1	3	5	5	6	6	7	7	8	11	13	13	32	68	130	196	220	256	275	276	276	276	276	276
%	0.0	0.0	0.3	0.3	1.0	1.6	1.6	2.0	2.0	2.3	2.3	2.6	3.6	4.2	4.2	10.5	22.2	42.5	64.1	71.9	83.7	89.9	90.2	90.2	90.2	90.2	90.2
Nera 18mg	0	0	0	0	1	3	4	5	6	8	9	12	16	18	20	41	75	132	214	238	259	278	280	281	281	281	282
%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	1.0	1.3	1.6	2.0	2.6	3.0	3.9	5.2	5.9	6.6	13.4	24.6	43.3	70.2	78.0	84.9	91.1	91.8	92.1	92.1	92.1	92.5

Study: 1305-0014

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität (einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025), AF-Teilpopulation

I Anhang D.2 Morbidität

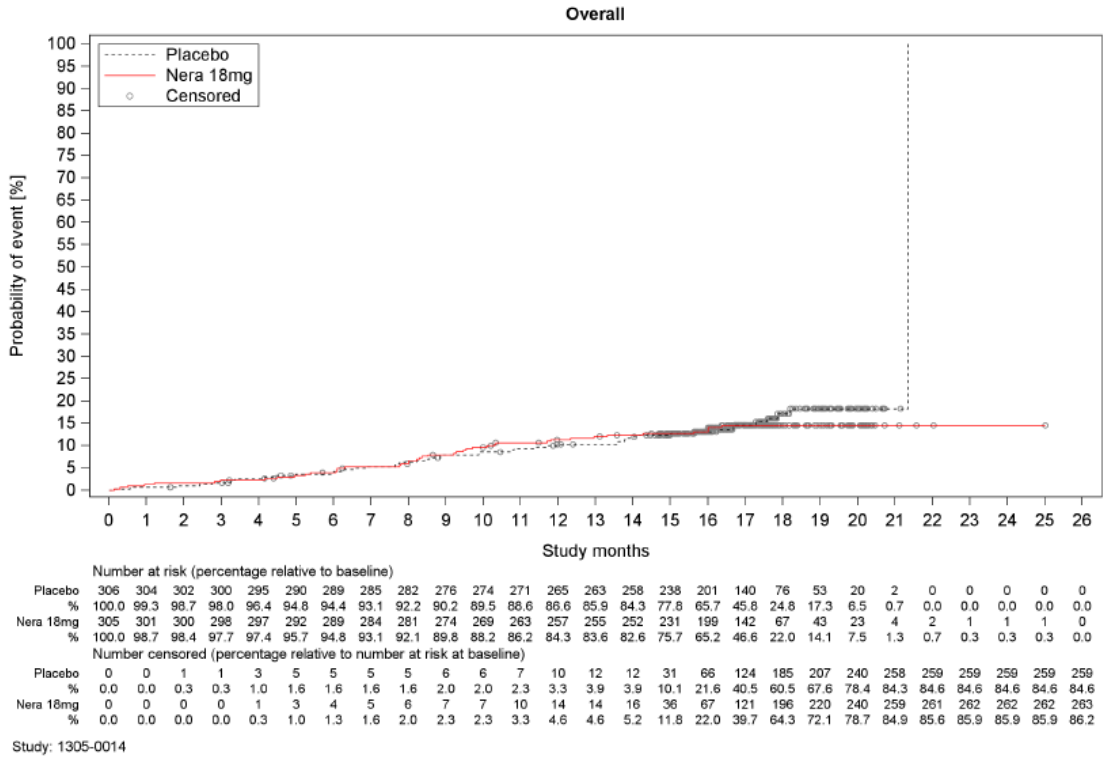


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Exazerbation oder Tod (einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025), AF-Teilpopulation

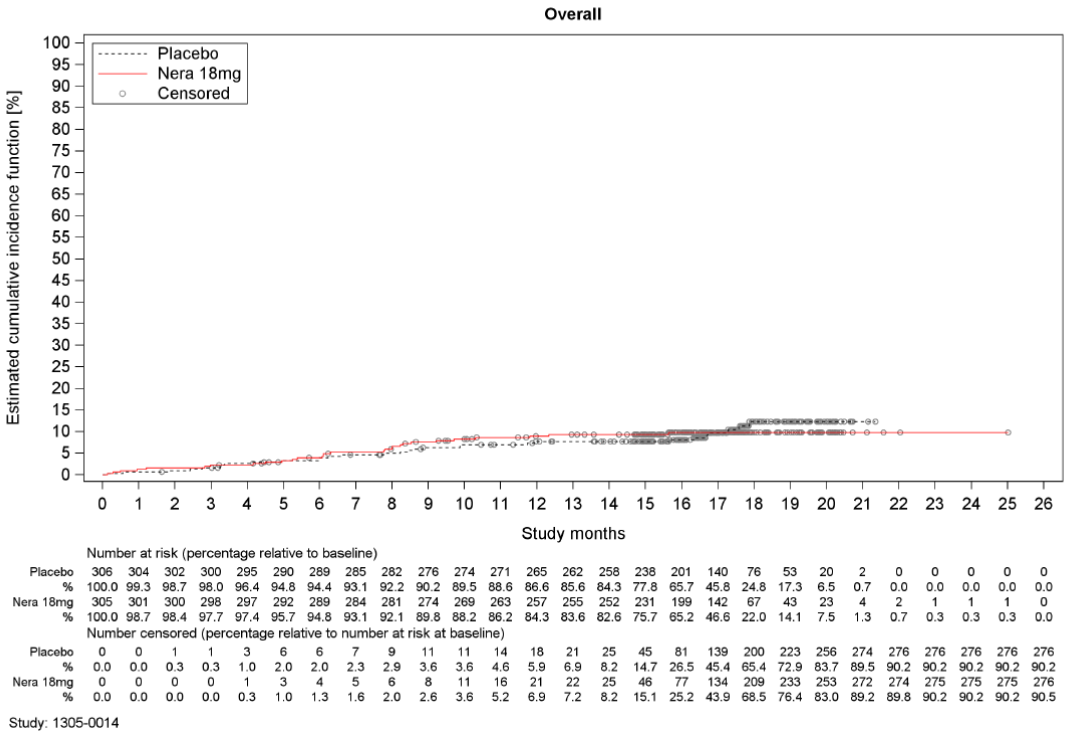


Abbildung 5: kumulative Inzidenz-Kurven zur Teilkomponente akute Exazerbation des kombinierten Endpunkts akute Exazerbation oder Tod jeglicher Ursache; einschließlich Nachbeobachtung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025), AF-Teilpopulation

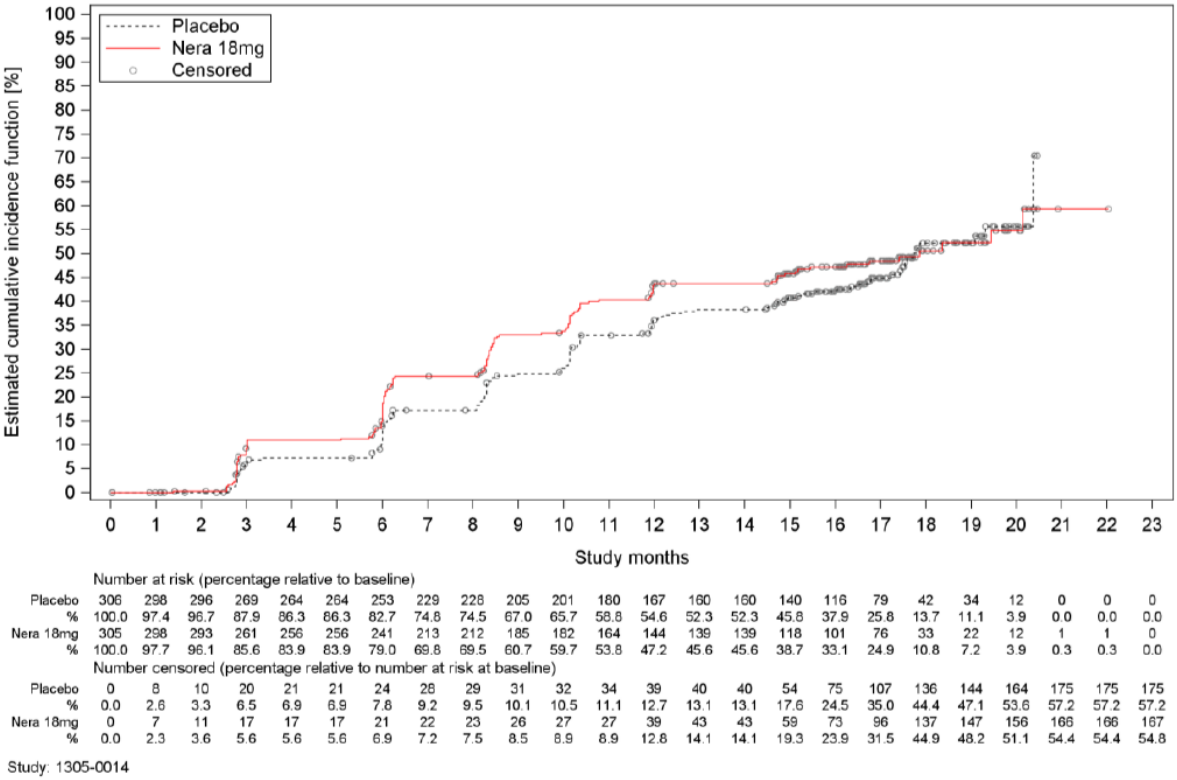


Abbildung 6: kumulative Inzidenz-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (L-PF-Symptomscore; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025), AF-Teilpopulation

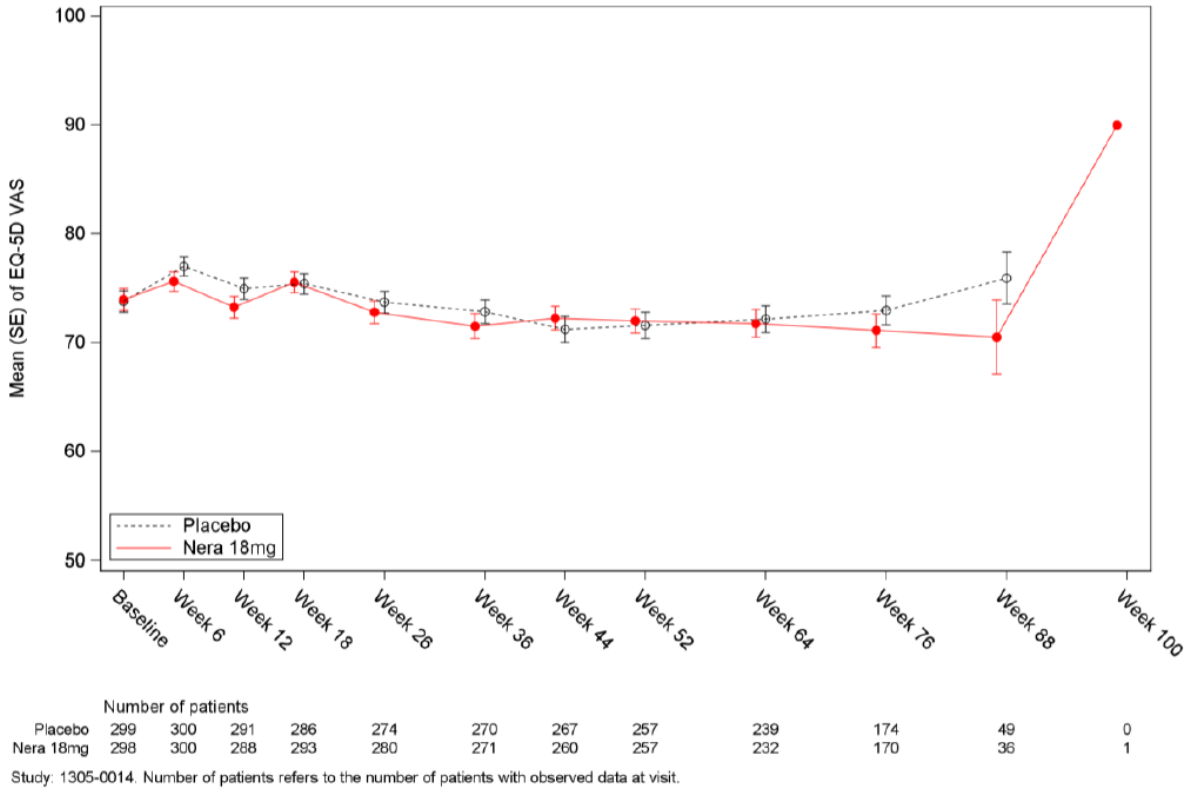
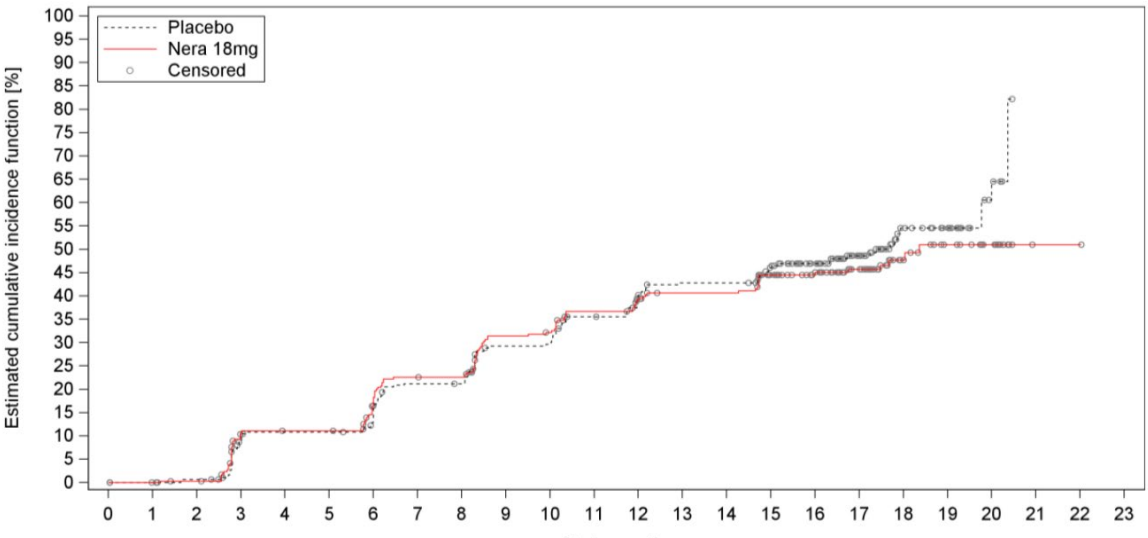


Abbildung 7:Verlaufskurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025), AF-Teilpopulation

I Anhang D.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität



Number at risk (percentage relative to baseline)

Placebo	306	292	290	258	252	252	243	217	216	191	189	172	158	147	147	129	110	76	37	30	10	0	0	0
%	100.0	95.4	94.8	84.3	82.4	82.4	79.4	70.9	70.6	62.4	61.8	56.2	51.6	48.0	48.0	42.2	35.9	24.8	12.1	9.8	3.3	0.0	0.0	0.0
Nera 18mg	305	295	291	255	252	252	232	215	214	184	181	166	148	140	140	117	104	81	35	21	11	1	1	0
%	100.0	96.7	95.4	83.6	82.6	82.6	76.1	70.5	70.2	60.3	59.3	54.4	48.5	45.9	45.9	38.4	34.1	26.6	11.5	6.9	3.6	0.3	0.3	0.0

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

Placebo	0	14	14	22	23	23	26	29	30	33	33	35	39	41	41	51	68	99	132	139	157	165	165	165
%	0.0	4.6	4.6	7.2	7.5	7.5	8.5	9.5	9.8	10.8	10.8	11.4	12.7	13.4	13.4	16.7	22.2	32.4	43.1	45.4	51.3	53.9	53.9	53.9
Nera 18mg	0	10	13	20	21	21	26	26	27	33	34	37	49	53	53	67	80	101	145	157	167	177	177	178
%	0.0	3.3	4.3	6.6	6.9	6.9	8.5	8.5	8.9	10.8	11.1	12.1	16.1	17.4	17.4	22.0	26.2	33.1	47.5	51.5	54.8	58.0	58.0	58.4

Study: 1305-0014

Abbildung 8: kumulative Inzidenz-Kurven zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (L-PF-Impact-Score; Zensierung nach Lungentransplantation) der RCT FIBRONEER-IPF, 2. Datenschnitt (28.01.2025); AF-Teilpopulation

I Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. 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 (z. B. 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 21: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis[b] n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[d]** **N = 305**	**Placebo + AF-Hintergrundtherapie[d]** **N = 306**
FIBRONEER-IPF		
Gesamtrate UEs[e]	299 (98,0)	300 (98,0)
Blood and lymphatic system disorders	9 (3,0)	14 (4,6)
Cardiac disorders	42 (13,8)	42 (13,7)
Ear and labyrinth disorders	16 (5,2)	14 (4,6)
Eye disorders	18 (5,9)	23 (7,5)
Gastrointestinal disorders	194 (63,6)	139 (45,4)
Abdominal pain	14 (4,6)	9 (2,9)
Constipation	9 (3,0)	16 (5,2)
Flatulence	9 (3,0)	10 (3,3)
Diarrhoea	142 (46,6)	66 (21,6)
Nausea	30 (9,8)	25 (8,2)
Vomiting	18 (5,9)	17 (5,6)
General disorders and administration site conditions	98 (32,1)	92 (30,1)
Asthenia	16 (5,2)	8 (2,6)
Chest pain	11 (3,6)	6 (2,0)
Condition aggravated	39 (12,8)	39 (12,7)
Fatigue	23 (7,5)	21 (6,9)
Hepatobiliary disorders	10 (3,3)	16 (5,2)
Infections and infestations	202 (66,2)	208 (68,0)
Bronchitis	32 (10,5)	30 (9,8)
COVID−19	44 (14,4)	54 (17,6)
Gastroenteritis	4 (1,3)	10 (3,3)
Influenza	14 (4,6)	10 (3,3)
Nasopharyngitis	36 (11,8)	39 (12,7)
Pneumonia	28 (9,2)	26 (8,5)
Respiratory tract infection	20 (6,6)	9 (2,9)
Rhinitis	8 (2,6)	12 (3,9)
Sinusitis	10 (3,3)	8 (2,6)
Upper respiratory tract infection	41 (13,4)	38 (12,4)
Urinary tract infection	10 (3,3)	13 (4,2)
Injury, poisoning and procedural complications	47 (15,4)	43 (14,1)
Investigations	83 (27,2)	68 (22,2)
Weight decreased	42 (13,8)	32 (10,5)

Tabelle 21: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis[b] n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[d]** **N = 305**	**Placebo + AF-Hintergrundtherapie[d]** **N = 306**
Metabolism and nutrition disorders	49 (16,1)	59 (19,3)
Decreased appetite	33 (10,8)	26 (8,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	85 (27,9)	70 (22,9)
Arthralgia	12 (3,9)	17 (5,6)
Back pain	24 (7,9)	13 (4,2)
Pain in extremity	10 (3,3)	4 (1,3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	19 (6,2)	25 (8,2)
Nervous system disorders	70 (23,0)	66 (21,6)
Dizziness	18 (5,9)	18 (5,9)
Headache	25 (8,2)	18 (5,9)
Psychiatric disorders	61 (20,0)	63 (20,6)
Anxiety	28 (9,2)	30 (9,8)
Depression	30 (9,8)	31 (10,1)
Insomnia	9 (3,0)	12 (3,9)
Renal and urinary disorders	24 (7,9)	22 (7,2)
Reproductive system and breast disorders	23 (7,5)	7 (2,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	128 (42,0)	148 (48,4)
Cough	63 (20,7)	70 (22,9)
Dyspnoea	36 (11,8)	50 (16,3)
Epistaxis	10 (3,3)	6 (2,0)
Oropharyngeal pain	5 (1,6)	10 (3,3)
Productive cough	14 (4,6)	9 (2,9)
Pulmonary hypertension	12 (3,9)	11 (3,6)
Rhinorrhoea	13 (4,3)	8 (2,6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	55 (18,0)	37 (12,1)
Vascular disorders	27 (8,9)	30 (9,8)
Hypertension	10 (3,3)	10 (3,3)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. Abweichende Angaben zwischen Modul 4 und Studienunterlagen, hier dargestellt sind die Angaben aus Modul 4 des pU.
c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
d. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib
e. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse

Tabelle 21: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis[b] n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[d]** **N = 305**	**Placebo + AF-Hintergrundtherapie[d]** **N = 306**
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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)[b]**	
SOC[c] **PT[c]**	**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[d]** **N = 305**	**Placebo + AF-Hintergrundtherapie[d]** **N = 306**
FIBRONEER-IPF		
Gesamtrate SUEs[e]	133 (43,6)	133 (43,5)
Cardiac disorders	18 (5,9)	20 (6,5)
Gastrointestinal disorders	12 (3,9)	9 (2,9)
General disorders and administration site conditions	31 (10,2)	33 (10,8)
Condition aggravated	26 (8,5)	27 (8,8)
Infections and infestations	38 (12,5)	30 (9,8)
Pneumonia	14 (4,6)	16 (5,2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	14 (4,6)	22 (7,2)
Nervous system disorders	9 (3,0)	10 (3,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	38 (12,5)	44 (14,4)
Pulmonary hypertension	12 (3,9)	11 (3,6)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. Abweichende Angaben zwischen Modul 4 und Studienunterlagen, hier dargestellt sind die Angaben aus Modul 4 des pU.
c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
d. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib
e. 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Häufige schwere UEs[a] (CTCAE Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)[b]**	
SOC[c] **PT[c]**	**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[d]** **N = 305**	**Placebo + AF-Hintergrundtherapie[d]** **N = 306**
FIBRONEER-IPF		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)[e]	117 (38,4)	106 (34,6)
Cardiac disorders	16 (5,2)	14 (4,6)
Gastrointestinal disorders	20 (6,6)	10 (3,3)
Diarrhoea	10 (3,3)	2 (0,7)
General disorders and administration site conditions	31 (10,2)	31 (10,1)
Condition aggravated	25 (8,2)	25 (8,2)
Infections and infestations	33 (10,8)	32 (10,5)
Pneumonia	12 (3,9)	15 (4,9)
Investigations	11 (3,6)	3 (1,0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (1,6)	10 (3,3)
Nervous system disorders	11 (3,6)	9 (2,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25 (8,2)	33 (10,8)
Dyspnoea	6 (2,0)	10 (3,3)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. Es war kein Abgleich mit den Studienunterlagen möglich, weil die Teilpopulation dort nicht vorlag. Die Angaben aus der Gesamtpopulation deuteten jedoch darauf hin, dass die Daten diskrepant waren. Hier dargestellt sind die Angaben aus Modul 4 des pU.
c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
d. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib
e. 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)[a]**	
SOC[b] **PT[b]**	**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[c]** **N = 305**	**Placebo + AF-Hintergrundtherapie[c]** **N = 306**
FIBRONEER-IPF		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs[e]	56 (18,4)	42 (13,7)
Gastrointestinal disorders	28 (9,2)	4 (1,3)
Diarrhoea	23 (7,5)	2 (0,7)
Nausea	4 (1,3)	2 (0,7)
Abdominal pain	2 (0,7)	0 (0)
Abdominal discomfort	1 (0,3)	0 (0)
Flatulence	0 (0)	1 (0,3)
Gastric dilatation	0 (0)	1 (0,3)
Gastrointestinal disorder	0 (0)	1 (0,3)
Gastrooesophageal reflux disease	0 (0)	1 (0,3)
Paraesthesia oral	1 (0,3)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	9 (3,0)	11 (3,6)
Condition aggravated	6 (2,0)	7 (2,3)
Asthenia	3 (1,0)	0 (0)
Fatigue	0 (0)	3 (1,0)
Death	0 (0)	1 (0,3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (2,3)	13 (4,2)
Lung neoplasm malignant	1 (0,3)	2 (0,7)
Squamous cell carcinoma of skin	1 (0,3)	2 (0,7)
Lung adenocarcinoma	0 (0)	2 (0,7)
Prostate cancer	0 (0)	2 (0,7)
Acute leukaemia	1 (0,3)	0 (0)
Chronic myeloid leukaemia	0 (0)	1 (0,3)
Hodgkin’s disease	0 (0)	1 (0,3)
Lip squamous cell carcinoma	0 (0)	1 (0,3)
Lung cancer metastatic	1 (0,3)	0 (0)
Neuroendocrine carcinoma of the skin	0 (0)	1 (0,3)
Oesophageal neoplasm	1 (0,3)	0 (0)
Sarcomatoid carcinoma	1 (0,3)	0 (0)
Squamous cell carcinoma of lung	1 (0,3)	0 (0)
Transitional cell carcinoma	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)[a]**	
SOC[b] **PT[b]**	**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[c]** **N = 305**	**Placebo + AF-Hintergrundtherapie[c]** **N = 306**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0,3)	6 (2,0)
Dyspnoea	0 (0)	3 (1,0)
Cough	0 (0)	1 (0,3)
Hepatopulmonary syndrome	0 (0)	1 (0,3)
Pneumothorax	1 (0,3)	0 (0)
Respiratory failure	0 (0)	1 (0,3)
Infections and infestations	3 (1,0)	2 (0,7)
Bacterial infection	0 (0)	1 (0,3)
Herpes zoster	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonia bacterial	1 (0,3)	0 (0)
Septic shock	1 (0,3)	0 (0)
Urinary tract infection	0 (0)	1 (0,3)
Nervous system disorders	2 (0,7)	3 (1,0)
Cerebral haemorrhage	0 (0)	1 (0,3)
Dizziness	0 (0)	1 (0,3)
Dysgeusia	1 (0,3)	0 (0)
Encephalopathy	0 (0)	1 (0,3)
Hypoaesthesia	1 (0,3)	0 (0)
Psychiatric disorders	5 (1,6)	0 (0)
Anxiety	3 (1,0)	0 (0)
Suicidal ideation	2 (0,7)	0 (0)
Vascular disorders	3 (1,0)	1 (0,3)
Vasculitis	3 (1,0)	0 (0)
Granulomatosis with polyangiitis	0 (0)	1 (0,3)
Cardiac disorders	2 (0,7)	1 (0,3)
Coronary artery disease	1 (0,3)	0 (0)
Heart failure with reduced ejection fraction	1 (0,3)	0 (0)
Palpitations	0 (0)	1 (0,3)
Metabolism and nutrition disorders	2 (0,7)	1 (0,3)
Abnormal loss of weight	1 (0,3)	0 (0)
Decreased appetite	1 (0,3)	0 (0)
Hyponatraemia	0 (0)	1 (0,3)
Hepatobiliary disorders	0 (0)	2 (0,7)
Hepatic function abnormal	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie vs. Placebo + AF-Hintergrundtherapie (AF-Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)[a]**	
SOC[b] **PT[b]**	**Nerandomilast + AF-Hintergrundtherapie[c]** **N = 305**	**Placebo + AF-Hintergrundtherapie[c]** **N = 306**
Suspected drug−induced liver injury	0 (0)	1 (0,3)
Investigations	2 (0,7)	0 (0)
Weight decreased	2 (0,7)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0,3)	1 (0,3)
Arthralgia	1 (0,3)	1 (0,3)
Myalgia	0 (0)	1 (0,3)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0)	1 (0,3)
Anaemia	0 (0)	1 (0,3)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0)	1 (0,3)
Cervical vertebral fracture	0 (0)	1 (0,3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,3)	0 (0)
Rash	1 (0,3)	0 (0)

a. Es liegen keine Angaben vor, aus denen hervorgeht, ob erkrankungsbezogene Ereignisse enthalten sind.
b. Abweichende Angaben zwischen Modul 4 und Studienunterlagen, hier dargestellt sind die Angaben aus Modul 4 des pU.
c. MedDRA-Version 27.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
d. bestehend aus Pirfenidon oder Nintedanib
e. 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Jascayd® entnommen:

Jascayd® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit IPF.

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die in der Behandlung von IPF 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.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) .II.16
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch II.16
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie II.16
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen II.17
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung II.18
II 2.5 Versorgungsanteile II.19
II 3 Literatur II.20
II Anhang A Diagnosen aus Schritt A1 der Routinedatenanalyse von Kreuter et al. II.22
II Anhang B Diagnosen aus Schritt B2 zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit einer bestimmten Grunderkrankung II.23

II Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr II.18
Tabelle 3: Diagnosen aus Schritt A1 der Routinedatenanalyse von Kreuter et al II.22
Tabelle 4: ICD-10-GM-Diagnosen zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit einer bestimmten Grunderkrankung..... II.23

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
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HRCT	High-Resolution-computed Tomography (hochauflösende Computertomografie)
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 pulmonale Fibrose
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PPF	progrediente pulmonale Fibrose
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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 idiopathische Lungenfibrose (IPF) stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nerandomilast als erwachsene Patientinnen und Patienten mit IPF [1].

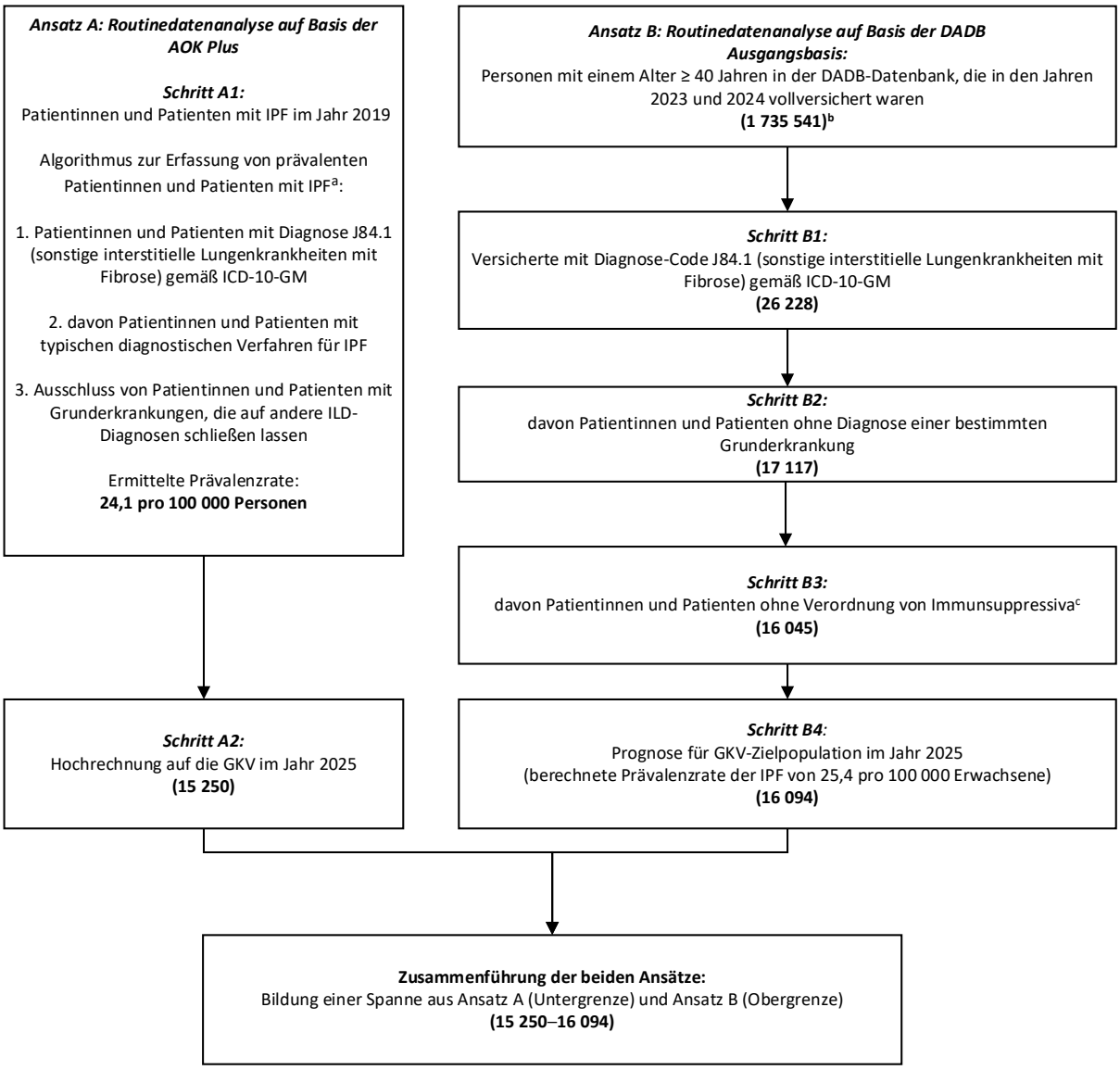
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein sehr hoher Bedarf an weiteren Therapieoptionen bei Erwachsenen mit IPF, die das Fortschreiten der IPF verhindern oder verlangsamen, das Risiko für Exazerbationen verringern 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 Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der AOK Plus von Kreuter et al. [2] dar, Ansatz B basiert auf einer vom pU beauftragten Routinedatenanalyse 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. Die Patientenzahlen in den Folgeschritten werden hochgerechnet auf die Erwachsenen ab einem Alter von 40 Jahren in der GKV angegeben.
c. mit Ausnahme von Pirfenidon
DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; IPF: idiopathische Lungenfibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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]. Es existiert kein Diagnosecode gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), der

ausschließlich die IPF umfasst. Vor diesem Hintergrund zieht der pU Routinedatenanalysen über verschiedene Populationen heran.

Ansatz A: Routinedatenanalyse auf Basis der AOK Plus

Zur Bestimmung der Prävalenz der IPF zieht der pU zunächst eine Routinedatenanalyse von Kreuter et al. [2] heran.

Schritt A1: Prävalenz der IPF

Die Analyse von Kreuter et al. basiert auf Daten der AOK Plus. Laut Publikation enthielt der analysierte Datensatz Angaben zu etwa 3,4 Millionen Versicherten aus Sachsen und Thüringen, was etwa 4 % der deutschen Bevölkerung entspricht. Die Analyse bezieht sich auf die Jahre 2014 bis 2019 [2].

Zunächst wurden Versicherte anhand des Codes J84.1- (Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose) gemäß ICD-10-GM selektiert. Dieser musste wie folgt dokumentiert sein:

- als mindestens 1 stationäre Primärdiagnose[1] und / oder
- als mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen durch eine Lungenfachärztin oder einen Lungenfacharzt in 2 unterschiedlichen Quartalen innerhalb von 12 Monaten

Versicherte wurden zudem nur in die weitere Schätzung eingeschlossen, wenn sie zum Zeitpunkt der Diagnose mindestens 40 Jahre alt waren.

Weitere Einschlusskriterien[2] waren:

- Vorliegen von mindestens 1 der folgenden gemäß der internationalen Leitlinie zu Diagnostik und Management der IPF [4,5] empfohlenen diagnostischen Prozeduren während des gesamten Analysezeitraums:
  - HRCT: Code 34330 (CT-Untersuchung des Thorax) gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM)
  - Lungenbiopsie: Codes 1-430 (Endoskopische Biopsie an respiratorischen Organen) und 1-581 (Biopsie am Mediastinum und anderen intrathorakalen Organen durch Inzision) gemäß Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)

[1] In der Quelle [2] wird die Bezeichnung „primary diagnosis“ verwendet.

[2] Aus der Publikation von Kreuter et al. [2] geht nicht eindeutig hervor, ob die im Folgenden genannten Kriterien einer durchgeführten hochauflösenden Computertomografie (HRCT) und einer Lungenbiopsie sowie eine vorhandene Erkrankung, die auf eine andere ILD als die IPF hinweist, für die Bestimmung der Prävalenz angesetzt wurden.

Ein Ausschlusskriterium war das Vorhandensein einer vorherigen Diagnose einer Erkrankung, die auf eine andere ILD als die IPF hinweist (dafür herangezogene ICD-10-GM-Codes finden sich in II Anhang A).

Laut Autorinnen und Autoren ergibt sich eine hinsichtlich der GKV-Population in Deutschland insgesamt altersadjustierte Punktprävalenz der IPF von 24,1 pro 100 000 Personen für den Beginn des Jahres 2019.

Schritt A2: Hochrechnung auf die GKV im Jahr 2025

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 01.07.2023 [6]. Den resultierenden Anteilswert (84,9 %) multipliziert er anschließend mit einer Anzahl von insgesamt 74 535 371 GKV-Versicherten zum Stichtag des 01.07.2025 [7] 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 24,1 Fällen pro 100 000 Personen berechnet der pU für Ansatz A eine Anzahl von 15 250 Patientinnen und Patienten mit IPF in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2025.

Ansatz B: Routinedatenanalyse auf Basis der DADB

Der pU gibt an, dass er aufgrund der limitierten Studienlage zur Häufigkeit der IPF in Deutschland für die Herleitung der GKV-Zielpopulation zudem eine von ihm beauftragte Routinedatenanalyse auf Basis der DADB der Gesundheitsforen Leipzig [3] heranzieht.

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 1 735 541 Versicherte mit einem Alter ≥ 40 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.

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. Hierfür zieht er eine Anzahl von 42 783 281 Personen heran, die laut pU im Jahr 2023 ein Alter von mindestens 40 Jahren haben und in der GKV versichert sind, und berechnet je Schritt ein Konfidenzintervall für die Hochrechnung. Dabei zieht er jeweils ausschließlich die untere Grenze des berechneten Konfidenzintervalls heran.

Schritt B1: Patientinnen und Patienten mit Diagnose J84.1- gemäß ICD-10-GM

Der pU schließt zunächst Versicherte ein, für die der ICD-10-GM-Code J84.1- (sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose) dokumentiert wurde. Dabei musste der Diagnosecode

- als mindestens 1 stationäre Primärdiagnose[3] und / oder
- als mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen durch eine Lungenfachärztin oder einen Lungenfacharzt in unterschiedlichen Quartalen des Berichtsjahres

vorliegen. Dies traf auf 1018 Versicherte zu. Hochgerechnet auf die GKV-Population mit einem Alter von mindestens 40 Jahren im Jahr 2023 gibt der pU eine Anzahl von 26 228 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Schritt B2: Patientinnen und Patienten ohne bestimmte Grunderkrankung

Der pU schließt jene Patientinnen und Patienten aus, für die eine bestimmte Grunderkrankung dokumentiert wurde, die auf eine andere ILD als die IPF hinweist. Die für die Grunderkrankungen herangezogenen ICD-GM-10-Codes sind in Tabelle 4 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 J84.1-Diagnose (siehe Schritt B1) dokumentiert wurde.

Nach Anwendung dieser Ausschlusskriterien verbleiben 667 Patientinnen und Patienten in der DADB-Population. Hochgerechnet auf die GKV-Population mit einem Alter von mindestens 40 Jahren im Jahr 2023 gibt der pU eine Anzahl von 17 117 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Schritt B3: Patientinnen und Patienten ohne Verordnung von Immunsuppressiva

Der pU erläutert, dass für die weitere Abgrenzung von Patientinnen und Patienten mit IPF gegenüber denjenigen mit progredienter pulmonaler Fibrose (PPF, ohne IPF) 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).

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

[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 [8].

Nach Anwendung dieser Ausschlusskriterien verbleiben 622 Patientinnen und Patienten in der DADB-Population. Hochgerechnet auf die GKV-Population mit einem Alter von mindestens 40 Jahren im Jahr 2023 gibt der pU eine Anzahl von 16 045 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

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

Die Patientenzahl aus Schritt B3 (n = 16 045) dividiert der pU anschließend durch die von ihm angegebene Anzahl von 63 081 857 erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2023 und ermittelt so eine Prävalenzrate der IPF von 25,4 Fällen pro 100 000 Erwachsene in der GKV.

Ausgehend von einer Anzahl 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 16 094 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 15 250 (Schritt A2) bis 16 094 (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 weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne als unsicher zu bewerten. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Diskrepanzen zwischen Ansatz A und B

Es ist grundsätzlich anzumerken, dass Unterschiede in der Operationalisierung des Vorliegens einer IPF zwischen den Ansätzen bestehen. Dies bezieht sich beispielsweise auf herangezogene ICD-10-GM-Codes für das Vorliegen einer bestimmten Grunderkrankung, die auf eine andere ILD als die IPF hinweisen kann. In der Analyse von Kreuter et al. [2] werden beispielsweise die folgenden Diagnosecodes nicht berücksichtigt, während sie in der vom pU beauftragten Analyse herangezogen werden:

- 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) und
- M05.8 (sonstige seropositive chronische Polyarthritis) für ILD bei rheumatoider Arthrose.

Demgegenüber berücksichtigen Kreuter et al. [2] die folgenden Diagnosecodes, welche sich in der vom pU beauftragten Analyse nicht wiederfinden:

- J82 (Eosinophiles Lungeninfiltrat, anderenorts nicht klassifiziert)
- J84.8- (Sonstige nicht näher bezeichnete interstitielle Lungenkrankheiten)
- J84.9- (Interstitielle Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet)

Der pU liefert keine Begründung für die oben genannten unterschiedlichen Vorgehensweisen.

Weitere Unterschiede ergeben sich daraus, dass ausschließlich in der vom pU beauftragten Analyse die Verordnung von Immunsuppressiva zur Abgrenzung von Patientinnen und Patienten mit IPF gegenüber jenen mit PPF herangezogen wurde.

Die Diskrepanzen zeigen beispielhaft, dass kein Konsens zur Operationalisierung der IPF im Rahmen einer Routinedatenanalyse vorliegt. Auf Unsicherheiten zu einzelnen Aspekten der Routinedatenanalysen wird im Folgenden eingegangen.

Zu Ansatz A: Routinedatenanalyse auf Basis der AOK Plus

Unsicherheiten ergeben sich u. a. daraus, dass sich die Angaben zu bestimmten Kriterien innerhalb der Publikation unterscheiden oder unklar ist, ob sie ausschließlich für die Inzidenz oder auch für die Prävalenz angewendet wurden. So ist der Publikation beispielsweise zu entnehmen, dass Fälle, welche die Diagnosekriterien für eine IPF erfüllten, zudem kontinuierlich seit dem 01.01.2014 bis zur 1. dokumentierten Diagnose versichert gewesen sein mussten. Dabei wird auf Abbildung 1 innerhalb der Publikation verwiesen, in der außerdem ein diagnosefreier Zeitraum von 12 Monaten vor der 1. dokumentierten Diagnose angegeben ist [2]. Eine solche Einschränkung wäre für eine Prävalenzbestimmung nicht sinnvoll. Darüber hinaus geht aus der Publikation nicht eindeutig hervor, ob die Kriterien einer durchgeführten HRCT oder Lungenbiopsie und einer vorhandenen Erkrankung, die auf eine andere ILD als die IPF hinweist, auch für die Bestimmung der Punktprävalenz angesetzt wurden. Unklar bleibt zudem, auf welche Altersgruppe sich die in der Publikation angegebenen Prävalenzraten beziehen. Zwar ist in der Publikation angegeben, dass für die Schätzung der Punktprävalenz in sowohl Nenner als auch Zähler ausschließlich die Anzahl der Personen ab einem Alter von 40 Jahren einging. Die dann angegebenen altersadjustierten Prävalenzraten beziehen sich jedoch auf „100,000 individuals“ [2] ohne explizite Angabe einer Altersbeschränkung. Der pU geht implizit davon aus, dass sich die Prävalenzraten auf Personen ab 18 Jahren beziehen, da er die für das Jahr 2019 angegebene Prävalenzrate mit der Anzahl der Personen ab 18 Jahren multipliziert. In der Publikation findet sich jedoch kein Hinweis darauf, dass sich die Prävalenzraten auf Personen ab 18 Jahren beziehen würden.

Zudem wird in der Analyse davon ausgegangen, dass Personen mit einer dokumentierten ICD-10-GM-Diagnose gemäß II Anhang A keine IPF aufweisen. Die dort aufgeführten Diagnosen stehen jedoch nicht zwingend im Widerspruch zu einer IPF. Somit können Personen ausgeschlossen worden sein, die sowohl eine IPF als auch eine Erkrankung gemäß II Anhang A aufweisen.

Die aus Ansatz A resultierende Untergrenze der Patientenzahlen ist somit mit Unsicherheit behaftet.

Zu Ansatz B: Routinedatenanalyse auf Basis der DADB

Wie in der Analyse von Kreuter et al. geht die Ermittlung der Prävalenz der IPF auf Basis von Routinedaten mit methodischen Limitationen einher. Der pU nimmt eine algorithmische Annäherung an die Zielpopulation vor und orientiert sich dabei an Diagnosen und der Verordnung von Immunsuppressiva. Diese Annäherung geht insbesondere mit den folgenden Unsicherheiten einher.

Zu den Schritten B1 bis B4: Beschränkung auf untere Grenze des Konfidenzintervalls zu Patientenzahlen

Der pU berechnet im Rahmen der Hochrechnung der Ergebnisse der DADB-Analyse auf die GKV-Population mit einem Alter von mindestens 40 Jahren für jeden Schritt Konfidenzintervalle. Zur Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation zieht er dabei ausschließlich die unteren Grenzen der berechneten Konfidenzintervalle heran. Dies begründet er damit, dass im Vergleich zur Gesamtschau der identifizierten Literatur eher eine Überschätzung der IPF-Diagnosen im Rahmen der DADB-Auswertung zu erwarten ist. Diese Begründung ist vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten in der Analyse, durch die auch eine Unterschätzung möglich ist, nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus ist unklar, wie die Konfidenzintervalle berechnet wurden. Um der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung zu tragen, wäre das Ansetzen von Konfidenzintervall-Spannen – statt ausschließlich der unteren Grenzen – angemessener gewesen.

Zu Schritt B2: Patientinnen und Patienten ohne bestimmte Grunderkrankung

In der DADB-Analyse können – analog zur Bewertung zu Ansatz A – Personen ausgeschlossen worden sein, die sowohl eine IPF als auch eine Erkrankung gemäß II Anhang B aufweisen. Die dort aufgeführten Diagnosen stehen nicht zwingend im Widerspruch zu einer IPF.

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 B3: Patientinnen und Patienten ohne Verordnung von Immunsuppressiva

Es ist unklar, inwiefern Verordnungen von Immunsuppressiva geeignet sind, um weiter auf die Zielpopulation einzugrenzen. Die medikamentösen Behandlungsstrategien der PPF orientieren sich maßgeblich an den zugrundeliegenden Grunderkrankungen. Entzündliche Grunderkrankungen werden beispielsweise teilweise ausschließlich über eine antiinflammatorische Therapie mit Glukokortikoiden behandelt [9], 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 [9] 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.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Das Verfahren zu Nintedanib aus dem Jahr 2019 stellt das letzte Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet der IPF bei Erwachsenen dar [10]. Damals wurde eine Anzahl von ca. 1800 bis 18 900 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschlossen [11].

Die zugrunde liegende Patientenzahl aus dem Dossier wurde trotz Unsicherheiten durch herangezogene Prävalenzraten aus Regionen außerhalb von Deutschland in Anbetracht der Breite der Spanne als in der Größenordnung plausibel bewertet [12].

Die Spanne im vorliegenden Verfahren (15 250 bis 16 094 Patientinnen und Patienten) liegt vollständig innerhalb der damaligen Spanne. Durch die Breite der Spanne im damaligen Verfahren wird den bestehenden Unsicherheiten in höherem Maße Rechnung getragen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass eine verlässliche Prognose der Prävalenz und Inzidenz der IPF vor dem Hintergrund einer insgesamt unklaren Risikokonstellation und potenziell gegenläufiger Effekte nicht möglich sei, und geht für die nächsten 5 Jahre von einer konstanten Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 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[a]**	**Kommentar**
Nerandomilast als Monotherapie oder in Kombination mit Pirfendidon oder Nintedanib	Erwachsene mit IPF	15 250–16 094	Die vom pU angegebene Spanne ist als unsicher zu bewerten. Maßgebliche Gründe sind die zugrunde liegenden Operationalisierungen des Vorliegens einer IPF sowie teils unklare oder nicht ausreichende Beschreibungen zum Vorgehen in den Routinedatenanalysen.

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IPF: idiopathische Lungenfibrose; 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:

- Pirfenidon oder
- Nintedanib

Gemäß GBA wird eine adäquate Behandlung von akuten Exazerbationen mit hochdosierten Glukokortikoiden vorausgesetzt.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Kosten von Pirfenidon ausschließlich auf die Kosten im Rahmen der Erhaltungstherapie. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar, da die IPF eine chronische Erkrankung darstellt.

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 in Kombination mit einer antifibrotischen Hintergrundtherapie (Pirfenidon oder Nintedanib) möglich.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,13,14]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Die Angaben zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,13,14]. Demnach wird Nerandomilast 2-mal täglich in einer Dosierung von 18 mg [1], Nintedanib in einer Dosierung von 150 mg 2-mal täglich [13] und Pirfenidon in einer Dosierung von 801 mg 3-mal täglich [14] 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]. 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 [13].

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 der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2026 wieder.

Die vom pU dargestellten Kosten von Pirfenidon sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags von Pirfenidon veranschlagt.

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 [1,13,14] 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 IPF	84 781,11	0	0	84 781,11	Die Angaben des pU sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Pirfenidon	Erwachsene mit IPF	11 574,93	0	0	11 574,93	Die angegebenen Arzneimittel- und somit Jahrestherapiekosten sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt.
Nintedanib		3763,39[c]	0	0	3763,39[c]	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 Pirfenidon oder Nintedanib möglich. Die Jahrestherapiekosten im Rahmen der Kombinationstherapie können höher ausfallen.
c. 3015,51 € bei reduzierter Dosis für Patientinnen und Patienten, die die empfohlene Dosis nicht tolerieren

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IPF: idiopathische 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 die Marktanteile von Nintedanib und Pirfenidon 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. Kreuter M, Picker N, Schwarzkopf L et al. Epidemiology, healthcare utilization, and related costs among patients with IPF: results from a German claims database analysis. Respir Res 2022; 23(1): 62. https://doi.org/10.1186/s12931-022-01976-0.

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. 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.

5. Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185(10): 1044-1048. https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0006PP.

6. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (KM6-Mitgliederstatistik). 2023.

7. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (KM6-Mitgliederstatistik). 2025.

8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische 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.

9. 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.

10. Boehringer Ingelheim Pharma. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Idiopathische Lungenfibrose). Modul 3A [online]. 2019 [Zugriff: 12.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3049/2019-04-09_Modul3A_Nintedanib.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450.pdf.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-36_nintedanib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

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

14. Pharma HAC. Fachinformation Esbriet, April. 2025.

II Anhang A Diagnosen aus Schritt A1 der Routinedatenanalyse von Kreuter et al.

Tabelle 3: Diagnosen aus Schritt A1 der Routinedatenanalyse von Kreuter et al

ICD-10-GM-Code[a]	Diagnose
D86	Sarkoidose
J60	Kohlenbergarbeiter-Pneumokoniose
J61	Pneumokoniose durch Asbest und sonstige anorganische Fasern
J62	Pneumokoniose durch Quarzstaub
J63	Pneumokoniose durch sonstige anorganische Stäube
J64	Nicht näher bezeichnete Pneumokoniose
J66	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
J70	Krankheiten der Atmungsorgane durch sonstige exogene Substanzen
J82	Eosinophiles Lungeninfiltrat, anderenorts nicht klassifiziert
J84.0	Alveoläre und parietoalveoläre Krankheitszustände
J84.8	Sonstige näher bezeichnete interstitielle Lungenkrankheiten
J99.1	Krankheiten der Atemwege bei sonstigen diffusen Bindegewebskrankheiten
K50	Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]
M06	Sonstige chronische Polyarthritis
M31	Sonstige nekrotisierende Vaskulopathien
M32	Systemischer Lupus erythematodes
M33	Dermatomyositis-Polymyositis
M34	Systemische Sklerose
M35	Sonstige Krankheiten mit Systembeteiligung des Bindegewebes
M45	Spondylitis ankylosans

a. Angaben von Kreuter et al. [2] aus Supplementary Information Tabelle S1: ICD-10-GM codes for study exclusion

ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation

II Anhang B Diagnosen aus Schritt B2 zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit einer bestimmten Grunderkrankung

Tabelle 4: ICD-10-GM-Diagnosen zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit einer bestimmten 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

Tabelle 4: ICD-10-GM-Diagnosen zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit einer bestimmten Grunderkrankung (mehrseitige Tabelle)

ICD-10-GM-Diagnosecode[a]	**Bezeichnung**
Expositions-assoziierte ILD	
J63.-	Pneumokoniose durch sonstige anorganische Stäube
J64	Nicht näher bezeichnete Pneumokoniose
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 Hypersensitivitätspneumonitis 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; PAP: Pulmonale Alveolarproteinose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RB-ILD: respiratorische Bronchiolitis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung