



IQWiG-Berichte – Nr. 815

**Nintedanib
(idiopathische Lungenfibrose) –
Addendum zum Auftrag A19-36**

Addendum

Auftrag: A19-64
Version: 1.1
Stand: 02.10.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) – Addendum zum Auftrag A19-36

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.08.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-64

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Michael Köhler
- Katharina Hirsch
- Sabine Ostlender
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Nintedanib, Idiopathische Lungenfibrose, Nutzenbewertung, NCT01335464, NCT01335477, NCT01979952, NCT01170065

Keywords: Nintedanib, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Benefit Assessment, NCT01335464, NCT01335477, NCT01979952, NCT01170065

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse relevanter Studien einschließlich des 100 mg-Arms der Studie TOMORROW	2
2.2 Ergebnisse für die Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem Instrument SGRQ	12
2.3 Zusammenfassung.....	14
3 Literatur	15
Anhang A – Forst-Plots.....	16
A.1 – Forest Plots der Ergebnisse unter Einbeziehung des 100 mg-Arms der Studie TOMORROW.....	16
A.2 – Forest Plots der Responderanalysen des SGRQ.....	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	8
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse, Gesamtüberleben, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: HR	16
Abbildung 2: Metaanalyse, Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz	16
Abbildung 3: Metaanalyse, SGRQ, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz.....	17
Abbildung 4: Metaanalyse, SUEs, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR.....	17
Abbildung 5: Metaanalyse, Abbruch wegen UEs, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR	17
Abbildung 6: Metaanalyse, gastrointestinale Erkrankungen (SOC), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR.....	18
Abbildung 7: Metaanalyse, Diarrhö (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR	18
Abbildung 8: Metaanalyse, Übelkeit (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR	18
Abbildung 9: Metaanalyse, Erbrechen (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR	19
Abbildung 10: Metaanalyse, SGRQ-Responderanalysen, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR (umfasst den 150 mg-Arm der Studie TOMORROW)	19
Abbildung 11: Metaanalyse, SGRQ-Responderanalysen, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR (umfasst den 100 mg-Arm und den 150 mg-Arm der Studie TOMORROW).....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPF	idiopathische Lungenfibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.08.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-36 (Nintedanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Nintedanib bei Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) hat der pU die 3 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 vorgelegt. Darüber hinaus wurde die vom pU ausgeschlossene Studie TOMORROW als relevant für die Nutzenbewertung identifiziert. Diese insgesamt 4 RCTs wurden in die Dossierbewertung von Nintedanib eingeschlossen [1].

Die Studie TOMORROW war eine Dosisfindungsstudie. In der Studie wurden mehrere Dosierungen von Nintedanib (50 mg 1-mal täglich, 50 mg 2-mal täglich, 100 mg 2-mal täglich, 150 mg 2-mal täglich) mit Placebo verglichen. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 150 mg 2-mal täglich [2]. Entsprechend wurde in der Dossierbewertung der Studienarm mit der Dosis 150 mg 2-mal täglich betrachtet.

Der pU hat in seiner schriftlichen Stellungnahme eine gepoolte Analyse aller relevanten Studien eingereicht, in der für die TOMORROW-Studie außer dem 150 mg-Studienarm auch der 100 mg-Arm berücksichtigt ist.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Darstellung und Bewertung der Studienergebnisse zur Mortalität und weiteren vorliegenden Endpunkten unter Berücksichtigung des Studienarms mit der Dosierung von 2-mal täglich 100 mg der TOMORROW-Studie beauftragt.

Darüber hinaus soll für den St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) eine Responderanalyse für eine Veränderung ≤ -4 Punkten bewertet werden. In der Nutzenbewertung wurden die Responderanalysen zum SGRQ nicht herangezogen, da sie nicht ausreichend validiert sind [1].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 02.10.2019 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 13.09.2019. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In der Ergebnisbeschreibung und in den zugehörigen Forest Plots zu den Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität war die Effektrichtung der Ergebnisse der Einzelstudien falsch dargestellt. Die Angaben in Abschnitt 2.2 und die Forest Plots in Anhang A.2 der vorliegenden Version 1.1 wurden entsprechend korrigiert.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU eine von ihm als Sensitivitätsanalyse bezeichnete Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben vorgelegt. In diese Metaanalyse gehen neben den Ergebnissen der INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 sowie des 150 mg-Arms der Studie TOMORROW zusätzlich die Ergebnisse des 100 mg-Arms der Studie TOMORROW ein. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse für alle Endpunkte unter Einbeziehung der beiden Nintedanib-Arme (100 mg und 150 mg) der Studie TOMORROW dargestellt. Abschnitt 2.2 zeigt die Responderanalysen des SGRQ. Die Forest Plots finden sich in Anhang A.

2.1 Ergebnisse relevanter Studien einschließlich des 100 mg-Arms der Studie TOMORROW

In seinem Dossier [4] hat der pU die Studie TOMORROW als irrelevant aus seiner Bewertung ausgeschlossen. Die dafür angeführten Gründe waren nicht sachgerecht, deshalb wurde die Studie TOMORROW in die Dossierbewertung A19-36 eingeschlossen.

Die Studie TOMORROW war eine Dosisfindungsstudie. In der Studie wurden mehrere Dosierungen von Nintedanib (50 mg 1-mal täglich, 50 mg 2-mal täglich, 100 mg 2-mal täglich, 150 mg 2-mal täglich) mit Placebo verglichen. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 150 mg 2-mal täglich. Eine Dosis von 100 mg 2-mal täglich wird nur für Patientinnen und Patienten empfohlen, die die 150 mg-Dosis nicht tolerieren [2]. Eine initiale Therapie mit 100 mg 2-mal täglich entspricht somit nicht der Zulassung. In der Nutzenbewertung wurde daher lediglich der 150 mg-Arm der Studie TOMORROW für die Metaanalyse aller relevanten Studien berücksichtigt.

In seiner Stellungnahme adressiert der pU die Relevanz der von ihm zuvor ausgeschlossenen Studie TOMORROW nicht. Stattdessen argumentiert er, der 100 mg-Arm sei zugelassen und versorgungsrelevant. Wie oben beschrieben, ist diese Argumentation nicht sachgerecht, da die Patientinnen und Patienten im 100 mg-Arm nicht mit der 150 mg Dosierung vorbehandelt waren.

Im Folgenden erfolgt auftragsgemäß die Darstellung der Ergebnisse der 4 Studien unter Berücksichtigung des 100 mg-Arms der Studie TOMORROW. Eine ausführliche Beschreibung der Charakteristika der eingeschlossenen Studien, des Verzerrungspotenzials sowie die Darstellung der Ergebnisse findet sich in der Dossierbewertung A19-36 [1]).

Tabelle 1 bis Tabelle 3 fassen die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung, ergänzt um die Daten des 100 mg-Armes der Studie TOMORROW, zum Vergleich von Nintedanib + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit IPF zusammen. Die Daten aus dem Dossier und der Stellungnahme des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Endpunkte, die in der Studie TOMORROW nicht erhoben wurden, werden im Folgenden nicht dargestellt, diese sind der Dossierbewertung A19-36 zu entnehmen.

Der pU verwendet für die in der Stellungnahme vorgelegten Metaanalysen ein Modell mit festem Effekten. Wie in der Dossierbewertung A19-36 [1] erläutert, ist es in der Regel nicht realistisch, einen festen Effekt für mehrere Studien anzunehmen. Für Endpunkte, für die Ergebnisse aus mehreren Studien vorliegen, werden daher – abweichend vom pU – Metaanalysen mit einem Modell mit zufälligen Effekten nach Knapp und Hartung [5] neu berechnet.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
INPULSIS 1 (52 Wochen)	309	k. A. 13 (4,2)	204	k. A. 13 (6,4)	0,63 [0,29; 1,36]; 0,288
INPULSIS 2 (52 Wochen)	329	k. A. 22 (6,7)	219	k. A. 20 (9,1)	0,74 [0,40; 1,35]; 0,300
1199.187 (24 Wochen)	56	k. A. 1 (1,8)	57	k. A. 4 (7,0)	0,15 [0,02; 1,39]; 0,194
TOMORROW ^d (52 Wochen)	171 ^e	k. A. 11 (6,4)	85 ^e	k. A. 9 (10,6)	0,55 [0,23; 1,34]; 0,246
Gesamt					– ^f
Morbidität					
Akute adjudizierte Exazerbationen					
INPULSIS 1	309	k. A.; 7 (2,3)	204	k. A.; 8 (3,9)	0,55 [0,20; 1,54]; 0,302
INPULSIS 2	329	k. A.; 5 (1,5)	219	k. A.; 16 (7,3)	0,20 [0,07; 0,56]; 0,001
Studie 1199.187	56	k. A. 1 (1,8)	57	k. A. 2 (3,5)	0,39 [0,03; 4,91]; 0,576
TOMORROW ^d (52 Wochen)	172	k. A. 8 (4,7 ^g)	87	k. A. 12 (13,8)	k. A.
Gesamt					– ^h
Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff					
INPULSIS 1 (52 Wochen)			Endpunkt nicht erhoben		
INPULSIS 2 (52 Wochen)			Endpunkt nicht erhoben		
1199.187 (24 Wochen)			Endpunkt nicht erhoben		
TOMORROW ^d (52 Wochen)	172	k. A. 5 (2,9) ^g	87	k. A. 3 (3,4)	k. A.
Gesamt					– ^h

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: alle randomisierten Patientinnen und Patienten (Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2) bzw. diejenigen, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde (Studien 1199.187 und TOMORROW)</p> <p>b: Effekt und KI berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert bezüglich Behandlung, Geschlecht, Alter und Größe; in der TOMORROW Studie zusätzlich adjustiert nach Region</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels Log-Rank-Test</p> <p>d: Die Patientenzahlen der beiden Interventionsarme Nintedanib 100 mg und Nintedanib 150 mg wurden zusammengefasst. In der Studie TOMORROW wurde keine nachträgliche Adjudizierung von Exazerbationen durchgeführt, deshalb wurden für diese Studie nicht adjudizierte akute Exazerbationen herangezogen.</p> <p>e: Anzahl Patientinnen und Patienten des Treated Set</p> <p>f: Analyse durch ein geeignetes Modell mit sinnvoll interpretierbarer Effektschätzung und Konfidenzintervall nicht verfügbar (siehe Beschreibung der Ergebnisse zum jeweiligen Endpunkt).</p> <p>g: selbst berechnet</p> <p>h: keine Metaanalyse durchgeführt, da der pU keine Daten zur Effektschätzung geliefert hat (TOMORROW); ursprüngliche Analyse s. Dossierbewertung A19-36 [1]</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>
--

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Morbidity							
Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest, [m]) ^b							
INPULSIS 1 (52 Wochen)				Endpunkt nicht erhoben			
INPULSIS 2 (52 Wochen)				Endpunkt nicht erhoben			
1199.187 (24 Wochen)	55	345,46 (140,71)	4,93 (11,43) ^c	52	347,69 (146,26)	-13,01 (11,49) ^c	17,93 [-14,26; 50,12]; 0,272 ^c
TOMORROW ^d (52 Wochen)	135	433,16 (110,33) ^e	-33,32 (8,86) ^e	69	411,1 (15,90) ^f	-35,67 (12,73) ^g	2,35 [-27,90; 32,60]; 0,878 ^h
Gesamt							- ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SGRQ-Gesamtscore ^j							
INPULSIS 1 (52 Wochen)	289	39,55 (17,63)	4,34 (0,80) ^c	200	39,79 (18,48)	4,39 (0,96) ^c	-0,05 [-2,50; 2,40]; 0,966 ^c
INPULSIS 2 (52 Wochen)	320	39,46 (20,47)	2,80 (0,73) ^c	213	39,39 (18,65)	5,48 (0,89) ^c	-2,69 [-4,95; -0,43]; 0,020 ^c
							Hedges' g: -0,21 [-0,38; -0,03] ^k
1199.187 (24 Wochen)	55	35,75 (17,49)	-2,44 (1,54) ^c	53	44,39 (18,49)	-2,75 (1,55) ^c	0,31 [-4,10; 4,72]; 0,889 ^c
TOMORROW, (52 Wochen) ^d	157	41,82 (17,29) ^e	0,46 (1,19) ^e	79	41,8 (2,03) ^f	5,46 (1,73) ^g	-5,00 [-9,10; -0,90]; 0,017 ^h
							Hedges' g: -0,33 [-0,60; -0,06] ^k
Gesamt							- ⁱ
SGRQ-Domänen (ergänzend)							
Symptome ^j							
INPULSIS 1 (52 Wochen)	300	45,67 (22,05)	1,56 (1,10) ^c	202	45,23 (22,89)	3,89 (1,35) ^c	-2,32 [-5,74; 1,10] ^c
INPULSIS 2 (52 Wochen)	323	43,04 (23,50)	2,03 (1,06) ^c	214	43,84 (21,64)	3,43 (1,30) ^c	-1,40 [-4,69; 1,88] ^c
1199.187 (24 Wochen)				keine Daten vorhanden			
TOMORROW ^d (52 Wochen)	158	44,13 (22,88) ^e	-0,30 (1,69) ^e	79	42,8 (2,47) ^f	6,45 (2,45) ^g	-6,75 [-12,56; -0,94] ^h

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC			Placebo + BSC			Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Aktivität ⁱ							
INPULSIS 1 (52 Wochen)	295	52,2 (20,62)	4,62 (0,91) ^c	200	52,1 (21,22)	5,81 (1,10) ^c	-1,19 [-3,99; 1,61] ^c
INPULSIS 2 (52 Wochen)	322	51,8 (23,44)	3,89 (0,86) ^c	214	52,8 (21,34)	7,20 (1,05) ^c	-3,31 [-5,97; -0,64] ^c
1199.187 (24 Wochen)	keine Daten vorhanden						
TOMORROW ^d (52 Wochen)	157	56,06 (19,35) ^e	1,72 (1,32) ^e	79	54,5 (2,50) ^f	7,48 (1,91) ^g	-5,76 [-10,28; -1,24] ^h
Belastung ⁱ							
INPULSIS 1 (52 Wochen)	291	30,1 (18,65)	4,87 (0,92) ^c	202	30,3 (19,39)	4,01 (1,11) ^c	0,86 [-1,97; 3,70] ^c
INPULSIS 2 (52 Wochen)	320	30,8 (21,92)	2,85 (0,85) ^c	215	29,7 (20,94)	5,93 (1,04) ^c	-3,08 [-5,71; -0,45] ^c
1199.187 (24 Wochen)	keine Daten vorhanden						
TOMORROW ^d (52 Wochen)	157	32,35 (18,82) ^e	0,35 (1,37) ^e	79	33,8 (2,24) ^f	4,21 (1,99) ^g	-3,86 [-8,56; 0,84] ^h
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren</p> <p>b: Eine negative Änderung bedeutet schlechtere Belastbarkeit; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib.</p> <p>c: MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Behandlung, Visite, Wert zu Baseline und Studienteilnehmer, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite, Wert zu Baseline und Visite.</p> <p>d: Angaben für Interventionsarm beruhen auf der Zusammenfassung der Studienarme 100 mg und 150 mg</p> <p>e: eigene Berechnungen von Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler nach Methodik aus Cochrane-Handbuch [6], für Zusammenfassung von Effektschätzungen zweier Studienarme</p> <p>f: Standardfehler</p> <p>g: ANCOVA mit Ersetzung fehlender Werte gemäß LOCF, adjustiert bezüglich Behandlung, Wert zu Baseline und Region.</p> <p>h: MD und KI: Eigene Berechnung; wenn vorhanden p-Wert: eigene Berechnungen t-Test</p> <p>i: Analyse durch ein geeignetes Modell mit sinnvoll interpretierbarer Effektschätzung und Konfidenzintervall nicht verfügbar</p> <p>j: Ein höherer Wert bedeutet eine höhere Beeinträchtigung; ein negativer Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Nintedanib.</p> <p>k: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; m: Meter; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler;</p>							

Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
INPULSIS 1	309	298 (96,4)	204	181 (88,7)	–
INPULSIS 2	329	311 (94,5)	219	198 (90,4)	–
1199.187	56	55 (98,2)	57	52 (91,2)	–
TOMORROW ^c	171 ^d	162 (94,7) ^d	85	77 (90,6)	–
SUEs					
INPULSIS 1	309	96 (31,1)	204	55 (27,0)	1,15 [0,87; 1,53]; 0,318
INPULSIS 2	329	98 (29,8)	219	72 (32,9)	0,91 [0,70; 1,17]; 0,444
1199.187	56	8 (14,3)	57	9 (15,8)	0,90 [0,38; 2,18]; 0,823
TOMORROW	171 ^d	41 (24,0) ^d	85	26 (30,6)	0,78 [0,52; 1,19]; 0,308 ^e
Gesamt					0,96 [0,74; 1,25]; 0,689 ^f
Abbruch wegen UEs					
INPULSIS 1	309	65 (21,0)	204	22 (10,8)	1,95 [1,24; 3,06]; 0,002
INPULSIS 2	329	58 (17,6)	219	33 (15,1)	1,17 [0,79; 1,73]; 0,430
1199.187	56	8 (14,3)	57	3 (5,3)	2,71 [0,76; 9,71]; 0,106
TOMORROW ^c	171 ^d	38 (22,2) ^d	85	22 (25,9)	0,86 [0,54; 1,35]; 0,598 ^e
Gesamt					<i>Heterogenität^g:</i> <i>Q=7,95;</i> <i>p-Wert = 0,047; I² = 62,3 %</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
INPULSIS 1	309	235 (76,1)	204	71 (34,8)	2,19 [1,79; 2,66]; < 0,001 ^e
INPULSIS 2	329	253 (76,9)	219	97 (44,3)	1,74 [1,48; 2,04]; < 0,001 ^e
1199.187	56	48 (85,7)	57	30 (52,6)	1,63 [1,25; 2,13]; < 0,001 ^e
TOMORROW ^c	171 ^d	112 (65,5) ^d	85	27 (31,8)	2,06 [1,48; 2,87]; < 0,001 ^e
Gesamt					1,88 [1,51; 2,34]; 0,003 ^f
<i>darin enthalten:</i>					
<i>Diarrhö (PT)</i>					
INPULSIS 1	309	190 (61,5)	204	38 (18,6)	3,30 [2,45; 4,46]; < 0,001
INPULSIS 2	329	208 (63,2)	219	40 (18,3)	3,46 [2,58; 4,64]; < 0,001
1199.187	56	40 (71,4)	57	21 (36,8)	1,94 [1,33; 2,83]; < 0,001
TOMORROW ^c	171 ^d	79 (46,2) ^d	85	13 (15,3)	3,02 [1,79; 5,11]; < 0,001 ^e
Gesamt					2,90 [1,90; 4,44]; 0,004 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<i>Übelkeit (PT)</i>					
<i>INPULSIS 1</i>	309	70 (22,7)	204	12 (5,9)	3,85 [2,14; 6,92]; <0,001
<i>INPULSIS 2</i>	329	86 (26,1)	219	16 (7,3)	3,58 [2,16; 5,93]; <0,001
<i>Studie 1199.187</i>	56	16 (28,6)	57	13 (22,8)	1,25 [0,67; 2,36]; 0,483
<i>TOMORROW^c</i>	171 ^d	37(21,6) ^d	85	8 (9,4)	2,30 [1,12; 4,27]; 0,017 ^e
<i>Gesamt</i>					<i>Heterogenität^g:</i> <i>Q=8,70;</i> <i>p-Wert = 0,034; I² = 65,5 %</i>
<i>Erbrechen (PT)</i>					
<i>INPULSIS 1</i>	309	40 (12,9)	204	4 (2,0)	6,60 [2,40; 18,2]; <0,001
<i>INPULSIS 2</i>	329	34 (10,3)	219	7 (3,2)	3,23 [1,46; 7,16]; 0,002
<i>Studie 1199.187</i>	56	9 (16,1)	57	3 (5,3)	3,05 [0,87; 10,70]; 0,062
<i>TOMORROW^c</i>	171 ^d	22 (12,9) ^d	85	4 (4,7)	2,73 [0,97; 7,68]; 0,043 ^e
<i>Gesamt</i>					3,65 [1,97; 6,76]; 0,007 ^f
<i>Schmerzen Oberbauch (PT)</i>					
<i>INPULSIS 1</i>	309	23 (7,4)	204	9 (4,4)	1,69 [0,80; 3,57]; 0,187 ^e
<i>INPULSIS 2</i>	329	18 (5,5)	219	6 (2,7)	2,00 [0,81; 4,95]; 0,135 ^e
<i>Studie 1199.187</i>	56	3 (5,4)	57	3 (5,3)	1,02 [0,21; 4,83]; > 0,999 ^e
<i>TOMORROW^c</i>	171 ^d	12 (7,0) ^d	85	3 (3,5)	1,99 [0,58; 6,86]; 0,308 ^e
<i>Gesamt</i>					_h
a: Patientinnen und Patienten, für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde (Treated Set)					
b: χ^2 -Test					
c: Die Patientenzahlen der beiden Interventionsarme Nintedanib 100 mg und Nintedanib 150 mg wurden zusammengefasst.					
d: selbst berechnet					
e: Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [7]).					
f: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung-Methode)					
g: Q-Test auf Heterogenität					
h: Analyse durch ein geeignetes Modell mit sinnvoll interpretierbarer Effektschätzung und Konfidenzintervall nicht verfügbar (siehe Beschreibung der Ergebnisse zum jeweiligen Endpunkt)					
BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW mit Modellen mit zufälligen Effekten, dass keines dieser Modelle zu einem sinnvoll interpretierbaren Konfidenzintervall führt. In der vorliegenden Situation werden daher zunächst das konservative Schätzverfahren nach Knapp-Hartung (95 %-KI: [0,36; 1,09]) und das anti-konservative Schätzverfahren nach DerSimonian-Laird (95 %-KI: [0,41; 0,94]) betrachtet. Daraus ergibt sich nur für das Modell nach DerSimonian-Laird ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, nicht aber für das Modell nach Knapp-Hartung. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der Einzelstudien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 und TOMORROW, indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind [8].

Es zeigt sich in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse können nach den entsprechenden methodischen Anforderungen nicht als gleichgerichtet angesehen werden [8]. Daraus ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Nintedanib.

Morbidität

Akute adjudizierte Exazerbationen

Für den Endpunkt akute Exazerbationen liegen keine verwertbaren Auswertungen für die gemeinsame Betrachtung der 150 mg und 100 mg Arme der Studie TOMORROW vor. Die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 und TOMORROW (150 mg-Arm) sind in der Dossierbewertung A19-36 [1] dargestellt.

Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff

Für den Endpunkt Notwendigkeit der Versorgung mit Sauerstoff liegen keine verwertbaren Auswertungen für die gemeinsame Betrachtung der 150 mg und 100 mg Arme der Studie TOMORROW vor. In den Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2 und 1199.187 wurde der Endpunkt nicht erhoben. Die Ergebnisse des 150 mg-Arms der Studie TOMORROW sind in der Dossierbewertung A19-36 [1] dargestellt.

Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest)

Für den Endpunkt Belastbarkeit zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der Studien 1199.187 und TOMORROW mit Modellen mit zufälligen Effekten, dass keines dieser Modelle zu einem sinnvoll interpretierbaren Konfidenzintervall führt. In der vorliegenden Situation werden daher zunächst das konservative Schätzverfahren nach Knapp-Hartung (95 %-KI: [-89,13; 108,45]) und das anti-konservative Schätzverfahren nach DerSimonian-Laird (95 %-KI: -12,39; 31,70]) betrachtet. Dabei ergibt sich für keines der beiden Verfahren ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Nintedanib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mit dem SGRQ, zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der Studien INPULSIS 1, INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW mit Modellen mit zufälligen Effekten, dass keines dieser Modelle zu einem sinnvoll interpretierbaren Konfidenzintervall führt ist. In der vorliegenden Situation werden das konservative Schätzverfahren nach Knapp-Hartung (95 %-KI: [-5,41; 1,83]) und das anti-konservative Schätzverfahren nach DerSimonian-Laird (95 %-KI: [-3,93; 0,37]) betrachtet. Dabei ergibt sich für keines der beiden Verfahren ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Nintedanib.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse über die 4 eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zusammenfassend ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Nintedanib.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich Heterogenität zwischen den 4 Studien, auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse wird deshalb verzichtet. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der 4 Einzelstudien indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind.

In der Studie INPULSIS 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Nintedanib. In den Studien INPULSIS 2, 1199.187 und TOMORROW zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Effekte sind somit nicht gleichgerichtet. Zusammenfassend ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Nintedanib.

Spezifisches UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Metaanalyse über die 4 eingeschlossenen Studien zeigt sich für das spezifische UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse, SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nintedanib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Dieser Effekt beruht maßgeblich auf Ereignissen in den bevorzugten Begriffen (PT) Diarrhöen, Übelkeit und Erbrechen. Zusammenfassend zeigt sich ein Nachteil für Nintedanib.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es liegen keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen auf Basis der einzelnen Studien vor, sodass die Ergebnisse zu Subgruppen nicht sinnvoll interpretierbar sind (siehe Dossierbewertung A19-36 [1]).

2.2 Ergebnisse für die Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem Instrument SGRQ

Der pU hat in seinem Dossier Responderanalysen des SGRQ vorgelegt. Als SGRQ-Responder definiert der pU Patientinnen oder Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (d. h. Abnahme) um ≤ -4 Punkte. Wie in der Dossierbewertung A19-36 erläutert, ist das Responsekriterium ≤ -4 in der IPF-Population nicht hinreichend validiert [1].

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Responderanalyse des SGRQ. Die Metaanalyse der 4 Studien wird sowohl nur mit dem zulassungskonformen 150 mg-Arm der Studie TOMORROW als auch unter Hinzunahme des 100 mg-Arms berechnet.

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nintedanib + BSC		Placebo + BSC		Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^c (TOMORROW beinhaltet Daten des 150 mg-Arms)					
INPULSIS 1 (52 Wochen)	309	63 (20,39)	204	49 (24,02)	0,85 [0,61; 1,18]; 0,351
INPULSIS 2 (52 Wochen)	329	83 (25,23)	219	37 (16,89)	1,49 [1,05; 2,11]; 0,022
1199.187 (24 Wochen)	56	14 (25,00)	57	22 (38,60)	0,65 [0,37; 1,13]; 0,132
TOMORROW (52 Wochen)	86	25 (29,1)	87	14 (16,1)	1,81 [1,01; 3,23]; 0,048
Gesamt					<i>Heterogenität^e:</i> <i>Q=11,62;</i> <i>p-Wert=0,009; I²=74,20%</i>
SGRQ-Responder ^c (TOMORROW beinhaltet Daten der Arme: 100 mg und 150 mg)					
INPULSIS 1 (52 Wochen)	309	63 (20,39)	204	49 (24,02)	0,85 [0,61; 1,18]; 0,351
INPULSIS 2 (52 Wochen)	329	83 (25,23)	219	37 (16,89)	1,49 [1,05; 2,11]; 0,022
1199.187 (24 Wochen)	56	14 (25,00)	57	22 (38,60)	0,65 [0,37; 1,13]; 0,132
TOMORROW ^d (52 Wochen)	172 ^d	53 (30,8) ^d	87	14 (16,1)	1,91 [1,13; 3,25]; 0,011
Gesamt					<i>Heterogenität^e:</i> <i>Q=13,08;</i> <i>p-Wert=0,004; I²=77,1%</i>
a: alle randomisierten Patientinnen und Patienten (Studien INPULSIS 1 und INPULSIS 2) bzw. diejenigen, für die die Einnahme von mindestens 1 Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde (Studien 1199.187 und TOMORROW)					
b: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [7])					
c: Responder definiert als absolute Veränderung des SGRQ-Gesamtscores von ≤ -4 Punkten zwischen Ausgangswert und Woche 52 bzw. Woche 24 (Studie 1199.187) (entspricht einer Verbesserung)					
d: Die Patientenzahlen der beiden Interventionsarme Nintedanib 100 mg und Nintedanib 150 mg wurden zusammengefasst.					
e: Q-Test auf Heterogenität					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire					

Für die Responderanalysen zum SGRQ (ohne bzw. mit dem 100 mg-Arm der Studie TOMORROW) zeigt sich jeweils eine bedeutsame Heterogenität zwischen den 4 Studien, auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse wird deshalb verzichtet. Die Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt daher auf Grundlage der Ergebnisse der 4 Einzelstudien indem geprüft wird, ob die Effekte gleichgerichtet sind [8].

Zwar zeigen 2 Studien (INPULSIS 2 und TOMORROW) einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Nintedanib, die Effektschätzung der übrigen Studien zeigt hingegen in Richtung eines Nachteils von Nintedanib. Die Effekte der Studien sind somit nicht gleichgerichtet. Zusammenfassend ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Nintedanib.

2.3 Zusammenfassung

Die zusätzliche Bewertung des 100 mg-Arms der Studie TOMORROW sowie die Responderanalysen des SGRQ ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nintedanib aus der Dossierbewertung A19-36 nicht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-36 [online]. 11.07.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 790). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-36_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Boehringer Ingelheim. Ofev Weichkapseln: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 15.04.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Boehringer Ingelheim. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 790: Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-36. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/457/#stellungennahmen> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"]. 2019.
4. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Ofev®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 09.04.2019 [Zugriff: 18.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/457/#tab/dossier>.
5. Veroniki AA, Jackson D, Bender R, Kuss O, Langan D, Higgins JPT et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. Res Synth Methods 2019; 10(1): 23-43.
6. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0 [online]. 20.03.2011. URL: <http://handbook.cochrane.org/>.
7. 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.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

Anhang A – Forst-Plots

A.1 – Forest Plots der Ergebnisse unter Einbeziehung des 100 mg-Arms der Studie TOMORROW

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
Gesamtüberleben

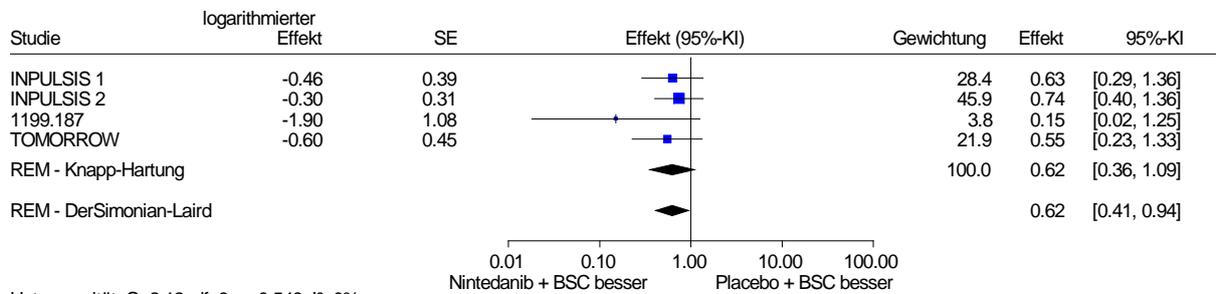


Abbildung 1: Metaanalyse, Gesamtüberleben, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: HR

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
Belastbarkeit

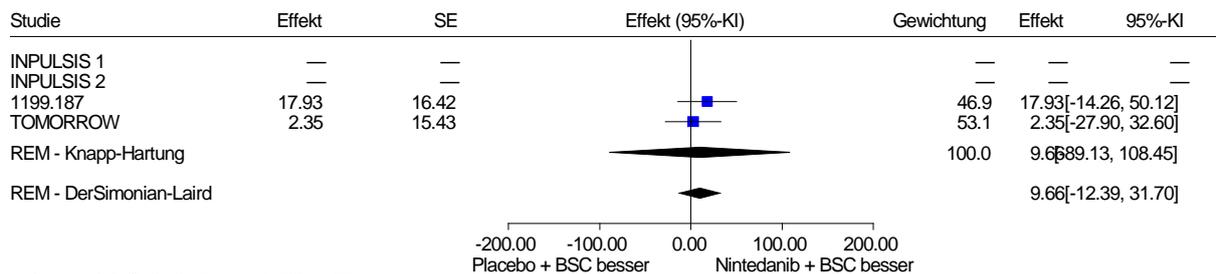
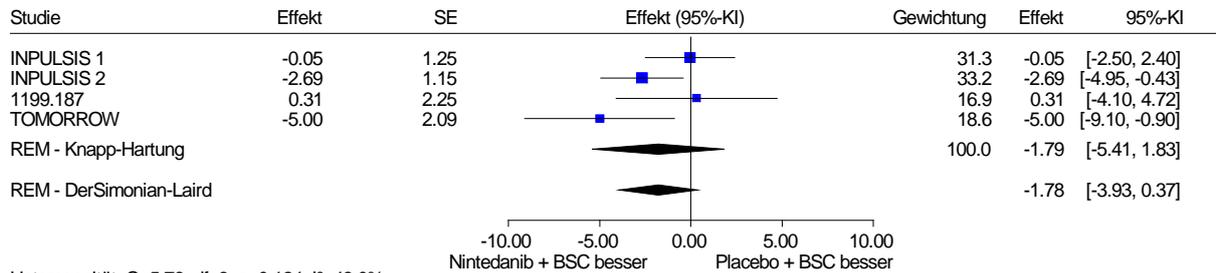


Abbildung 2: Metaanalyse, Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
SGRQ Gesamtscore

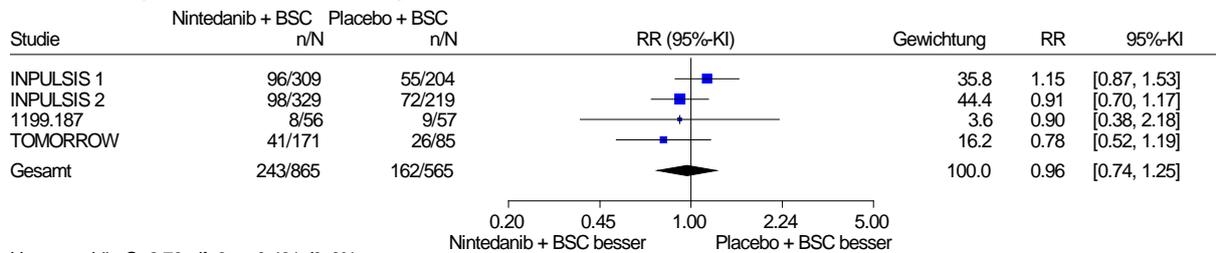


Heterogenität: $Q=5.76$, $df=3$, $p=0.124$, $I^2=48.0\%$
Gesamteffekt (REM - Knapp-Hartung): Z Score=-1.57, $p=0.214$, Tau(Paule-Mandel)=1.604

Abbildung 3: Metaanalyse, SGRQ, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer: Mittelwertdifferenz

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
SUE

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



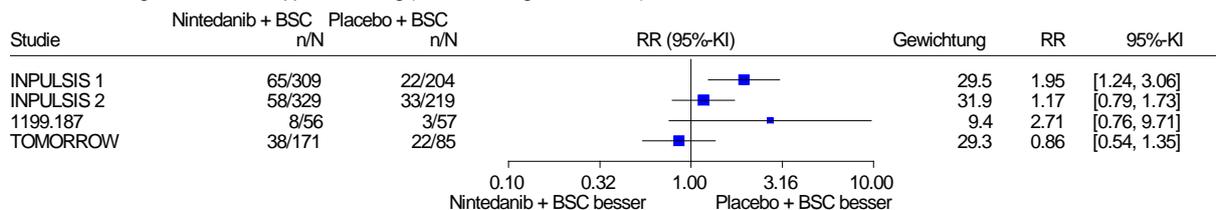
Heterogenität: $Q=2.76$, $df=3$, $p=0.431$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.44, $p=0.689$, Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 4: Metaanalyse, SUEs, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC

Abbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=7.95$, $df=3$, $p=0.047$, $I^2=62.3\%$

Abbildung 5: Metaanalyse, Abbruch wegen UEs, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

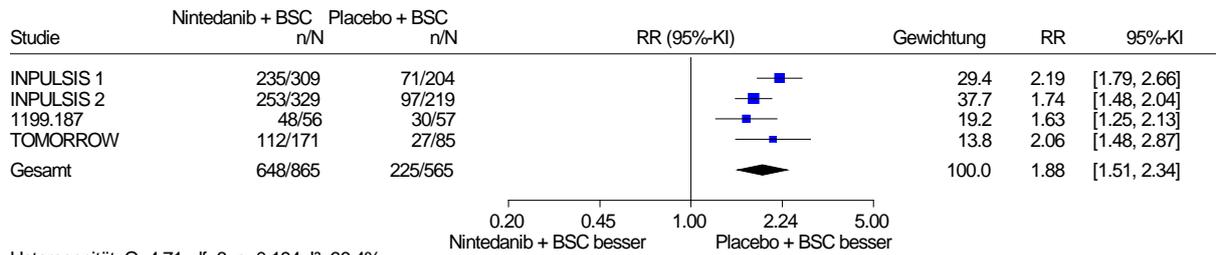


Abbildung 6: Metaanalyse, gastrointestinale Erkrankungen (SOC), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
 Diarrhö (PT)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

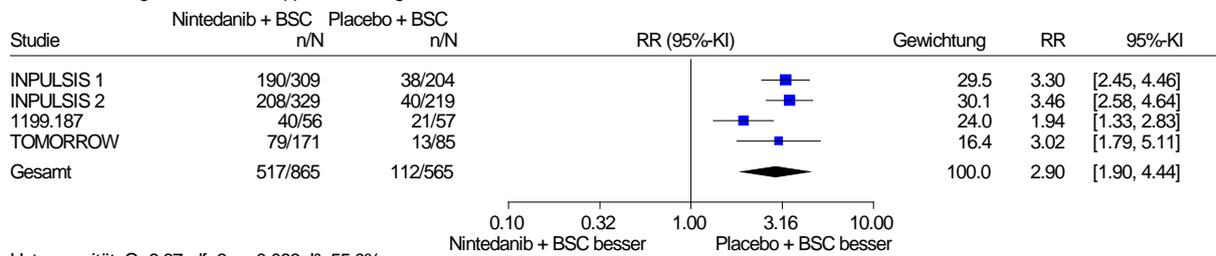


Abbildung 7: Metaanalyse, Diarrhö (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
 Übelkeit (PT)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

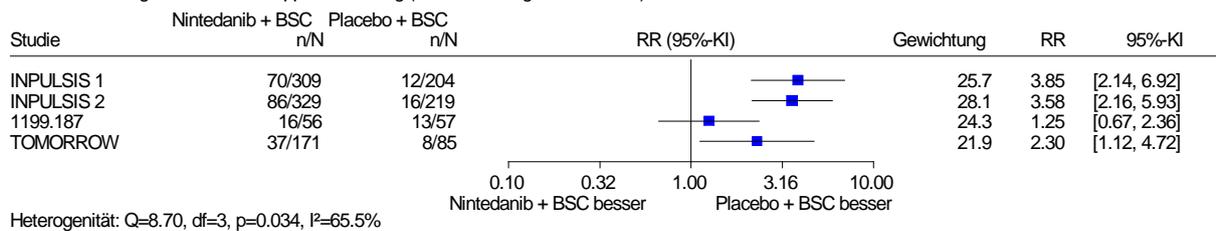


Abbildung 8: Metaanalyse, Übelkeit (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
 Erbrechen (PT)
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

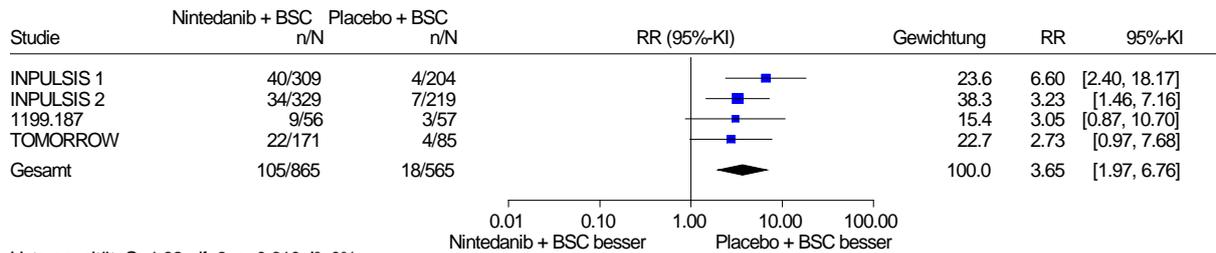


Abbildung 9: Metaanalyse, Erbrechen (PT), Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR

A.2 – Forest Plots der Responderanalysen des SGRQ

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
 SGRQ-Responder
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

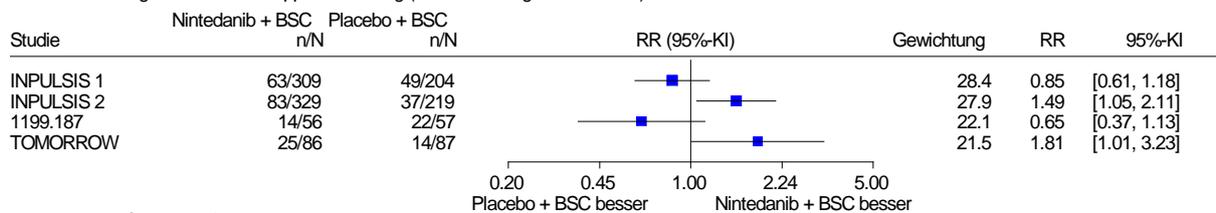


Abbildung 10: Metaanalyse, SGRQ-Responderanalysen, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR (umfasst den 150 mg-Arm der Studie TOMORROW)

Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC
 SGRQ-Responder
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

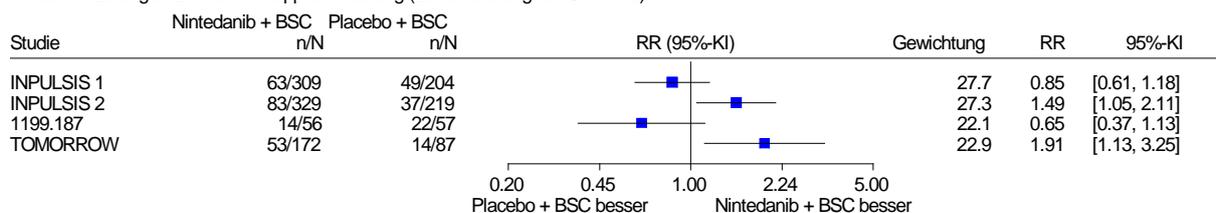


Abbildung 11: Metaanalyse, SGRQ-Responderanalysen, Nintedanib + BSC vs. Placebo + BSC; Effektschätzer RR (umfasst den 100 mg-Arm und den 150 mg-Arm der Studie TOMORROW)