

# Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende nintedanib til behandling af systemisk sklerose-associeret interstitiel lungesygdom



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.*

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	25. januar 2021
------------------	-----------------

Dokumentnummer	101693
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>5</b>
2.1	Systemisk sklerose-associeret interstitiel lungesygdom.....	5
2.2	Nintedanib .....	7
2.3	Nuværende behandling .....	8
<b>3.</b>	<b>Kliniske spørgsmål .....</b>	<b>8</b>
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
3.2	Effektmål.....	9
3.2.1	Kritiske effektmål.....	10
3.2.2	Vigtige effektmål.....	12
<b>4.</b>	<b>Litteratursøgning .....</b>	<b>13</b>
<b>5.</b>	<b>Den endelige ansøgning.....</b>	<b>14</b>
<b>6.</b>	<b>Evidensens kvalitet .....</b>	<b>16</b>
<b>7.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>16</b>
<b>8.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning .....</b>	<b>17</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>18</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....</b>	<b>22</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>24</b>

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 26. januar 2021



# 1. Begreber og forkortelser

<b>AE</b>	Uønsket hændelse ( <i>Adverse event</i> )
<b>DL<sub>co</sub></b>	Diffusionskapacitet
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EU<sub>net</sub>HTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
<b>FGFR</b>	Fibroblast vækstfaktorreceptor ( <i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i> )
<b>FVC</b>	Forceret vitalkapacitet ( <i>Forced Vital Capacity</i> )
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>FINOSE:</b>	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HRCT</b>	Højopløsnings-CT-scanning
<b>HTA:</b>	Medicinsk teknologivurdering ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ILS</b>	Interstitiel lungesygdom
<b>IPF</b>	Idiopatisk pulmonal (lunge) fibrose
<b>IQWiG:</b>	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>K-BILD</b>	<i>King's Brief Interstitial Lung Disease</i>
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>NICE:</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PDGFR</b>	Trombocytyderiverede vækstfaktorreceptor ( <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i> )
<b>PF-ILS</b>	Interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i> )
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>SGRQ:</b>	<i>St George's Respiratory Questionnaire</i>
<b>SSc</b>	Systemisk sklerodermi



- SSc-ILS** Systemisk sklerose-associeret interstitiel lungesygdom
- VEGFR** Vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*)



## 2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Boehringer Ingelheim, som ønsker, at Medicinrådet vurderer nintedanib til systemisk sklerose-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS). Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 21. februar 2020.

### 2.1 Systemisk sklerose-associeret interstitiel lungesygdom

Systemisk sklerodermi (SSc) er en sjælden, kronisk, autoimmun sygdom, hvor øget inflammation og bindevævsdannelse (fibrose) fører til stivhed og dysfunktion af kroppens væv. Sygdommen er kendetegnet ved stivhed i huden, primært i fingre, hænder og ansigt. Hos nogle patienter dannes der også bindevæv i de indre organer, fx i fordøjelseskanalen, lungerne, hjertet og nyrerne. Årsagen til sygdommen er ikke kendt, men er associeret med både miljømæssige og arvelige faktorer. Patienter med SSc diagnosticeres oftest ved 30-40-årsalderen, og flere kvinder end mænd får stillet diagnosen [1,2].

Interstitielle lungesygdomme (ILS) er en blandet gruppe af sygdomme karakteriseret ved inflammation og/eller fibrosedannelse i lungerne (alveoler, bindevæv, små bronkier og kar) [3–5]. Omkring 40-50 % af SSc-patienter udvikler ILS [1,6] som følge af skader på endotel- og/eller epitelceller aktivering af koagulations- og inflammationssignaler, som fører til fibrosedannelse i lungerne [7]. Lungefibrosen medfører stivhed i lungevævet og nedsat alveolar funktion. Jo mere fibrose, der opstår i lungerne, jo mere bliver lungefunktionen påvirket. Sygdommen diagnosticeres typisk ved lungefunktionsmålinger, hvor patienter med SSc-ILS typisk har en nedsat forceret vitalkapacitet (*forced vital capacity* (FVC)) og diffusionskapacitet ( $DL_{CO}$ ), som falder gradvist over årene [7–10]. Dertil foretages højopløsnings-CT-skanning (HRCT) af thorax, som typisk viser interstitielle forandringer, der afspejler inflammation og fibrose [7–10].

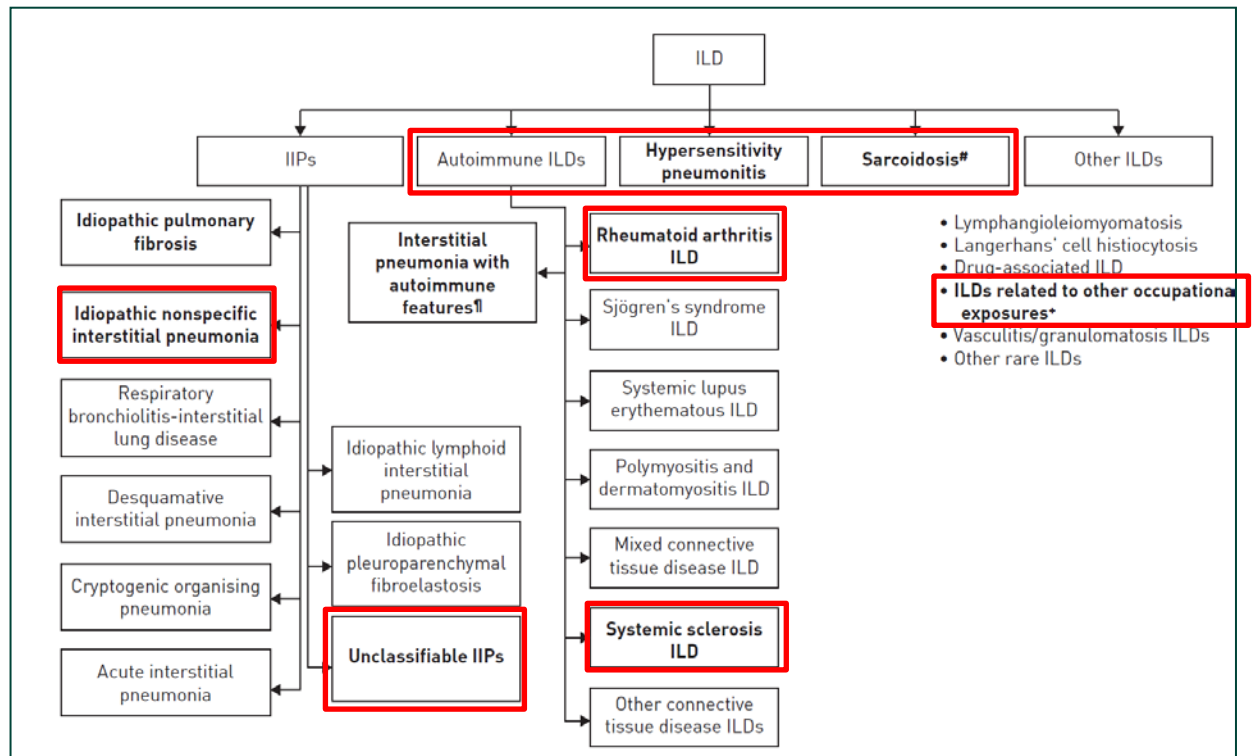
Der findes mange typer af ILS, se oversigt i figur 1, hvoraf en af de mest undersøgte er idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), som er kendetegnet ved irreversibel udvikling af progredierende lungefibrose [11–13]. Andre undertyper af ILS kan også medføre progredierende lungefibrose, selvom de ikke kan kategoriseres som værende IPF. Disse bliver samlet kaldt for PF-ILS, og SSc-ILS er én af disse.

Diagnosen af ILS er kompleks og bliver foretaget af et tværfagligt team af læger med ekspertise inden for lungemedicin, thorax-radiologi, reumatologi og patologi [14,15]. Udredning af ILS kræver en del undersøgelser, både for at påvise tilstedeværelsen af ILS samt for at klassificere, hvilken type ILS patienten har. Disse inkluderer blandt andet grundig anamneseoptag, lungefunktionsundersøgelse, røntgen af thorax, HRCT-skanning og i visse tilfælde ekkokardiografi og lungebiopsi. Den indledende udredning ved mistanke om ILS kan finde sted på alle lungemedicinske afdelinger. Ved mistanke om fibrotisk ILS eller behov for *second opinion* henvises patienter til yderligere udredning ved en af de højt specialiserede lungemedicinske afdelinger i Danmark (Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital, Herlev-Gentofte Hospital og



Rigshospitalet). Behandling med antifibrotisk medicin varetages alene af de tre højt specialiserede ILS-centre [3].

**Figur 1. Oversigt over forskellige undertyper af ILS, som kan medføre PF-ILS**



De undertyper udover IPF, der kan udvikle progredierende fibrose (PF-ILS), er fremhævet.

SSc-ILS patienter har øget dødelighed i forhold til baggrundsbefolkningen [6]. SSc-ILS påvirker desuden patienternes livskvalitet i høj grad [16] og er den ledende dødsårsag hos SSc-patienter [17–19]. 35 % af dødsfald blandt SSc-patienter skyldes udvikling af lungefibrose [19]. SSc-ILS patienter har en 5- og 10-årsoverlevelse på hhv. 85,9 % og 71,7 % [20]. Et studie, som fulgte SSc-ILS-patienter efter diagnose (median opfølgningstid på 155 måneder), viste, at 52 % af patienterne døde inden for dette tidsrum [21]. Sygdomsforløbet varierer meget fra patient til patient [22,23], hvor et mere aggressivt sygdomsforløb, som involverer de indre organer, er associeret med en højere dødelighed [10].

Incidensen af ILS er svær at vurdere. Der foreligger et nationalt register over ILS i Danmark, men det indeholder primært data over patienter med IPF og kun i begrænset grad SSc-ILS-patienter. En retrospektiv opgørelse fra 2013 fandt en incidens af ILS i Danmark på 4,1 pr. 100.000 [24]. Der er mistanke om en betydelig underdiagnosticering af ILS som følge af, at sygdommene er sjældne og kan være svære at diagnosticere. Incidensen har været stigende gennem det sidste årti [25], hvilket kan skyldes flere faktorer, blandt andet indførelsen af antifibrotisk behandling og udvikling af retningslinjer på området, som har ført til en øget bevidsthed og viden om ILS blandt læger generelt. Samtidig er der sket en øgning i antallet af CT-skanninger, som involverer



thorax, som kan rejse mistanke om ILS. Incidensen af SSc-ILS baseret på et nyt norsk studie er ca. 10 tilfælde/million/år [6]. Fagudvalget skønner på den baggrund, at ca. 30-50 nye patienter årligt med SSc-ILS i progression potentielt kan være kandidater til behandling med nintedanib. Fagudvalget bemærker desuden, at en eventuel anbefaling af nintedanib kan føre til flere diagnosticerede patienter, blandt andet pga. den øgede opmærksomhed.

## 2.2 Nintedanib

Nintedanib er en lavmolekylær tyrosinkinasehæmmer med affinitet til en række celleoverfladereceptorer, inkl. trombocytdedererede vækstfaktorreceptor (PDGFR)  $\alpha$  og  $\beta$ , fibroblast vækstfaktorreceptor (FGFR) 1-3 og vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor (VEGFR) 1-3. Ved binding til PDGFR og FGFR blokeres receptorernes intracellulære signalveje, som er med til at stimulere proliferation, migration og differentiering af lungefibroblaster. Dette forhindrer videre udvikling af lungefibrosen [26].

Nintedanib fik følgende indikation i 2015, som orphan drug, hos det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA):

*Ofev er indiceret til behandling af idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne.*

Behandling med nintedanib er livsforlængende ved IPF og gives indtil forekomsten af uacceptabel toksicitet eller død.

Denne vurdering af nintedanib omhandler følgende indikationsudvidelse, som blev givet hos EMA i 2020:

*Ofev er indiceret til behandling af systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS) hos voksne.*

Den anbefalede dosis er 150 mg blødt kapsel nintedanib to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum. Dosis kan sænkes til 100 mg to gange dagligt til patienter, der ikke tolererer en dosis på 150 mg to gange dagligt.

Udover SSc-ILS har nintedanib samtidig fået følgende indikationsudvidelse i 2020 hos EMA til interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose (PF-ILS):

*Ofev er også indiceret til behandling af andre kroniske fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) med en progressiv fænotype hos voksne.*

Ved markedsføringstilladelsen af de to indikationsudvidelser mistede nintedanib sin status som orphan drug.

Begge indikationsudvidelser, PF-ILS og SSc-ILS, vurderes samtidig hos Medicinrådet.





## 2.3 Nuværende behandling

Dødeligheden af SSc-ILS korrelerer i høj grad med reduktionen i lungefunktion som følge af progression af lungefibrosen. Jo mere lungefibrose på HRCT-skanning eller højere FVC-faldhastighed, jo højere risiko for at dø [6,19,21,23,27–30]. Behandlingsmålet er derfor bremsning af sygdomsudvikling med henblik på uforandret status eller reduceret progressionshastighed.

Nintedanib er det første lægemiddel, som er regulatorisk godkendt til indikationen SSc-ILS, og som specifikt er rettet mod fibrosedannelsen. Der har indtil nu været national konsensus om, at SSc-ILS-patienter responderer bedst på immunmodulerende behandling med cyclophosphamid eller mycophenolat mofetil [3], hvilket baseres på de to randomiserede kliniske studier Scleroderma Lung Studies I og II [31,32]. Mycophenolat mofetil foretrækkes oftest af hensyn til en bedre bivirkningsprofil og ligeværdig effekt. Derudover modtager enkelte patienter biologiske lægemidler, fx rituximab [33] eller tocilizumab (interleukin-6 hæmmer) [34]. Typisk startes behandling til de patienter, som har høj risiko for progression [35]. Ingen af de nævnte lægemidler har SSc-ILS som indikation, men har været anvendt uden for indikation (off-label) i Danmark som førstelinjebehandling over en længere årrække. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression, hvilket monitoreres ud fra ændring i patientens symptomer, serielle lungefunktionsmålinger, evt. suppleret med gangtest, og HRCT-skanning [13].

Når alle medicinske behandlingsmuligheder er udtømt, kan en minoritet af højt selekterede patienter undergå lungetransplantation.

Fagudvalget understreger, at ved progression på førstelinjebehandling med immunmodulerende lægemidler eller udvikling af uacceptable bivirkninger modtager danske SSc-ILS-patienter i dag ikke yderligere behandling pga. manglende godkendte behandlingsmuligheder. Her vurderer fagudvalget, at antifibrotisk behandling med nintedanib potentielt kan finde anvendelse. Denne placering i behandlingsalgoritmen er i overensstemmelse med nylige anbefalinger fra en international ILS-ekspertgruppe vedrørende antifibrotisk behandling til ILS-patienter med progredierende lungefibrose, herunder SSc-ILS [13,36,37]. Fagudvalget gør opmærksom på, at EMA-indikationen ikke stiller krav om forudgående behandling.

## 3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinrådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

### *Patientkarakteristika*

I SENSICIS-studiet, som undersøgte antifibrotisk behandling i form af nintedanib til SSc-ILS, skulle patienterne opfylde bestemte kriterier for at deltage i studiet [38]. Fagudvalget tilslutter sig disse kriterier og mener, at SSc-ILS-patienter, som a) progredierer over 3-6 måneder til trods for førstelinjebehandling med



immunmodulerende medicin (typisk mycophenolat mofetil), og som b) opfylder de følgende kriterier, er kandidater til antifibrotisk behandling med nintedanib:

- $\geq 10$  % fibrose i lungerne, som fremgår på en HRCT-skanning
- FVC  $\geq 40$  % af forventet
- DLco  $\geq 30$ -89 % af forventet.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har nintedanib sammenlignet med placebo for patienter med systemisk sklerose-associeret lungesygdom?

#### *Population*

Voksne patienter med SSc-ILS, der progredierer ved førstelinjebehandling med immunmodulerende lægemidler\*. Patienterne skal opfylde kriterierne oplistet i afsnit 2.3.

#### *Intervention*

Nintedanib, 150 mg to gange dagligt

#### *Komparator*

Placebo

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

### 3.2 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

\*Patienter, der har svigtet efter førstelinjebehandling i 3-6 måneder eller har kontraindikationer til immunmodulerende behandling.



**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål**

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Dødelighed	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse	12 måneder
	Kritisk <sup>1</sup>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Lungefunktion målt ved årlig FVC-faldhastighed	25 mL/år
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig forværring i King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) spørgeskemaet, fra baseline	2,7 point
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse ( <i>serious adverse event (SAE)</i> )	5 %-point
			Andel patienter, der oplever behandlingsophør grundet uønskede hændelser	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen	

\*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

\*\*Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

<sup>1</sup>Det er sandsynligt, at der endnu ikke foreligger modne OS-data, som kan benyttes til at kategorisere effekten af nintedanib. Effektmålet lungefunktion målt ved årlig FVC-faldhastighed er et surrogatmål for dødelighed og vil kun blive benyttet, hvis der ikke kan benyttes OS-data.

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### *Dødelighed*

SSc-ILS er en uhelbredelig, dødelig sygdom, som rammer i 30-40-årsalderen og har en median overlevelse på omkring 155 måneder (range 9-180) [21]. Behandlingsmålet er at bremse videre sygdomsprogression med henblik på stabilisering og dermed forlænget overlevelse. Derfor er dødelighed et kritisk effektmål ved vurderingen af nintedanibs værdi til patienter med SSc-ILS.

Behandling med nintedanib er livsforlængende ved IPF og bremser hastigheden for udvikling af lungefibrosen. Hos SSc-ILS-patienter kan lægemidlet forventes at have en tilsvarende effekt og kan dermed teoretisk påvirke dødeligheden. Fagudvalget er klar over, at effekten af behandling med nintedanib på dødeligheden hos SSc-ILS-patienter vil kræve en længere opfølgning, end der er tilgængelig i de kliniske studier. Det forventes derfor ikke, at der inden for den nærmeste tid vil foreligge modne data fra kliniske studier, der kan dokumentere, at behandling med nintedanib reducerer dødeligheden. Derudover er nintedanib-studierne ikke designet til at vise en effekt på dødelighed [38,39]. Fagudvalget vurderer trods disse forhold, at det væsentligste mål med behandling af SSc-ILS er at nedsætte risikoen for tidlig død og behov for lungetransplantation.



Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som median overlevelse og vurderer, at en forbedring på 12 måneder er klinisk relevant. Fagudvalget har ved fastsættelsen af den mindste klinisk relevante forskel taget udgangspunkt i SSc-ILS-patienternes prognose.

#### *Lungefunktion*

Da nintedanib-studierne ikke er designet til at vise en effekt på dødelighed, vurderer fagudvalget, at det er relevant at definere et effektmål med en veldokumenteret korrelation til dødelighed (et surrogatmål), som kan benyttes, hvis OS-data ikke er tilgængelige eller fx for umodne til at blive anvendt i kategoriseringen af nintedanibs kliniske merværdi. I den sammenhæng betragter fagudvalget lungefunktionseffektmålet FVC-faldhastighed som et validt effektmål med en veldokumenteret korrelation til dødelighed, jf. nedenstående evidens. På baggrund af det vurderer fagudvalget, at lungefunktion er et kritisk effektmål ved vurderingen af nintedanibs værdi til patienter med SSc-ILS.

Fald i FVC bliver ofte anvendt som et primært effektmål i randomiserede studier vedr. lungefibrose, da det er veldokumenteret, at fald i FVC korrelerer med ILS-sygdomsprogression og dødelighed. I 2015 anerkendte det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) på baggrund af seks kliniske studier med nintedanib og pirfenidon i IPF, at fald i FVC er et klinisk relevant effektmål på grund af dens korrelation med dødelighed [40]. Paterniti et al. kom frem til samme konklusion efter gennemgang af samme seks studier; jo højere FVC-faldhastigheden er, jo højere er risikoen for at dø<sup>†</sup> [41]. Ligeledes viste INPULSIS-studiet, hvor nintedanib blev undersøgt hos IPF-patienter, at patienter, der havde højere fald i FVC, var i højere risiko for at dø [42]. Adskillige analyser har vist, at det samme gør sig gældende for patienter med SSc-ILS, hvor fald i FVC korrelerer med lungefibroseprogression og dødelighed [6,19,21,23,27–30].

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskel i årlig FVC-faldhastighed, målt som ml/år, og vurderer, at en forskel på 25 ml/år er klinisk relevant. Fagudvalget har ved fastsættelsen af den mindste klinisk relevante forskel taget udgangspunkt i, at FVC falder 15-25 ml/år hos lungeraske [43], og omkring 90 ml/år hos SSc-ILS-patienter [38]. Således vurderer fagudvalget, at en forskel på 25 ml/år vil være af klinisk betydning, set i lyset af FVC-faldhastigheden hos SSc-ILS-patienter.

#### *Livskvalitet*

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som påvirkes i væsentlig grad af sygdomsprogressionen ved SSc-ILS [16], dvs. at patienterne vil opleve et kontinuerligt fald i livskvalitet, efterhånden som deres sygdom skrider frem. Da nintedanibs virkningsmekanisme potentielt bremser sygdomsprogressionen, er der en formodning om, at nintedanib kan bremse faldet i patienternes livskvalitet eller i bedste fald

<sup>†</sup> HR på 2,2 (95 % CI, 1,1–4,4) for patienter med faldhastighed  $\geq 10$  - 15 % og HR på 6,1 (95 % CI, 3,1–11,8) for patienter med faldhastighed  $\geq 15$  %, begge to sammenlignet med FVC < 5 % af forventet.



stabilisere patienternes livskvalitet. Fagudvalget betragter derfor livskvalitet som et kritisk effektmål i vurderingen af nintedanibs værdi til patienter med SSc-ILS.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort med *King's Brief Interstitial Lung Disease* (K-BILD)-spørgeskemaet, som er et sygdomsspecifikt spørgeskema til patienter med ILS. K-BILD-spørgeskemaet består af 15 elementer inden for 3 domæner; åndenød og aktiviteter, psykiske faktorer og symptomer fra brystkassen. Patienternes livskvalitet kan scores på en skala fra 0-100 i spørgeskemaet, hvor højere score repræsenterer bedre livskvalitet [44,45]. Et dansk studie har defineret, at en forværring på 2,7 point fra baseline er klinisk relevant [46]. Jf. forventningen om, at patienternes livskvalitet vil forværres uden behandling, vurderer fagudvalget, at det er klinisk relevant at undgå yderlige forværring i patienternes livskvalitet. Fagudvalget tilslutter sig dermed den ovenstående definition af MKRF og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 2,7 point i gennemsnitlig forværring i K-BILD-spørgeskemaet fra baseline. Estimatet begrænses af, at det tager udgangspunkt i en population af patienter med IPF. Der findes ikke studier, som vurderer mindste klinisk relevante forskel i K-BILD-score specifikt for patienter med sklerodermi, og fagudvalget vurderer, at resultatet fra det danske studie under disse forhold er ekstrapolerbart.

Hvis der ikke foreligger data fra K-BILD, foretrækker fagudvalget data fra *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). En undersøgelse har vist, at den mindste klinisk relevante forskel i SGRQ er ca. 4 point [47].

### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### *Bivirkninger*

Fagudvalget vægter effektmålet bivirkninger som vigtigt i vurderingen af nintedanibs værdi til patienter med SSc-ILS, fordi de både er generende for patienterne og kan forårsage pauser i behandlingen, hvilket kan forværre sygdommen.

#### Alvorlige bivirkninger

For randomiserede studier er forskellen i andelen af patienter, som oplever uønskede hændelser (serious adverse event (SAE) eller adverse event (AE)) i interventionsgruppen sammenlignet med komparatorgruppen, den andel af patienter, som må formodes at opleve bivirkninger. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andel patienter, der oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE). Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point.

#### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Udover alvorlige bivirkninger betragter fagudvalget det som relevant at inddrage andel patienter, der ophører med behandling grundet uønskede hændelser, i vurderingen af effektmålet bivirkninger. Fagudvalget vurderer ligeledes her, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point.



#### Gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af nintedanibs bivirkningsprofil for at vurdere bivirkningernes type, håndtérbarhed og reversibilitet. Ansøger bedes derfor levere bivirkningsdata fra lægemidlets produktresumé.

## 4. Litteratursøgning

Medicinerådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra the Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinerådet som hovedregel ikke anvende andre data<sup>‡</sup>. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinerådets kriteriepapir.

#### *Klinisk spørgsmål 1*

Medicinerådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, SENCIS-studiet, hvor nintedanib er sammenlignet direkte med placebo. Studiet er rapporteret i følgende publikationer:

- Distler O et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jun 27;380(26):2518-2528 [38]
- Distler O et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENCIS). *Clinical and experimental rheumatology.* 2017;35 Suppl 106(4):75-81 [48]

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere data, men skal konsultere EMAs EPAR for det aktuelle lægemiddel.

<sup>‡</sup> For yderligere detaljer se [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



## 5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

### Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.



## Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.
- Narrative analyser.
- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

## Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:





- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

## 6. Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7. Andre overvejelser

### *Dosisreduktion*

Den anbefalede dosis af nintedanib er 150 mg to gange dagligt, som kan reduceres til 100 mg to gange dagligt for patienter, der ikke tolererer den anbefalede dosis. Ansøger bedes bidrage med information om frekvens af patienter, der forventes at blive reduceret til 100 mg to gange dagligt. Derudover bedes ansøger belyse, om den reducerede dosis påvirker effekten af nintedanib.

### *Studiepopulationen i SENCIS-studiet*

Jf. det kliniske spørgsmål ønsker fagudvalget data på SSc-ILS-patienter, der progredierer på førstelinjebehandling med immunmodulerende lægemidler. Ansøger bedes redegøre for sammenligneligheden mellem studiepopulationen i SENCIS-studiet og populationen defineret i det kliniske spørgsmål samt argumentere for betydningen af eventuelle afvigelser.



## 8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet.



## 9. Referencer

1. Sundhed.dk. Systemisk Sclerodermi [internet]. Systemisk Sclerodermi. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/systemiske-sygdomme/systemisk-sclerodermi/>
2. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* [internet]. 2013;65(11):2737–47. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.38098>
3. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinjer - Interstitielle lungesygdomme (ILS). 2020; Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/321-interstitielle-lungesygdomme-ils/file.html>
4. Society ATSER. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2002;165(2):277–304. Tilgængelig fra: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2013;188(6):733–48. Tilgængelig fra: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201308-1483ST>
6. Hoffmann-Vold A-M, Fretheim H, Halse A-K, Seip M, Bitter H, Wallenius M, et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2019;200(10):1258–66. Tilgængelig fra: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201903-0486OC>
7. Wollin L, Distler JHW, Redente EF, Riches DWH, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* [internet]. 2019;54(3):1900161. Tilgængelig fra: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00161-2019>
8. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. Assassi S, red. *PLoS One* [internet]. 2016;11(10):e0163894. Tilgængelig fra: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0163894>
9. Walker UA, Tyndall A, Czirkak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2007;66(6):754–63. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2006.062901>
10. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Bd. 20, Respiratory Research*. 2019.
11. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinjer - Idiopatisk Pulmonal Fibrose (IPF). 2018; Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/57-idiopatisk-pulmonal-fibrose-ipf.html>
12. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Longo DL, red. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(19):1811–23. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1705751>
13. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. Drazen JM, red. *N Engl J Med* [internet]. 2020;383(10):958–68. Tilgængelig fra:



- <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2005230>
14. Wijisenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* [internet]. 2019;35(11):2015–24. Tilgængelig fra: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2019.1647040>
  15. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* [internet]. 2018;27(150):180076. Tilgængelig fra: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0076-2018>
  16. Frantz C, Avouac J, Distler O, Amrouche F, Godard D, Kennedy AT, et al. Impaired quality of life in systemic sclerosis and patient perception of the disease: A large international survey. *Semin Arthritis Rheum* [internet]. 2016;46(1):115–23. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017216000615>
  17. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2017;76(11):1897–905. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-211448>
  18. Ryerson CJ, O’Connor D, Dunne J V., Schooley F, Hague CJ, Murphy D, et al. Predicting Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Using Risk Prediction Models Derived From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* [internet]. 2015;148(5):1268–75. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215502389>
  19. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2010;69(10):1809–15. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2009.114264>
  20. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther* [internet]. 2019;21(1):86. Tilgængelig fra: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1867-1>
  21. Goh NS, Hoyle RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* [internet]. 2017;69(8):1670–8. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.40130>
  22. Man A, Davidyock T, Ferguson LT, leong M, Zhang Y, Simms RW. Changes in forced vital capacity over time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modelling. *Rheumatology* [internet]. 2015;54(8):1464–71. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kev016>
  23. Hoffmann-Vold A-M, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2020;annrheumdis-2020-217455. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2020-217455>
  24. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* [internet]. 2014;108(5):793–9. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611113003673>
  25. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Wilcke T, Shaker SB. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* [internet]. 2019;20(1):103.



- Tilgængelig fra: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-019-1076-0>
26. European Medicines Agency E. Nintedanib-produktresumé. 2020; Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_da.pdf)
  27. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2008;177(11):1248–54. Tilgængelig fra: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200706-877OC>
  28. Moore OA, Proudman SM, Goh N, Corte TJ, Rouse H, Hennessy O, et al. Quantifying change in pulmonary function as a prognostic marker in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* [internet]. 33(4 Suppl 91):S111-6. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243401>
  29. Ryerson CJ, O'Connor D, Dunne J V., Schooley F, Hague CJ, Murphy D, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease using risk prediction models derived from idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015;148(5).
  30. Sánchez-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL, Fonollosa Plá V, Ríos-Fernández R, Tolosa-Vilella C, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. *Rheumatol Int* [internet]. 2018;38(3):363–74. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-017-3916-x>
  31. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *N Engl J Med* [internet]. 2006;354(25):2655–66. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa055120>
  32. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* [internet]. 2016;4(9):708–19. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260016301527>
  33. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum* [internet]. 2017;46(5):625–31. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017216303444>
  34. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* [internet]. 2020;8(10):963–74. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020303180>
  35. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* [internet]. 2020;55(5):1902026. Tilgængelig fra: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.02026-2019>
  36. Perelas A, Silver RM, Arrossi A V, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* [internet]. 2020;8(3):304–20. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260019304801>
  37. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* [internet]. 2020;8(9):925–34. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020303556>



38. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* [internet]. 2019 [citeret 17. januar 2020];380(26):2518–28. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31112379>
39. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* [internet]. 2019 [citeret 17. januar 2020];381(18):1718–27. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908681>
40. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis — FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib. *N Engl J Med* [internet]. 2015;372(13):1189–91. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1500526>
41. Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute Exacerbation and Decline in Forced Vital Capacity Are Associated with Increased Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* [internet]. 2017;14(9):1395–402. Tilgængelig fra: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201606-458OC>
42. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* [internet]. 2014;370(22):2071–82. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402584>
43. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* [internet]. 2012;40(6):1324–43. Tilgængelig fra: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.00080312>
44. Patel AS, Siegert RJ, Creamer D, Larkin G, Maher TM, Renzoni EA, et al. The development and validation of the King’s Sarcoidosis Questionnaire for the assessment of health status. *Thorax* [internet]. 2013;68(1):57–65. Tilgængelig fra: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2012-201962>
45. Szentés BL, Kreuter M, Bahmer T, Birring SS, Claussen M, Waelscher J, et al. Quality of life assessment in interstitial lung diseases:a comparison of the disease-specific K-BILD with the generic EQ-5D-5L. *Respir Res* [internet]. 2018;19(1):101. Tilgængelig fra: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0808-x>
46. Prior TS, Hoyer N, Hilberg O, Shaker SB, Davidsen JR, Bendstrup E. Responsiveness and minimal clinically important difference of SGRQ-I and K-BILD in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* [internet]. 2020;21(1):91. Tilgængelig fra: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01359-3>
47. Jones PW. St. George’s respiratory questionnaire: MCID. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2005;2(1):75–9.
48. Distler O, Brown KK, Distler JHW, Assassi S, Maher TM, Cottin V, et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). *Clin Exp Rheumatol* [internet]. 2017 [citeret 17. januar 2020];35 Suppl 1(4):75–81. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664834>



# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungeemfysem og lungefibrose

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jon Torgny Rostrup Wilke <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Jasmina Huremovic <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Pernille Hauschildt <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Sofie Lock Johansson <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Christian Niels Meyer <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Helene Priemé* <i>Overlæge, lektor</i>	Region Hovedstaden
Peter Kjeldgaard <i>Overlæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Torkell Ellingsen <i>Specialeansvarlig overlæge, klinisk professor</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Allan Mikael Schrøder <i>Farmaceut, specialist i sygehusfarmaci</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Thomas Øhlenschläger <i>Læge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Linda Marie Sevelsted Møller* <i>Læge</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Finn Wulff Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter



### Sammensætning af fagudvalg

Heinrich Andreasen  
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

\*Har ikke deltaget i vurderingen af nintedanib til SSC-ILS eller PF-ILS.

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.th.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)





# 11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	25. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet