

Medicinrådets vurdering vedrørende nintedanib til behandling af interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose



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 vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. januar 2022
------------------	-----------------

Dokumentnummer	131765
----------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	6
3.1	Interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose.....	6
3.2	Nintedanib (Ofev)	8
3.3	Nuværende behandling	9
4.	Metode	11
5.	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur	11
5.1.2	Databehandling og analyse.....	14
5.1.3	Evidensens kvalitet	15
5.1.4	Effektestimater og kategorier	15
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	25
6.	Andre overvejelser	26
7.	Relation til behandlingsvejledning	27
8.	Referencer	28
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	34
10.	Versionslog	36
11.	Bilag	37
	Bilag 1: Sammenhæng mellem fald i FVC og dødelighed – evidens fra IPF.....	37
	Bilag 2: Oversigter over bivirkninger fra nintedanibs produktresumé samt EPAR for SSc-ILS	41
	Bilag 3: Cochrane – risiko for bias	45
	Bilag 4: GRADE.....	46



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at nintedanib har en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med placebo til patienter med interstitiel lungesygdom med progredierende lungefibrose (PF-ILS).

Data viser, at nintedanib reducerer faldet i det kritiske effektmål forceret vitalkapacitet (FVC, som afspejler lungefunktion) hos PF-ILS-patienter med en dårlig prognose. Studiets opfølgningstid var for kort til at dokumentere bedre livskvalitet eller overlevelse ved behandling med nintedanib. Derudover viser data, at de rapporterede bivirkninger er velkendte for nintedanib og rutinemæssigt bliver behandlet i klinisk praksis med dosisændring eller medicinskift.

© Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. januar 2022



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>Adverse Event</i>)
CI:	Konfidensinterval
DL_{CO}:	Diffusionskapacitet
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FGFR:	Fibroblast vækstfaktorreceptor (<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>)
FVC:	Forceret vitalkapacitet (<i>Forced Vital Capacity</i>)
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HRCT:	Højopløsnings-CT-scanning
ILS:	Interstitiel lungesygdom
IPF:	Idiopatisk pulmonal (lunge) fibrose
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
K-BILD:	<i>King's Brief Interstitial Lung Disease</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PDGFR:	Trombocytyderiverede vækstfaktorreceptor (<i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i>)
PF-ILS:	Interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SSc-ILS:	Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom
UIP:	<i>Usual Interstitial Pneumonia</i>
VEGFR:	Vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af nintedanib til interstitiel lungesygdom (ILS) med progredierende fibrose (PF-ILS) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Boehringer Ingelheim. Medicinrådet modtog ansøgningen den 26. maj 2021.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har nintedanib sammenlignet med placebo for patienter med interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose?

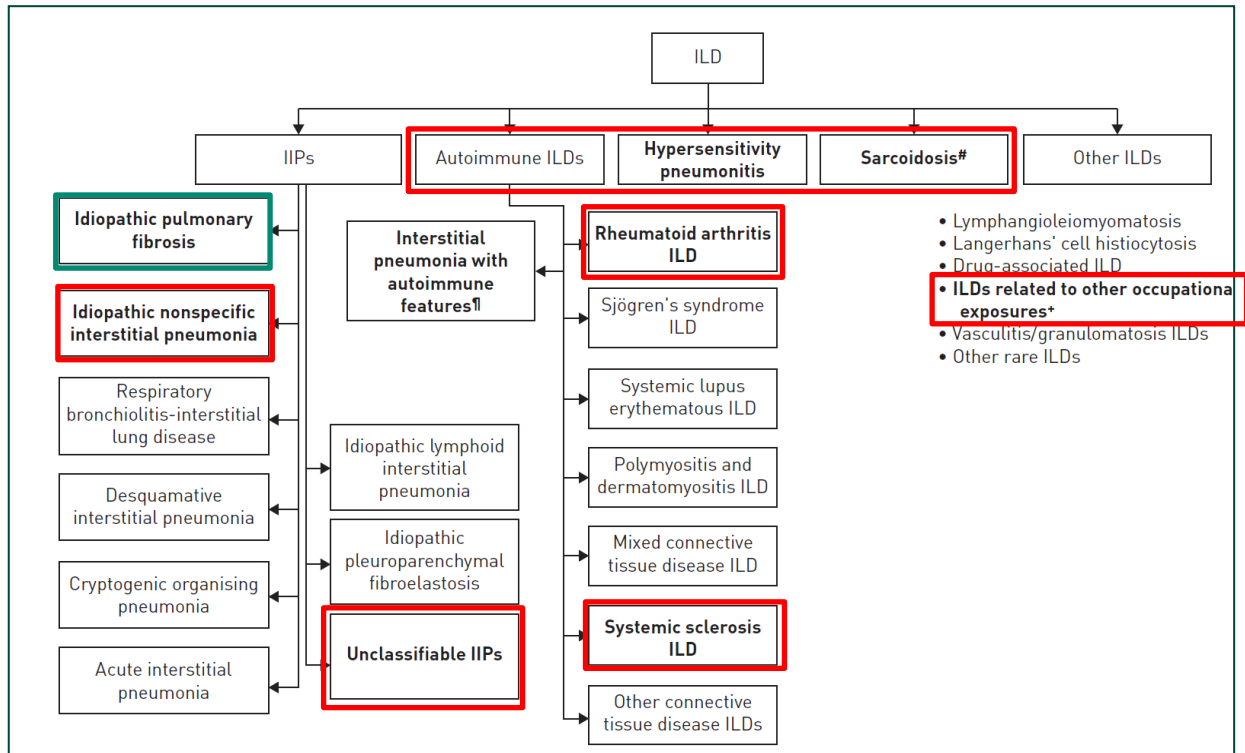
3.1 Interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose

Interstitielle lungesygdomme (ILS) er en heterogen gruppe af lungesygdomme, hvor det mest almindelige symptom er åndenød (dyspnø). Årsagen til ILS er forskellig og kan både skyldes miljøpåvirkning, underliggende autoimmun sygdom eller ukendte årsager. ILS kan udvikles som følge af inflammation med efterfølgende fibrosedannelse (arvævsdannelse) eller alene ved fibrose [1–3]. Lungefibrose er en kronisk sygdom, som kan ramme alle dele af lungevævet. Lungefibrose opstår, når celler i bindevævet, som kaldes fibroblaster, aktiveres til at udskille øget mængde af ekstracellulært materiale, som medfører stivhed i lungevævet og nedsat alveolar funktion. Jo mere fibrose, der opstår i lungerne, jo mere bliver lungefunktionen påvirket [4].

Der findes mange typer ILS (se oversigt i figur 1), hvoraf en af de mest undersøgte er idiopatisk pulmonal fibrose (IPF). IPF er kendetegnet ved irreversibel udvikling af progredierende lungefibrose med et radiologisk-patologisk mønster kaldet *usual interstitial pneumonia* (UIP), som diagnosticeres ved enten højopløsnings-CT-scanning (HRCT) eller histologisk ved lungevævsbiopsi [5–7]. Sygdommen optræder kun hos voksne, oftest over 50 år, og med en overvægt af mænd og rygere/eksrygere. IPF er forbundet med nedsat lungefunktion, dyspnø med gradvis forværring, forværret livskvalitet og dårlig prognose, hvor den gennemsnitlige overlevelse er på 3-5 år efter diagnose. Nogle patienter med IPF kan være stabile i en årrække, mens andre oplever hurtig progression over få måneder [5–8].



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



Figuren viser, hvilke undertyper af ILS (*interstiell lung disease*; ILD) ud over IPF (idiopatisk pulmonal fibrose; fremhævet med grønt) der kan udvikle progredierende fibrose (PF-ILS). Disse er fremhævet med rødt.

ILS med progredierende lungefibrose (PF-ILS)

Ud over IPF kan andre undertyper af ILS også medføre progredierende lungefibrose, selvom de ikke kan kategoriseres som værende IPF, se figur 1. Disse bliver samlet kaldt for PF-ILS. PF-ILS er en heterogen gruppe af sygdomme med varierende grad af lungefibrose og inflammation, som medfører gradvis forværring af respiratoriske symptomer, nedsat lungefunktion og tiltagende fibrose på HRCT-scanning [7,9–11]. I slutstadiet er der kun en lille gruppe af højt-selektede patienter, som kan tilbydes lungetransplantation, ofte pga. alder. De patogenetiske mekanismer, det kliniske sygdomsbillede og patienternes prognose er på mange måder sammenlignelig mellem PF-ILS og IPF [11–14]. PF-ILS er dermed ligeledes forbundet med forværret livskvalitet og tidlig død trods behandling [7,9,10]. Nye data fra Storbritannien viser, at patienter med PF-ILS har øget mortalitet i forhold til stabile patienter, defineret ud fra kriterierne i INBUILD-studiet, som undersøgte effekten og sikkerheden af nintedanib ved PF-ILS (se afsnit 5). Mortalitet ved PF-ILS var sammenlignelig med IPF (HR 1,06; 95% CI 0,84–1,35; $P = 0,6$) og mere end 3 gange så høj som stabile patienter (HR 3,32; 95% CI 2,53–4,37; $P \leq 0,001$) [15].

Omkring 2/3 dele af PF-ILS-patienterne har et UIP-mønster på HRCT-scanning eller histologi, mens øvrige patienter har andre fibrotiske mønstre på HRCT-scanning [16]. På grund af sygdommens progressive karakter oplever PF-ILS-patienter en væsentligt højere symptombyrde sammenlignet med øvrige ILS-patienter [9], som påvirker patienternes



livskvalitet og daglige aktivitetsniveau [17–21]. Patienternes prognose er afhængig af omfanget af fibrosen, om UIP-mønster er til stede, hvor hurtigt deres lungefunktion falder og af frekvensen af akutte eksacerbationer (dvs. akutte kliniske forværringer af patientens respiratoriske symptomer, som kræver behandling med prednisolon og/eller antibiotika eller hospitalsindlæggelse).

Incidens af PF-ILS

Incidensen af ILS, herunder PF-ILS, er svær at vurdere. Der foreligger et nationalt register over ILS i Danmark, men det indeholder overvejende patienter med IPF. En retrospektiv opgørelse fra 2013 fandt en incidens af ILS i Danmark på 4,1 pr. 100.000 [22]. Der er mistanke om en betydelig underdiagnosticering, som følge af at sygdommene er sjældne og kan være svære at diagnosticere. Incidensen har været stigende gennem det sidste årti [23], 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 stigning i antallet af CT-scanninger, som involverer thorax, som kan rejse mistanke om ILS. Fagudvalget skønner, at ca. 60-80 nye patienter med PF-ILS årligt potentielt kan være kandidater til behandling med nintedanib. Fagudvalget understreger, at dette er et konservativt bud. Fagudvalget bemærker desuden, at en eventuel anbefaling af nintedanib kan føre til flere diagnosticerede patienter, blandt andet pga. den øgede opmærksomhed.

3.2 Nintedanib (Ofev)

Nintedanib (med handelsnavnet Ofev i Danmark) er en lavmolekylær tyrosinkinasehæmmer med affinitet til en række celleoverfladereceptorer, inkl. trombocytderiverede vækstfaktorreceptor (PDGFR) α og β , fibroblast vækstfaktorreceptor (FGFR) 1-3 og vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor (VEGFR) 1-3. Ved binding af nintedanib til PDGFR og FGFR blokeres receptorernes intracellulære signalveje, som er med til at stimulere proliferation, migration og differentiering af lungefibroblaster, hvilket bremser videre udvikling af lungefibrosen [24]. Denne mekanisme anses for at være en fælles sygdomsmekanisme ved de fibrosedannende interstitielle lungesygdomme. Det er derfor biologisk plausibelt, at nintedanib også vil være effektivt ved andre fibrosedannende lungesygdomme end IPF.

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 ved IPF er livsforlængende og gives indtil forekomsten af uacceptable bivirkninger eller død.

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

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



Den anbefalede dosis er 150 mg blød 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.

Ud over PF-ILS har nintedanib samtidig fået følgende indikationsudvidelse i 2020 hos EMA til systemisk sklerodermi-associeret ILS (SSc-ILS):

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

3.3 Nuværende behandling

Dødeligheden af PF-ILS korrelerer i høj grad med reduktionen i lungefunktion (fald i forceret vitalkapacitet (FVC), se definition i bilag 1) som følge af progression af lungefibrosen [7,9,10,12]. Behandlingsmålet er derfor bremsning af sygdomsudvikling med henblik på uforandret status eller reduceret progressionshastighed.

Udredning af PF-ILS

Den diagnostiske proces for IPF og andre fibrotiske lungesygdomme (herunder de forskellige sygdomme ved PF-ILS) følger i hovedtræk den diagnostiske algoritme, som er anbefalet i internationale retningslinjer for udredning af IPF [8,11].

Patienter henvist med fibrotisk lungesygdom på HRCT-scanning gennemgås grundigt i forhold til, om der kan påvises en underliggende udløsende årsag som f.eks. indånding af skadelige stoffer i miljø/arbejdsplads, medicinbivirkning eller en underliggende reumatologisk sygdom (herunder sklerodermi), se figur 1. Hvis der ikke kan identificeres en udløsende årsag, betegnes sygdommen som idiopatisk og afgrænser mulighederne til en mindre række tilstande, hvoraf IPF er den hyppigste. HRCT-scanningen kan påvise fibrotiske forandringer med varierende grad af inflammation og ud fra mønsteret give vigtige informationer om den mulige underliggende sygdom, men er ofte ikke tilstrækkelig i sig selv. Hos ca. 20 % af patienterne er det nødvendigt at supplere med bronkoskopi med BAL (bronkoalveolær lavage) og evt. 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 yderlige udredning ved en af de højtspecialiserede lungemedicinske afdelinger i Danmark (Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital, Herlev-Gentofte Hospital og Rigshospitalet). Diagnosen stilles på multidisciplinær konference (MDT) med et tværfagligt team af læger med ekspertise inden for lungemedicin, thoraxradiologi, reumatologi, kardiologi og patologi [13,25], som alle er specialiseret inden for interstitielle lungesygdomme. De tre højtspecialiserede centre anvender MDT i forbindelse med udredning og behandling af ILS i henhold til internationale og nationale



guidelines. Behandling med antifibrotisk medicin varetages alene af de tre højt specialiserede ILS-centre [1].

Behandling af PF-ILS

IPF er arketypen på en fibrotisk lungesygdom, som adskiller sig fra mange andre interstitielle lungesygdomme ved, at der ikke er betydelig inflammation. Behandlingen begrænses derfor primært til antifibrotisk medicin (nintedanib eller pirfenidon). Ved andre interstitielle lungesygdomme, tilrettelægges behandlingen individuelt for den enkelte patient, baseret på om deres sygdom primært er drevet af inflammation eller lungefibrose. Da PF-ILS er en heterogen gruppe af forskellige sygdomme, rettes nuværende behandlingsmuligheder mod den underliggende sygdomsårsag. Der er generelt sparsom evidens for behandling af de enkelte sygdomme med kun få randomiserede kliniske studier (*randomized clinical trial* (RCT)). Evidensen er ofte baseret på retrospektive studier, case-series og klinisk erfaring [7]. Behandlingen kan derfor variere imellem de enkelte ILS-centre, men følger generelt accepterede behandlingsprincipper. Hvis der identificeres en udløsende årsag, forsøges den elimineret. De enkelte sygdomme har varierende grader af inflammation og fibrosedannelse.

De fleste patienter har en inflammatorisk komponent og behandles med immunmodulerende lægemidler som førstelinjebehandling for at dæmpe den skadelige inflammatoriske proces. Disse omfatter blandt andet glukokortikoid, azathioprin, methotrexat, mycophenolatmofetil og cyclophosphamid [7]. Derudover anvendes i visse situationer biologiske lægemidler, f.eks. TNF-hæmmere, rituximab, abatacept eller interleukin-6-hæmmer [26–29]. Ingen af de nævnte lægemidler har PF-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 lungefunktionsmåling, evt. suppleret med gangtest og HRCT-scanning [7].

Fagudvalget understreger, at ved progression af lungefibrose på førstelinjebehandling med immunmodulerende lægemidler eller udvikling af uacceptable bivirkninger modtager danske PF-ILS-patienter i dag ikke yderligere behandling pga. manglende godkendte behandlingsmuligheder. Her vurderer fagudvalget, at antifibrotisk behandling med nintedanib, som er det første lægemiddel, der er regulatorisk godkendt til indikationen PF-ILS, og som specifikt er rettet mod fibrosedannelsen, potentielt kan finde anvendelse. Denne placering i behandlingsalgoritmen er i overensstemmelse med nylige anbefalinger fra en international ILS-ekspertgruppe vedrørende antifibrotisk behandling til PF-ILS-patienter [7,11]. Patienterne skal opfylde én af progressionskriterierne, jf. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende nintedanib til behandling af PF-ILS [30]. Se afsnit 6 for foreslåede start- og stopkriterier ved behandling med nintedanib.

Fagudvalget vurderer, at denne behandlingssekvens vil være gældende for flertallet af patienterne, da deres sygdom primært er drevet af inflammation i starten, hvorfor immunmodulerende behandling vil være mest effektiv som førstelinjebehandling. For en mindre gruppe af patienter vurderer fagudvalget dog, at sygdommen primært er drevet af fibrotisk udvikling, hvorfor det vil være oplagt, at nintedanib vil blive indplaceret som førstelinjebehandling, hvis lægemidlet anbefales ved MDT-konference-beslutning/-notat.



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

Fagudvalget gør opmærksom på, at EMA-indikationen ikke stiller krav om forudgående behandling.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende nintedanib til behandling af interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose [30] beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, version 2.6, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på de 2 artikler, der er angivet i protokollen. Begge artikler er baseret på det kliniske studie INBUILD [16,31]. Desuden indgår EMAs *European Public Assessment Report* (EPAR) og produktresumé for nintedanib [24,32]. I ansøgningen indgår desuden en tredje artikel tillige baseret på INBUILD, som fokuserer på effekten af nintedanib i 5 subpopulationer baseret på subtype af ILS [33]. Fagudvalget vurderer ikke, at det er relevant at vurdere effekten af nintedanib ift. disse subtyper af PF-ILS, hvorfor disse resultater ikke vil blive benyttet i vurderingsrapporten.

INBUILD

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af nintedanib sammenlignet med placebo hos patienter med interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose, hvor > 10 % af deres lungevolumen var påvirket af fibrose, påvist ved HRCT. Patienterne skulle opfylde bestemte progressionskriterier for lungefibrose inden for de sidste 24 måneder på trods af standardbehandling med andre lægemidler end nintedanib og pirfenidon. Patienter, der modtog azathioprin, ciclosporin, mycophenolatmofetil, tacrolimus eller glukokortikoider (> 20 mg/dag) 4 uger inden uge 0 (visit 2), cyclophosphamid 8 uger inden uge 0 eller rituximab 6 måneder inden uge 0, blev ekskluderet fra studiet. Behandling med disse lægemidler kunne opstartes efter 6 måneders behandling i INBUILD-studiet, hvis den behandelende læge fandt det nødvendigt. Derudover skulle patienterne have en FVC, som



var minimum 45 % af forventet normalværdi¹, og en diffusionskapacitet for carbon monoxide (DLco) på 30-80 % af forventet normalværdi. Progressionskriterierne var:

- Relativt fald i FVC ≥ 10 % af forventet normalværdi
- Relativt fald i FVC ≥ 5 - < 10 % af forventet normalværdi samtidig med forværring af respiratoriske symptomer eller forværret fibrose på HRCT
- Forværring af respiratoriske symptomer samtidig med forværret fibrose på HRCT.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til nintedanib (n = 332), 150 mg to gange dagligt, eller placebo (n = 331). Randomiseringen var stratificeret efter patienternes fibrotiske mønster på HRCT (UIP-lignende mønster eller andre fibrotiske mønstre). Studiet var inddelt i to dele: del A, som kørte over de første 52 uger, og del B, hvor patienterne fortsatte på deres randomiserede behandling, indtil alle patienter var færdige med del A af studiet. Efterfølgende kunne alle patienterne modtage nintedanib i et ublindt ekstensionsstudie. I tilfælde af bivirkninger kunne patienter dosisreduceres til 100 mg to gange dagligt.

Studiets primære effektmål var den årlige FVC-faldhastighed, vurderet over 52 uger. Sekundære effektmål af relevans for vurderingen, jf. protokollen [30], var den absolutte ændring fra baseline i *King's Brief Interstitial Lung Disease* (K-BILD)-spørgeskemaet ved uge 52, tiden til første akutte eksacerbation eller død over 52 ugers opfølgningstid og sikkerhed/bivirkninger.

Alle analyser blev foretaget på patienter, der modtog mindst én studiedosis. Det primære effektmål (fald i FVC) og sikkerhed/bivirkninger blev analyseret i den samlede population, i subpopulationen af patienter med UIP-lignende mønster og i subpopulationen af patienter med andre fibrotiske mønstre. Sekundære effektmål blev vurderet i den samlede population og i subpopulationen af patienter med UIP-lignende mønster.

Tabel 1. Oversigt over publikationer

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Flaherty et al. 2019 [16]			Patienter med PF-ILS, som opfylder bestemte kriterier for deres progredierende fibrose	Nintedanib vs. placebo
Flaherty et al. 2017 [31]	INBUILD	NCT02999178		
EPAR [32]				

¹ FVC afhænger af patientens etnicitet, alder, køn og højde. % af forventet FVC er derfor korrigeret for disse faktorer.



Tabel 2. Baselinekarakteristika*

	Nintedanib 150 mg (n = 332)	Placebo (n = 331)
Mænd, antal (%)	179 (53,9)	177 (53,5)
Alder, år	65,2 ± 9,7	66,3 ± 9,8
Tidligere eller nuværende ryger, antal (%)	169 (50,9)	169 (51,1)
UIP-lignende mønster på HRCT, antal (%)	206 (62,0)	206 (62,2)
Progressionskriterier inden for de sidste 24 måneder, antal (%):		
– Relativt fald i FVC ≥ 10 % af forventet	160 (48,2)	172 (52,0)
– Relativt fald i FVC ≥ 5 - < 10 % af forventet samtidig med forværring af respiratoriske symptomer eller forværret fibrose på HRCT	110 (33,1)	97 (29,3)
– Forværring af respiratoriske symptomer samtidig med forværret fibrose på HRCT	62 (18,7)	61 (18,4)
FVC		
– Gennemsnit værdi i ml	2340 ± 740	2321 ± 728
– % af forventet normalværdi	68,7 ± 16,0	69,3 ± 15,2
DLco		
– Gennemsnit værdi i mmol/min/kPa	3,5 ± 1,2	3,7 ± 1,3
– % af forventet normalværdi	44,4 ± 11,9	47,9 ± 15,0
K-BILD score	52,5 ± 11,0	52,3 ± 9,8
Øvrig medicinsk behandling ved studiets start, antal (%)		
– Biologisk DMARDs**	14 (4,2)	17 (5,1)
– Glukokortikoider	3 (0,9)	5 (1,5)
– Immunmodulerende behandling af ILS [§]	3 (0,9)	4 (1,2)
– Ikke-biologisk DMARDs [†]	35 (10,5)	42 (12,7)
Øvrig medicinsk behandling, som blev påbegyndt under studiet, antal (%)		
– Biologisk DMARDs**	2 (0,6)	2 (0,6)
– Glukokortikoider	33 (9,9)	57 (17,2)
– Immunmodulerende behandling af ILS [§]	9 (2,7)	21 (6,3)
– Ikke-biologisk DMARDs [†]	7 (2,1)	19 (5,7)

*Alle værdier er opgjort som gennemsnit ± SD, medmindre andet er specificeret. **Bl.a. rituximab, abatacept, denosumab og tocilizumab. [§] Bl.a. mycophenolatmofetil, azathioprin, cyclophosphamid, ciclosporin og rituximab. [†] Bl.a. hydroxychloroquin, methotrexat, mycophenolatmofetil, leflunomid, sulfasalazin og azathioprin. DMARD: *Disease Modifying Anti Rheumatic Drug*.



Overordnet er der ikke nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme. Dog påbegyndte patienter i placeboarmen flere medicinske behandlinger under studiet sammenlignet med nintedanib-armen, bl.a. lægemidler, som var eksklusionskriterier i ugerne op til randomiseringen. Dette kan reflektere, at flere patienter progredierer i placeboarmen sammenlignet med interventionsarmen. Fagudvalget formoder, at det af etiske årsager var nødvendigt at tillade behandling under studiet med nogle af de lægemidler, som var en del af eksklusionskriterierne.

Fagudvalget vurderer ud fra baselinekarakteristika, at studiepopulationen består af patienter med en progressiv fibrotisk sygdom, som er sammenlignelig med IPF. Dette baseres på, at patienterne har udbredt fibrosedannelse og har et betydeligt (større) fald i FVC på 52 uger. Bl.a. har 2/3 dele af patienterne et UIP-lignende fibrose mønster på HRCT, som er kendetegnende for IPF, og knap halvdelen af patienterne har et relativt fald i FVC $\geq 10\%$ af forventet normalværdi på 52 uger. Til gengæld afviger studiepopulationen fra populationen i det kliniske spørgsmål, jf. protokollen [30], idet relativt få patienter har modtaget immunmodulerende behandling i ugerne op til studiestart. Ifølge INBUILD-inklusionskriterierne skulle patienterne opfylde bestemte progressionskriterier for lungefibrose inden for de sidste 24 måneder på trods af standardbehandling. Studiet har ikke opgjort, hvad standardbehandling dækkede over, men fagudvalget forventer, at der var tale om lavdosis glukokortikoider. Betydningen heraf ift. effekten af nintedanib er uvis, men fagudvalget vurderer, at det kan medføre en mindre overestimering af effekten, da patienter, der ikke har modtaget immunmodulerende lægemidler forud for randomiseringen, kan forventes at have større effekt af en aktiv behandling end patienter, der er progredieret på deres førstelinjebehandling. Dertil er der risiko for, at effekten af nintedanib underestimeres, da patienter i placeboarmen modtog flere medicinske behandlinger under studiet, hvilket kan medvirke til et mindre registreret fald i FVC.

Overordnet vurderer fagudvalget, at patientpopulationen i INBUILD er velegnet til at besvare det kliniske spørgsmål, da patienterne karakteriseres af progressiv lungefibrose, som på mange måder er sammenlignelig med IPF, hvilket indikerer, at patienterne er kandidater til antifibrotisk behandling ifølge dansk klinisk praksis for IPF-behandling.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

For samtlige effektmål har ansøger foretaget en direkte sammenligning af nintedanib og placebo med data fra INBUILD-studiet. Ansøger har indsendt data for alle effektmål, dog benyttes der forskellige opfølgningstidspunkter.

For effektmålene *Dødelighed* (målt ved effektmålet *Lungefunktion – årlig FVC-faldhastighed*) og *Livskvalitet* er data opgjort efter 52 ugers opfølgningstid. Dvs. at alle patienter er blevet fulgt 52 uger efter første dosis. Dette opfølgningstidspunkt benævnes *del A*. Median behandlingstid i denne opgørelse var 12,2 måneder i både nintedanib- og placeboarmen.



For de øvrige effektmål *Dødelighed* (målt ved *Median overlevelse*), *Akut eksacerbationsrate* og *Bivirkninger* er data opgjort med længere opfølgningstid, hvilket benævnes *del B*. I denne opgørelse er alle patienter fulgt, indtil den sidste rekrutterede patient har været fulgt 52 uger efter første dosis. Median behandlingstid i denne opgørelse var 17,4 måneder i både nintedanib- og placeboarmen. Desuden er til supplerende sammenligning anført data for 52 ugers dødelighed.

Fagudvalget vurderer, at det er meningsfuldt, at data med længst mulig opfølgningstid ligger til grund for vurderingen. Dog har fagudvalget i protokollen defineret, at lungefunktion skal opgøres som årlig FVC-faldhastighed. Derfor benyttes data fra del A til *Lungefunktion – årlig FVC-faldhastighed*. For effektmålet *Livskvalitet* er det eneste tilgængelige data ligeledes fra del A. Data fra del B (med længst opfølgningstidspunkt) benyttes for *Median overlevelse*, *Akut eksacerbationsrate* og *Bivirkninger*.

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Derudover ønsker Medicinrådet at fremhæve følgende:

- Da effektmålet *Lungefunktion – årlig FVC-faldhastighed* og *Livskvalitet* er kontinuerte effektmål, foreligger der kun data på de absolutte effektforskelle, som dermed ligger til grund for kategoriseringen.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for det kliniske spørgsmål. Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 3. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 4).

Der er udarbejdet én GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet *Dødelighed*, *Median overlevelse* indeholder en beslutningsgrænse).

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Table 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1: nintedanib sammenlignet med placebo til patienter med PF-ILS

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Dødelighed	Median overlevelse (6 mdr.)	Kritisk	Median ikke nået	Kan ikke kategoriseres	HR 0,78 (0,50; 1,21)	Kan ikke kategoriseres	Merværdi af ukendt størrelse
	Lungefunktion – årlig FVC-faldhastighed (50 ml/år)		107,0 ml/år (65,4; 148,5)	Merværdi af ukendt størrelse	Kan ikke estimeres*	Kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	Gennemsnitlig forværring i K-BILD-spørgeskemaet, fra baseline (2,7 point)	Kritisk	1,34 point (-0,31; 2,98)	Ingen dokumenteret merværdi	Kan ikke estimeres*	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
Akut eksacerbationsrate	Andel patienter, der oplever mindst én akut eksacerbation pr. år (20 %-point)	Kritisk	Kan ikke estimeres	Kan ikke kategoriseres	HR 0,63 (0,37; 1,07)	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse (5 %-point)	Vigtig	-5 %-point (-13; 0,2)	Ingen dokumenteret merværdi	RR 0,89 (0,76; 1,05)	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
	Andel patienter, der oplever behandlingsophør grundet uønskede hændelser (5 %-point)		7 %-point (2; 13)**	Kan ikke kategoriseres	RR 1,52 (1,09; 2,11)	Negativ værdi	
	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen		Se nedenfor				



Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi	Merværdi af ukendt størrelse
--	------------------------------

Kvalitet af den samlede evidens	Lav
--	-----

MKRF = Mindste klinisk relevante forskel, CI = Konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = Relativ risiko.

*Det er ikke muligt at regne en relativ risiko for effektmål opgjort på en kontinuerlig skala.

**Fagudvalget bemærker, at den absolutte effektforskel er statistisk signifikant (CI inkluderer ikke 0) og klinisk relevant, da den er større end MKRF. Men på baggrund af Medicinrådets metoder, der tager udgangspunkt i MKRF, kan den foreløbige værdi dog ikke kategoriseres.



Dødelighed

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Dødelighed* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi PF-ILS er en uhelbredelig, dødelig sygdom, hvor den gennemsnitlige overlevelse (OS) er på 3-5 år efter diagnosen [7,9,10,12], og hvor behandlingsmålet er at bremse sygdomsprogressionen med henblik på stabilisering og dermed forlænget overlevelse.

Median overlevelse

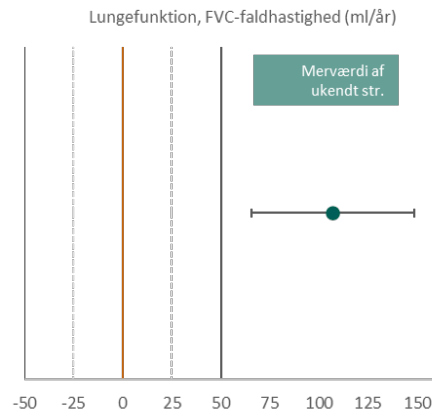
På grund af få hændelser er median overlevelse ikke nået gennem studiets opfølgningstid for nogen af armene, og den absolutte effektforskel for *Dødelighed*, *Median overlevelse* kan derfor ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Under studiets opfølgningstid (17,4 måneder) døde 36 ud af 332 patienter (10,8 %) i nintedanib-armen sammenlignet med 45 ud af 331 patienter (13,6 %) i placeboarmen efter 52 ugers opfølgningstid, med en statistisk set ikke-signifikant hazard ratio på 0,78 (0,5; 1,21).

Fagudvalget bemærker, at hændelsesraten for dødelighed er, hvad man kan forvente for studiepopulationen i INBUILD-studiet. Efter en opfølgningstid på 17,4 måneder er der numerisk bedre overlevelse hos patienter i behandling med nintedanib, men forskellen er ikke statistisk signifikant. INBUILD-studiet var ikke designet til at påvise en forskel i mortalitet. Udføres der styrkeberegning baseret på studieresultaterne, kan man se, at selv med mere end 1.200 deltagere i hver arm vil styrken for at detektere en signifikant 2-års mortalitetsforskel kun være omkring 80 %.

Samlet set vurderer fagudvalget, at det tilgængelige OS-data er sparsomt grundet få hændelser, og dermed er en kategorisering af nintedanibs værdi for effektmålet *Dødelighed*, baseret alene på median overlevelse, ikke meningsfuld. Som beskrevet i protokollen vil fagudvalget inddrage lungefunktionseffektmålet FVC-faldhastighed, hvis OS-data er for umodne til at blive anvendt i kategoriseringen [30]. Der foreligger omfattende evidens for korrelationen mellem fald i FVC og dødelighed ved IPF, se bilag 1. På grund af de kliniske og patofysiologiske ligheder, der er mellem PF-ILS og IPF, formoder fagudvalget, at den sammenhæng, der er dokumenteret mellem fald i FVC og dødelighed ved IPF, også er repræsentativ for PF-ILS.

Lungefunktion målt ved årlig FVC-faldhastighed

Patienter, som modtog nintedanib, oplevede et gennemsnitligt fald i FVC på 80,8 ml/år, mens patienter i placeboarmen oplevede et gennemsnitligt fald på 187,8 ml/år. Således er den absolutte effektforskel 107 ml/år, dvs. at patienter, som modtog nintedanib, bibeholdt mere lungefunktion end patienter, som ikke modtog nintedanib. Den absolutte forskel er vist i figur 2 nedenfor.



Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for *Dødelighed*, *Lungefunktion målt ved årlig FVC-faldhastighed*. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel på 107 ml/år (65,4; 148,5) afspejler en klinisk relevant effektforskel, da det ligger over mindste klinisk relevante effektforskel på 50 ml/år. Den nedre grænse for konfidensintervallet er over den mindste klinisk relevante forskel. Derfor har nintedanib, baseret på den absolutte effektforskel, foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. effektmålet *Lungefunktion – årlig FVC-faldhastighed*.

Da FVC-faldhastighed er et kontinuert effektmål, og der ikke foreligger tilgængelige data præsenteret som andel patienter med et prædefineret fald over en bestemt frekvens, kan den relative effektforskel ikke udregnes. Baseret på den relative effektforskel kan den foreløbige værdi af nintedanib vedr. effektmålet *Lungefunktion – årlig FVC-faldhastighed* derfor ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalgets samlede konklusion vedr. effektmålet *Dødelighed*

Fagudvalget vurderer, at nintedanib aggregeret har en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. effektmålet *Dødelighed*.

Fagudvalget baserer konklusionen vedr. effektmålet *Dødelighed* på data for fald i FVC fra INBUILD-studiet, da fagudvalget ikke kan udtale sig sikkert om nintedanibs effekt på median overlevelse. Det er på grund af de få hændelser inden for studiets opfølgningstid, hvor der ikke kunne påvises en statistisk signifikant effekt. Til gengæld foreligger der data på fald i FVC, som er en fysiologisk parameter, der korrelerer med dødelighed hos IPF. Det er fagudvalgets vurdering, baseret på flere studier fra forskellige centre, jf. bilag 1, at fald i FVC er stærkt korreleret til død hos patienter med lungefibrose, uanset den underliggende diagnose.

INBUILD-studiet viser, at PF-ILS-patienter på nintedanib-behandling oplever et markant langsommere fald i FVC sammenlignet med patienter, der ikke modtager behandling (absolut effektforskel på 107,0 ml/år). Ifølge fagudvalget er der tale om en stor værdi for



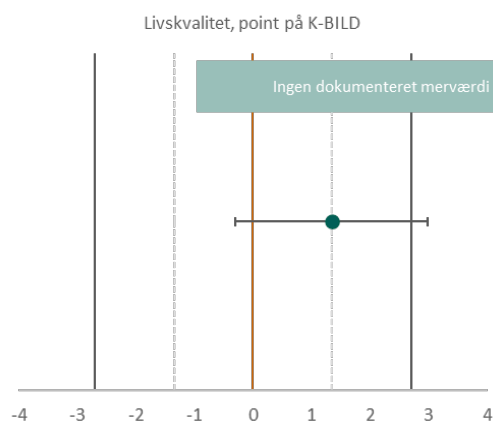
patienterne, fordi et langsommere årligt fald i FVC alt andet lige korrelerer med mindre vejrtrækningsbesvær, bedre livskvalitet og bedre performance ved 6-minutters gangtest.

Fagudvalget understreger, at INBUILD-studiet bekræfter den generelle forventning til, at nintedanib er en effektiv behandling ved fibrotiske lungesygdomme uanset årsag. Den dokumenterede reduktion i årligt fald i FVC på 107 ml er tilsvarende den dokumenterede effekt af nintedanib ved IPF, som var på 111 ml [34]. En opgørelse fra det danske PF-BIO-kohorte efter op til 4-års opfølgning har vist, at behandling med nintedanib hos danske IPF-patienter er forbundet med længere overlevelse (HR 0,50 (95 % CI 0,26-0,96) [35]. En post hoc-analyse fra INBUILD, som undersøgte effekten på subgruppeniveau i forskellige sygdomsgrupper, inkl. dem med autoimmun ILS og SSc-ILS, viste, at effekten af nintedanib gælder for hver enkelt sygdomsgruppe [36]. Dette underbygger yderligere, at der er en generel antifibrotisk effekt af nintedanib ved fibrotiske lungesygdomme.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er et patientrelevant effektmål, som påvirkes i væsentlig grad af sygdomsprogressionen ved PF-ILS [17–21]. Da nintedanibs virkningsmekanisme potentielt bremser sygdomsprogressionen, er der en formodning om, at nintedanib kan bremse faldet i patienternes livskvalitet eller i bedste fald stabilisere patienternes livskvalitet. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort med K-BILD-spørgeskemaet, som er et sygdomsspecifikt spørgeskema til patienter med ILS.

Patienter, som modtog nintedanib, oplevede en forbedring i overordnet livskvalitet på 0,55 point på K-BILD-spørgeskemaet hen over de 52 ugers opfølgningstid. Patienter, som modtog placebo, oplevede derimod et fald på 0,79 point. Dermed er den absolutte effektforskel på 1,34 point, og der var således ingen påvist forskel. Den absolutte forskel er vist i figur 3 nedenfor.



Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for Livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.



Fagudvalget har i protokollen specificeret, at MKRF er 2,7 point. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel på 1,34 point (-0,31; 2,98) afspejler dermed ikke en klinisk relevant effektforskel. Dertil er den nedre grænse for konfidensintervallet tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel, og den øvre grænse for konfidensintervallet indikerer en positiv forskel, som passerer MKRF. Derfor har nintedanib, baseret på den absolutte effektforskel, foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. *Livskvalitet*.

Data på livskvalitet blev opgjort på en kontinuert skala, og der foreligger ikke data for den relative effektforskel (f.eks. andel patienter med > 2,7 points forværring). Derfor har nintedanib, baseret på den relative effektforskel, foreløbigt en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. *Livskvalitet*.

Fagudvalget vurderer, at nintedanib aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. *Livskvalitet*, fordi den absolutte effektforskel er statistisk set ikke-signifikant (dog med en klar positiv tendens) og er mindre end MKRF. Data fra INBUILD-studiet tyder på, at 52 ugers behandling med nintedanib hverken er forbundet med en klinisk relevant forbedring eller forværring af patienternes livskvalitet. Fagudvalget bemærker, at resultaterne er sammenlignelige med den effekt på livskvalitet, der er blevet rapporteret i IPF-studierne. Her er effekten af nintedanib på livskvalitet (målt ved livskvalitetsværktøjet SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire)) blevet undersøgt i en poollet analyse af TOMORROW- og INPULSIS-studierne, hvor der blev fundet signifikant forbedring med en effektforskel på 2,05, som ligeledes ikke overstiger MKRF [34].

Akut eksacerbationsrate

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *akut eksacerbationsrate* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. En akut eksacerbation er en akut klinisk forværring af patientens respiratoriske symptomer og livskvalitet og kræver ofte hospitalsindlæggelse. Svære tilfælde af akutte eksacerbationer er potentielt en livstruende tilstand [37]. På grund af alvorligheden af hændelsen betragter fagudvalget akut eksacerbationsrate som et kritisk effektmål. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som andel patienter, der oplever mindst én akut eksacerbation pr. år.

Da effektmålet er opgjort som et *time-to-event*, som påvirkes af opfølgningstiden og censureringer, er der usikkerhed forbundet ved at sammenligne resultaterne i hver arm, og den absolutte effektforskel kan ikke estimeres. Den foreløbige værdi af nintedanib vedr. *Akut eksacerbationsrate* kan dermed ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder med den angivne MKRF på 20 %.

Sammenlagt lægger fagudvalget ikke stor vægt på hændelsesraten i hver arm, og kategoriseringen vil dermed tage udgangspunkt i den relative effektforskel.

6,9 % af patienter, som modtog nintedanib, og 10,6 % af patienter, som modtog komparator, oplevede en akut eksacerbation (median behandlingstid/opfølgningstid 17,4 måneder). Baseret på denne relative effektforskel, som er opgjort som en hazard ratio på 0,63 (0,37; 1,07) (fremgår af tabel 3), har nintedanib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. *Akut eksacerbationsrate*.



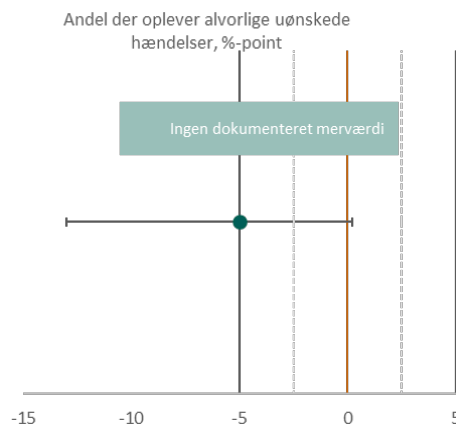
Fagudvalget vurderer, at nintedanib aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. *Akut eksacerbationsrate*, da den relative effektforskel ikke viser en statistisk effekt af nintedanib.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *bivirkninger* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi de både er generende for patienterne og kan forårsage pauser i behandlingen, hvilket kan forværre sygdommen. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som tre delmål: andel patienter, der oplever minimum én alvorlig uønsket hændelse, behandlingsophør grundet uønskede hændelser og en kvalitativ gennemgang af nintedanibs bivirkningsprofil.

Alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse event (SAE)*)

147 ud af 332 patienter (44,3 %), som modtog nintedanib, oplevede mindst én alvorlig uønsket hændelse, hvilket var tilfældet for 165 ud af 331 patienter (49,5 %), som modtog placebo. Den absolutte effektforskel var beregnet til -5 %-point. Den absolutte forskel er vist i figur 4 nedenfor.



Figur 4. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for *Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser*. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

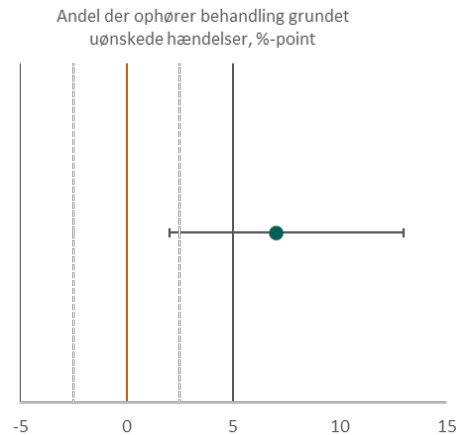
Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 5 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel på -5 %-point (-13; 0,2) afspejler dog akkurat en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet passerer netop 0 (ingen effekt), og den nedre grænse på konfidensintervallet indikerer en potentiel klinisk positiv, men statistisk set ikke-signifikant forskel. Derfor har nintedanib, baseret på den absolutte effektforskel, foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. delmålet *Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser*.

Baseret på den relative effektforskel, som er opgjort som en relativ risiko på 0,89 (0,76; 1,05) (fremgår af tabel 3), har nintedanib foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. *Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser*.



Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

73 ud af 332 patienter (22 %), som modtog nintedanib, ophørte behandling grundet uønskede hændelser, hvilket var tilfældet for 48 ud af 331 patienter (14,5 %), som modtog placebo. Den absolutte effektforskel er beregnet til 7 %-point. Den absolutte forskel er vist i figur 5 nedenfor.



Figur 5. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for *Andel patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser*. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har i protokollen defineret MKRF til 5 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel på 7 %-point (2; 13) afspejler dermed en negativ klinisk relevant og en statistisk set signifikant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger dog lidt tættere på 0 (der svarer til ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel, og samtidig rummer konfidensintervallet muligheden for, at nintedanib har en klinisk negativ eller ingen værdi. Derfor kan den foreløbige værdi af nintedanib, baseret på den absolutte effektforskel vedr. delmålet *Andel patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser*, ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som er opgjort som en relativ risiko på 1,52 (1,09; 2,11) (fremgår af tabel 3), har nintedanib foreløbigt en negativ værdi vedr. *Andel patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser*.

Det, at placeboarmen har modtaget flere medicinske behandlinger under studiet, jf. baselinekarakteristika, end nintedanib, har ifølge fagudvalget formentlig bidraget til, at der ikke ses et større frafald i placeboarmen.

Gennemgang af bivirkningsprofil

Gennemgangen af nintedanibs bivirkningsprofil tager udgangspunkt i EMAs produktresumé [24] samt EPAR for PF-ILS [38]. Fagudvalget har primært benyttet produktresuméet, da det indeholder en samlet gennemgang af bivirkninger for alle nintedanibs indikationer.



De hyppigst indberettede bivirkninger forbundet med nintedanib er diarré, kvalme og opkastning, mavesmerter, nedsat appetit, vægttab og forhøjede leverenzymmer (se tabel 4 i bilag 1), som kan imødegås ved medicinsk behandling, dosisreduktioner eller behandlingspauser. Nogle af disse bivirkninger bliver ligeledes fremhævet i nintedanibs produktresumé ift. særlige advarsler og forsigtighedsregler vedr. brug af nintedanib. Efter markedsføring af nintedanib er der blevet rapporteret om alvorlige tilfælde af diarré, som har ført til dehydrering og elektrolytforstyrrelser. Ligeledes er der observeret tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade under behandling med nintedanib (hændelsesrate på 1,8 % i INBUILD-studiet, jf. tabel 7 i bilag 1), herunder svær leverskade med dødelig udgang. Behandling med nintedanib anbefales ikke til patienter med moderat (*Child Pugh B*) og svært (*Child Pugh C*) nedsat leverfunktion. Ligeledes anbefales tæt kontrol af patienter med øget risiko for forhøjede leverenzymmer. Øvrige bivirkninger, som fremhæves i nintedanibs produktresumé, er nedsat nyrefunktion, øget risiko for blødning, gastrointestinal perforation og iskæmisk colitis. For yderligere information henvises til nintedanibs produktresumé. På grund af risiko for fosterskader skal fertile kvinder rådes til at undgå at blive gravide, mens de er i behandling med nintedanib, samt bruge meget sikker kontraception [24].

Bivirkningerne rapporteret i INBUILD-studiet var i henhold med nintedanibs kendte bivirkningsprofil (se tabel 5-7 i bilag 2) [32].

Behandling med nintedanib i INBUILD-studiet var forbundet med markant flere dosisreduktioner (33,7 vs. 5,4 % i placeboarmen) og behandlingspauser (33,1 vs. 10,3 % i placeboarmen) sammenlignet med placebo [38]. Subgruppeanalyse fra INPULSIS- og SENSICIS-studierne for hhv. patienter med IPF og SSc-ILS viser, at en reduceret dosis af nintedanib ikke er forbundet med lavere effekt på FVC-faldhastighed [39,40]. En nylig opgørelse af danske IPF-patienter i behandling med nintedanib har ligeledes vist, at patienter, der modtog en reduceret dosis, havde bedre overlevelse end patienter på fuld dosis (HR 0,18 (95 % CI 0,07-0,52)) [35]. Disse resultater skal dog tages med forbehold pga. få patienter i behandling med fuld dosis nintedanib.

Fagudvalgets samlede konklusion vedr. effektmålet *Bivirkninger*

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets tre delmål vurderer fagudvalget, at nintedanib aggregeret har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. effektmålet bivirkninger sammenlignet med placebo. I den samlede vurdering har fagudvalget lagt vægt på, at bivirkningerne rapporteret i INBUILD-studiet er i henhold med nintedanibs kendte bivirkningsprofil. Behandling med nintedanib er forbundet med flere behandlingsophør grundet uønskede hændelser end placebo, hvilket er forventeligt i en sammenligning af en aktiv behandling – med betydelige og kendte bivirkninger – med ingen behandling. Til gengæld var der ingen signifikant forskel mellem nintedanib og placebo i delmålet *Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser*. Nintedanib giver mange bivirkninger fra mave-tarm-kanalen, som ofte resulterer i dosisreduktioner og supplerende behandling i form af lægemidler mod diarré og kvalme/opkast. Fagudvalget bemærker, at bivirkningerne, der opstår ved behandling med nintedanib hos patienter med PF-ILS, er velkendte for nintedanib og som rutinemæssigt behandles i klinisk praksis med dosis ændring eller medicinskift, omend de er generende for patienterne.



Derudover finder fagudvalget det relevant, at behandling med nintedanib samlet set ikke påvirker livskvaliteten negativt.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at nintedanib til patienter med interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med placebo.

I den samlede vurdering har fagudvalget lagt vægt på, at nintedanib medvirker til at reducere fald i FVC hos PF-ILS-patienter med en dårlig prognose. Den absolutte effektforskel på 107 ml/år mellem nintedanib og placebo kategoriseres foreløbigt som en merværdi af ukendt størrelse efter Medicinrådets metoder. Ifølge fagudvalget er der tale om en potentiel stor værdi for patienterne, fordi et langsommere årligt fald i FVC korrelerer med mindre vejrtrækningsbesvær, bedre livskvalitet, bedre performance ved 6-minutters gangtest og mortalitet.

Nintedanib medførte ingen dokumenteret merværdi på livskvalitet og akut eksacerbationsrate. Fagudvalget finder dette er forventet, da disse effektmål kræver studier med længere opfølgningstid end 1-1,5 år. Dertil finder fagudvalget det væsentligt at understrege, at selvom effekten på livskvalitet vil påvirkes positivt ved en klinisk effekt af nintedanib, kan den potentielt blive modvirket af en negativ påvirkning grundet bivirkninger. Derudover bemærker fagudvalget, at resultaterne på livskvalitet er sammenlignelige med den effekt, som er rapporteret ved de kliniske studier af nintedanib hos IPF [34].

Fagudvalget har ikke lagt stor vægt på bivirkningerne, der er blevet rapporteret i INBUILD-studiet, da de er velkendte for nintedanib og rutinemæssigt bliver behandlet i klinisk praksis med dosisændring eller medicinskift, omend de er generende for patienterne. Derudover finder fagudvalget det relevant, at behandling med nintedanib samlet set ikke påvirker livskvaliteten negativt.

I en samlet vægtning finder fagudvalget, at selvom der ikke kan dokumenteres effekt på de kritiske effektmål livskvalitet, regelret mortalitet og akut eksacerbationsrate, har nintedanib potentielt en stor værdi for patienterne pga. det dokumenterede årlige fald i FVC, hvilket bekræfter den generelle forventning til, at nintedanib er en effektiv behandling ved fibrotiske lungesygdomme uanset årsag. Reduktionen i årligt FVC-fald på 107 ml ved PF-ILS er tilsvarende den dokumenterede effekt af nintedanib ved IPF, som var på 111 ml [34]. Derfor vurderer fagudvalget, at nintedanib har en samlet merværdi af ukendt størrelse.

Ifølge fagudvalget giver stabiliserende behandling med nintedanib en kumulativ gevinst i form af mindre FVC-tab og vil derved give større behandlingseffekt ved længere tids behandling. Dermed er det også fagudvalgets forventning, at der ved længere patientopfølgning vil kunne ses signifikant forskel i livskvalitet, hospitalisering og mortalitet. F.eks. viser data på danske IPF-patienter, at behandling med nintedanib er forbundet med længere overlevelse (HR 0,50 (95 % CI 0,26-0,96) [35]. En reduktion af patientgruppens morbiditet gennem stabiliserende antifibrotisk behandling må ligeledes



forventes at give en positiv værdi på sundhedsudgifter, f.eks. til pleje, indlæggelser og tabte arbejdsår.

Konklusionen på alt ovenstående er, at PF-ILS kan sidestilles med IPF mht. prognose, FVC-fald og effekt af nintedanib på FVC. INBUILD havde ikke styrke til at påvise den reduktion af mortaliteten, som er vist ved observationsstudier og poolede studier af IPF. Med samme effekt af nintedanib på FVC-fald ved IPF og PF-ILS er der også en klar forventning om en tilsvarende reduktion i mortaliteten.

6. Andre overvejelser

Fagudvalget ønskede i protokollen at få belyst, om en reduceret dosis påvirker effekten af nintedanib. Dette er beskrevet i afsnit 5.1.4 – gennemgang af bivirkningsprofil.

Fagudvalget ønskede ligeledes en redegørelse af sammenligneligheden mellem studiepopulationen i INBUILD-studiet og populationen defineret i det kliniske spørgsmål samt argumenter for betydningen af eventuelle afvigelser. Dette bliver adresseret i afsnit 5.1.1 og i fagudvalgets samlede konklusion.

Jf. studiebeskrivelsen kunne alle patienterne modtage nintedanib i et ublindt ekstensionsstudie. Fagudvalget har ikke kendskab til, at der foreligger en publikation fra ekstensionsstudiet, men understreger vigtigheden af dette for at belyse langtidseffekten af nintedanib.

Fagudvalget foreslår, at hvis ibrugtagning af nintedanib bliver anbefalet, bør der indsamles data i Den danske nationale ILS-database, ligesom det er tilfældet ved IPF.

Opstarts- og stopkriterier

Fagudvalget foreslår, at nintedanib kan tilbydes til patienter, som opfylder én af nedenstående progressionskriterier inden for de sidste 24 måneder, hvilket er i henhold til inklusionskriterierne i INBUILD-studiet. Derudover skal patienterne have progression af lungefibrose på førstelinjebehandling med immunmodulerende lægemidler eller udvikling af uacceptable bivirkninger.

Progressionskriterier inden for de sidste 24 måneder på trods af standardbehandling:

- relativt fald i FVC ≥ 10 % af forventet normalværdi
- relativt fald i FVC ≥ 5 - < 10 % af forventet normalværdi samtidig med forværring af respiratoriske symptomer eller forværret fibrose på HRCT
- forværring af respiratoriske symptomer samtidig med forværret fibrose på HRCT.

For en selekteret mindre gruppe af patienter med progressiv fibrose, som har overvejende fibrotisk sygdom uden betydelig inflammation bedømt på HRCT +/- patologi, er det oplagt, at nintedanib kan anvendes som førstelinjebehandling.



Fagudvalget foreslår, at behandling bør stoppes:

- ved lungetransplantation
- ved kronisk langesvigt (behov for døgn-ilttilskud) og dårlig performansstatus 3 eller 4
- ved et FVC-fald på samlet set $> 10\%$ i løbet af et år (målt ved 3 uafhængige målinger), trods stabilt indtag af nintedanib.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra hverken Medicinrådet eller RADS.



8. Referencer

1. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinjer - Interstitielle lungesygdomme (ILS). 2020; Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/321-interstitielle-lungesygdomme-ils/file.html>
2. 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>
3. 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>
4. Kolb M, Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* [internet]. 2019;20(1):57. Tilgængelig fra: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-019-1022-1>
5. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinjer - Idiopatisk Pulmonal Fibrose (IPF). 2018; Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/57-idiopatisk-pulmonal-fibrose-ipf.html>
6. 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>
7. 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>
8. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2018;198(5):e44–68. Tilgængelig fra: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201807-1255ST>
9. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* [internet]. 2018;51(5):1800692. Tilgængelig fra: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00692-2018>
10. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* [internet]. 2019;28(151):180100. Tilgængelig fra: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0100-2018>
11. 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>
12. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* [internet]. 2020;55(6):2000085. Tilgængelig fra:
<http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00085-2020>
 13. Wijsenbeek 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>
 14. 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>
 15. Simpson T, Barratt SL, Beirne P, Chaudhuri N, Crawshaw A, Crowley LE, et al. The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK. *Eur Respir J* [internet]. 2021;58(1):2100221. Tilgængelig fra:
<http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00221-2021>
 16. 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>
 17. De Vries J, Drent M. Quality of Life and Health Status in Sarcoidosis: A Review of the Literature. *Clin Chest Med* [internet]. 2008;29(3):525–32. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272523108000403>
 18. de Boer S, Kolbe J, Wilsher ML. The relationships among dyspnoea, health-related quality of life and psychological factors in sarcoidosis. *Respirology* [internet]. 2014;19(7):1019–24. Tilgængelig fra:
<http://doi.wiley.com/10.1111/resp.12359>
 19. Lubin M, Chen H, Elicker B, Jones KD, Collard HR, Lee JS. A Comparison of Health-Related Quality of Life in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* [internet]. 2014;145(6):1333–8. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215348066>
 20. Swigris JJ, Yorke J, Sprunger DB, Swearingen C, Pincus T, du Bois RM, et al. Assessing dyspnea and its impact on patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Respir Med* [internet]. 2010;104(9):1350–5. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611110001459>
 21. Natalini JG, Swigris JJ, Morisset J, Elicker BM, Jones KD, Fischer A, et al. Understanding the determinants of health-related quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* [internet]. 2017;127:1–6. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095461111730104X>
 22. Hyltdgaard 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>
23. 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>
24. European Medicines Agency E. Nintedanib-produktresumé. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_da.pdf
25. 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>
26. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology* [internet]. 2020;59(12):3906–16. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/12/3906/5929293>
27. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med* [internet]. 2020;9(1):277. Tilgængelig fra: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/1/277>
28. Mena-Vázquez N, Godoy-Navarrete FJ, Manrique-Arija S, Aguilar-Hurtado MC, Romero-Barco CM, Ureña-Garnica I, et al. Non-anti-TNF biologic agents are associated with slower worsening of interstitial lung disease secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* [internet]. 2021;40(1):133–42. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-020-05227-9>
29. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease – improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology* [internet]. 2020; Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keaa577/5956229>
30. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende nintedanib til behandling af interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose. 2021; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/qd1po2tx/medicinraadets_protokol_for_vurdering_vedr-_nintedanib_til_pf-ils-vers-_1-0_adlegacy.pdf
31. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, Clerisme-Beaty E, Collard HR, Cottin V, et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res* [internet]. 2017;4(1):e000212. Tilgængelig fra: <https://bmjopenrespres.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjresp-2017-000212>
32. European Medicines Agency E. Nintedanib-EPAR-PF-ILS. 2020; Tilgængelig fra:



https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf

33. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453–60.
34. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* [internet]. 2016;113:74–9. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611116300191>
35. Porse S, Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Shaker SB. OA1204: Prognostic significance of dose reduction of antifibrotics in patients with IPF. I: European Respiratory Society (ERS) Virtual International Congress. 2021.
36. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* [internet]. 2020;8(5):453–60. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32145830>
37. 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>
38. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, Assassi S, Azuma A, Hummers LK, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2020;79(11):1478–84. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2020-217331>
39. Maher T, Inoue Y, Case A, Sakamoto W, Stowasser S, Wuyts W. Effect of dose reductions and/or interruptions on the efficacy of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): Subgroup analysis of the INPULSIS trials. C38 UNDERSTANDING THERAPEUTICS IN IPF. I: American Thoracic Society. 2017. s. A5381-A.
40. Mayes M, Distler O, Kuwana M, Steen V, Stock C, Gahlemann M, et al. Does Dose Adjustment Affect Decline In Forced Vital Capacity In Patients Treated With Nintedanib? Data From The Sencis Trial. (poster SC-CRP- 05376). *Systemic Sclerosis World Congress. J Scleroderma Relat Disord*. 2020;5(1_suppl):1–307.
41. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2011;184(12):1382–9. Tilgængelig fra: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201105-0840OC>
42. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus



- absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* [internet]. 2012;67(5):407–11. Tilgængelig fra: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2011-201184>
43. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby T V., Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* [internet]. 2010;35(4):830–6. Tilgængelig fra: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00155108>
 44. 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>
 45. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* [internet]. 2011;377(9779):1760–9. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611604054>
 46. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* [internet]. 2014;370(22):2083–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402582>
 47. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* [internet]. 2011;365(12):1079–87. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1103690>
 48. 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>
 49. Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PMA, Moodley Y, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J* [internet]. 2017;49(2):1601592. Tilgængelig fra: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01592-2016>
 50. Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, Sanghavi D, Shah ND, Limper AH. Clinical Effectiveness of Antifibrotic Medications for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2019;200(2):168–74. Tilgængelig fra: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201902-0456OC>
 51. Guenther A, Krauss E, Tello S, Wagner J, Paul B, Kuhn S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* [internet]. 2018;19(1):141. Tilgængelig fra: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0845-5>
 52. Leuschner G, Klotsche J, Kreuter M, Prasse A, Wirtz H, Pittrow D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Elderly Patients: Analysis of the INSIGHTS-IPF Observational Study. *Front Med* [internet]. 2020;7. Tilgængelig fra: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.601279/full>



53. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res* [internet]. 2019;6(1):e000397. Tilgængelig fra: <https://bmjopenrespres.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjresp-2018-000397>



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungeemfysem og lungefibrose

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpeging af medlemmer til dette fagudvalg.

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
Kristine Jensen* <i>Afdelingslæge</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
Heinrich Andreasen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Saher Burhan Shaker <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden

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



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	26. januar 2022	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag

Bilag 1: Sammenhæng mellem fald i FVC og dødelighed – evidens fra IPF

Da PF-ILS er en sjælden sygdom, foreligger der begrænset evidens på området, i modsætning til IPF. På grund af de kliniske og patofysiologiske ligheder, der er mellem PF-ILS og IPF, formoder fagudvalget, at den sammenhæng, der er dokumenteret mellem fald i FVC og dødelighed ved IPF, også er repræsentativ for PF-ILS.

Ifølge fagudvalget er det en generel opfattelse blandt specialister i ILS, at faldende FVC hos patienter med fibrotisk lungesygdom, ligesom ved IPF, er en robust indikator for sygdomsprogression og forværret prognose. FVC betegner det volumen luft, man kan tømme ud af lungerne ved en forceret eksspiration, efter at man har taget en fuld inspiration. Ved dannelse af arvæv sker der pga. de elastiske egenskaber en skrumpning af lungerne. Derfor ser man ved sygdomsprogression, at den mængde luft, man kan ekspirere (FVC), falder. HRCT-scanninger fra patienter med progredierende arvævssygdom illustrerer på samme måde tydeligt, hvordan lungerne skrumper over tid. Tabet i FVC ved fibrotisk lungesygdom er irreversibelt og kumulerer over tid ved sygdomsprogression. Raske individer har en FVC, som typisk ligger > 80 % af forventet normalværdi, og i klinisk praksis ses sjældent fibrosepatienter med FVC under 40 %, da de typisk vil være døde pga. af deres sygdoms sværhedsgrad. Når lungefibrose progredierer, ser man især tiltagende åndenød med tendens til iltmangel og begrænsninger i fysisk kapacitet. I slutstadiet af sygdommen er patienten ofte bundet til kørestol eller seng og med behov for et højt ilttilskud. Ved opfølgning af patienter med interstitielle lungesygdomme er den kliniske praksis generelt at monitorere med måling af FVC og diffusionskonstant (DLco). Et fald i FVC anvendes som en indikator for sygdomsprogression og er den mest reproducerbare parameter sammenlignet med DLco.

Ifølge fagudvalget er fald i FVC ved IPF generelt accepteret som mål for sygdomsprogression og er det primære endemål, som hyppigst har været anvendt i studier på området. I det følgende er FVC angivet som en procentdel af den forventede værdi hos raske. Et fald i FVC er vist at være et robust mål for en forværret prognose, hvor et fald mellem 5-10 % over 6-12 måneder er associeret med en øget mortalitet. Tabel 4 viser en oversigt over nogle af de publikationer, hvor fald i FVC er blevet korreleret med dødelighed: jo højere faldhastighed, jo større risiko for at dø.



Tabel 4. Risikoen for død er blevet korreleret med fald i FVC i række publikationer

Kilde	Fald i FVC	Risiko for død	Uddybning
Paterniti et al. [37]	≥ 10 - 15 % vs. FVC < 5 %	HR på 2,2 (95 % CI 1,1-4,4)	Gennemgang af seks kliniske studier med nintedanib og pirfenidon til behandling af IPF
	≥ 15 % vs. FVC < 5 %	HR på 6,1 (95 % CI 3,1-11,8)	
du Bois et al. [41]	Absolut fald på 5-10 %	HR på 2,14 (95 % CI 1,43-3,20)	Gennemgang af to kliniske studier med IFN-γ1b til behandling af IPF
	Absolut fald på ≥ 10 %	HR på 4,78 (95 % CI 3,12-7,33)	
Brown et al. [12]	INBUILD: relativt fald på > 10 % (48,9 % af patienterne)	HR på 3,64 (95 % CI 1,29-10,28)	Risikoen for død hos patienter med > 10 % relativt fald i FVC på et år i INBUILD- (PF-ILS) og INPULSIS (IPF)-studierne
	INPULSIS: relativt fald på > 10 % (48,7 % af patienterne)	HR på 3,95 (95 % CI 1,87-8,33)	
Richeldi et al. [42]	Relativt fald på ≥ 5 %	2-års risiko: HR på 1,85 (0,82 to 4,17)	Studiet undersøgte, hvor god prædikator fald i FVC var for 2-års transplantationsfri overlevelse samt dødelighed hos patienter med IPF fra to kohorter
	Relativt fald på ≥ 10 %	2-års risiko: HR på 1,85 (0,82 to 4,17)	
	Relativt fald på ≥ 15 %	2-års risiko: HR på 2,86 (0,77 to 10,61)	
Zappala et al. [43]	Relativt fald 5-10 % ved 6 mdr. vs. stabil sygdom	HR på 2,34 (95 % CI 1,19-4,60)	Kohorte-studie, som undersøgte, hvor god prædikator fald i FVC var for overlevelse hos patienter med IPF
	Relativt fald > 10 % ved 6 mdr. vs. stabil sygdom	HR på 2,80 (95 % CI 1,54-5,06)	

I 2015 anerkendte det amerikanske *Food and Drug Administration* (FDA) på baggrund af seks kliniske studier med nintedanib og pirfenidon til behandling af IPF, at fald i FVC er et klinisk relevant effektmål pga. korrelationen med dødelighed [44]. FDA's hovedargumenter var:

- Da IPF resulterer i progressiv forværring i lungefunktionen, er det logisk at monitorere en lungefunktionsparameter ligesom FVC, som vil blive påvirket af progressionen.
- På baggrund af de seks studier med enten nintedanib eller pirfenidon sås der en korrelation mellem fald i FVC og mortalitet, se tabel 5. I fem af studierne var faldet i



FVC signifikant lavere hos patienter, der modtog antifibrotisk behandling sammenlignet med placebo. Ingen af studierne havde styrke til at vise statistisk signifikant reduktion i mortalitet, men alle viste en numerisk forbedret overlevelse med en HR < 1.

- I det ene studie, hvor der ikke kunne dokumenteres forskel i FVC-fald mellem pirfenidon og placebo, sås der heller ikke en numerisk forbedret overlevelse.

Tabel 5. Fald i FVC og risiko for død i seks studier hos IPF-patienter, hvor antifibrotisk behandling sammenlignes med placebo [44]

Studie	Absolut forskel i fald i FVC i ml (95 % CI)	Antal dødsfald (%)		HR for tid til død (95 % CI)
		Studiemedicin	Placebo	
CAPACITY 004 (pirfenidon) [45]	157 (3; 311) til fordel for pirfenidon	14 (8,0)	20 (11,5)	0,65 (0,33 ; 1,29)
CAPACITY 006 (pirfenidon) [45]	-6 (-178; 167) til fordel for placebo	18 (10,5)	17 (9,8)	1,07 (0,55 ; 2,08)
ASCEND (pirfenidon) [46]	193 (96; 289) til fordel for pirfenidon	12 (4,3)	21 (7,6)	0,57 (0,28 ; 1,16)
TOMORROW (nintedanib) [47]	131 (27; 235) til fordel for nintedanib	7 (8,1)	9 (10,3)	0,73 (0,27; 1,98)
INPULSIS-1 (nintedanib) [48]	125 (78; 173) til fordel for nintedanib	13 (4,2)	13 (6,4)	0,63 (0,29; 1,36)
INPULSIS-2 (nintedanib) [48]	94 (45; 143) til fordel for nintedanib	22 (6,7)	20 (9,1)	0,74 (0,40; 1,35)

En række registerstudier og post hoc-analyser af randomiserede kliniske studier har entydigt vist, at behandling af IPF med pirfenidon eller nintedanib er associeret med reduceret mortalitet, se tabel 6.



Tabel 6. Antifibrotisk behandling er forbundet med lavere dødelighed

Kilde	Behandling	Risiko for død	Uddybning
Jo et al. [49]	Antifibrotisk behandling vs. ingen antifibrotisk behandling (n= 146, nintedanib eller pirfenidon)	HR på 0,38 (95 % CI 0,24-0,59)	Australsk IPF registerstudie med op til 4 års opfølgning, der undersøgte patienternes egenskaber og effekten af demografi, fysiologiske parametre og specifikke behandlinger på dødelighed
	Multivariat analyse med justering for forskelle i alder, køn, rygning, BMI og baseline FVC	HR på 0,56 (95 % CI 0,34-0,92)	
Dempsey et al. [50]	Antifibrotisk behandling vs. ingen antifibrotisk behandling (n= 1.255, nintedanib eller pirfenidon), risiko for død efter 2-års behandling	HR på 0,77 (95 % CI 0,62-0,98)	Stort registerstudie fra en forsikringsdatabase i USA, der undersøgte effekten af antifibrotisk behandling hos IPF-patienter
	Antifibrotisk behandling vs. ingen antifibrotisk behandling (n= 1.255, nintedanib eller pirfenidon), risiko for indlæggelse efter 2-års behandling	HR på 0,70 (95 % CI 0,61-0,80)	
Guenther et al. [51]	Antifibrotisk behandling (83 % pirfenidon og 17 % nintedanib) vs. anden behandling	Median overlevelse 123,1 mdr. hos patienter i antifibrotisk behandling vs. 68,3 mdr. hos patienter i anden form for behandling	Artikel, der beskriver egenskaber af 525 IPF-patienter i det europæiske register (eurIPFreg) med opfølgning op til 7 år
Leuschner et al. [52]	Antifibrotisk behandling (n= 568 hvor 35 % modtog nintedanib) vs. ingen antifibrotisk behandling	HR på 0,74 (95 % CI, 0,60-0,90)	Karakterisering af IPF-patienter fra det tyske INSIGHTS-IPF-register med opfølgning op til 4 år
Richeldi et al. [34]	Nintedanib (n = 723) vs. placebo (n = 508)	HR på 0,70 (95 % CI 0,46-1,08) Absolut forskel i fald i FVC 110,9 ml/år (-112,4 ml/år i nintedanibarmen vs. -223,3 ml/år i placeboarmen)	Post hoc-analyse med poolede data fra INPULSIS og TOMORROW, der undersøgte effekten af nintedanib vs. placebo ved IPF
Lancaster et al. [53]	Nintedanib (n = 1.126) vs. placebo (n = 565). Median behandlingstid med nintedanib var 28 mdr.	Nintedanib: middelloverlevelse 11,6 år (95 % CI 9,6-14,1) og median overlevelse 8,5 år Placebo: middelloverlevelse 3,7 år (95 % CI 2,5-5,4) og median overlevelse 3,3 år	Artikel, der undersøgte sikkerheden af nintedanib til IPF fra seks kliniske studier. Effekten af nintedanib på overlevelse blev undersøgt via ekstrapolering af overlevelsedata.



Bilag 2: Oversigter over bivirkninger fra nintedanibs produktresumé samt EPAR for SSc-ILS

Tabel 7. Oversigt over bivirkninger for de tre godkendte indikationer i henhold til MedDRA-systemorganklasse (SOC) efter hyppighedskategori. Tabel fra nintedanibs produktresumé.

Systemorganklasse foretrukken term	Hyppighed		
	Idiopatisk lungefibrose	Andre kroniske fibroserende ILS med en progressiv fænotype	Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom
Blod og lymfesystem			
Trombocytopeni	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring			
Vægttab	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Nedsat appetit	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Dehydrering	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Hjerte			
Myokardieinfarkt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Vaskelære sygdomme			
Blødning (se pkt. 4.4)	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypertension	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Aneurismer og arterielle dissektioner	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen			
Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Abdominalsmarter	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Opkastning	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pancreatitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Colitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Lever og galdeveje			
Lever-skade forårsaget af lægemidlet	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzzymer	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hyperbilirubinæmi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Forhøjet basisk fosfatase (ALKP) i blodet	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hud og subkutane væv			
Udslæt	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Alopeci	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Nyrer og urinveje			
Nyresvigt (se pkt. 4.4)	Ikke kendt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet			
Hovedpine	Almindelig	Almindelig	Almindelig

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).



Tabel 8. Oversigt over bivirkninger rapporteret i > 5 % af patienterne i INBUILD-studiet. Tabel fra nintedanibs EPAR for PF-ILS.

AEs reported for more than 5% of patients in either treatment group on the PT level over the whole trial (Part A+B) up to DBL1 – TS
Overall population

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Nintedanib 150 mg bid		
	N	%	Rate/100 pt-yrs	N	%	Rate/100 pt-yrs
Number of patients	331	100.0		332	100.0	
Patients with any AE	306	92.4	313.00	325	97.9	698.56
Gastrointestinal disorders	157	47.4	53.02	275	82.8	238.02
Diarrhoea	84	25.4	22.65	232	69.9	130.96
Nausea	33	10.0	7.56	100	30.1	30.84
Vomiting	17	5.1	3.72	63	19.0	17.03
Abdominal pain	9	2.7	1.93	34	10.2	8.42
Abdominal pain upper	7	2.1	1.50	32	9.6	7.91
Constipation	31	9.4	6.92	25	7.5	6.00
Infections and infestations	209	63.1	78.95	202	60.8	80.73
Nasopharyngitis	48	14.5	11.38	53	16.0	13.62
Bronchitis	57	17.2	13.68	46	13.9	11.64
Pneumonia	29	8.8	6.37	33	9.9	7.74
Upper respiratory tract infection	22	6.6	4.86	26	7.8	6.28
Urinary tract infection	19	5.7	4.13	22	6.6	5.22
Respiratory tract infection	15	4.5	3.27	20	6.0	4.74
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	172	52.0	52.35	149	44.9	48.03
Dyspnoea	54	16.3	12.53	48	14.5	11.95
Cough	50	15.1	11.80	37	11.1	9.11
Interstitial lung disease	52	15.7	11.78	24	7.2	5.60
Investigations	59	17.8	14.17	123	37.0	39.49
Alanine aminotransferase increased	12	3.6	2.60	48	14.5	12.15
Weight decreased	12	3.6	2.59	43	13.0	10.84
Aspartate aminotransferase increased	12	3.6	2.60	43	13.0	10.80
Gamma-glutamyltransferase increased	7	2.1	1.49	22	6.6	5.22
General disorders and administration site conditions	105	31.7	27.76	91	27.4	25.86
Fatigue	21	6.3	4.66	34	10.2	8.42
Asthenia	12	3.6	2.60	18	5.4	4.27
Pyrexia	18	5.4	3.93	17	5.1	3.99
Oedema peripheral	20	6.0	4.43	15	4.5	3.52
Musculoskeletal and connective tissue disorders	101	30.5	27.27	89	26.8	24.81
Back pain	24	7.3	5.31	23	6.9	5.45
Arthralgia	24	7.3	5.30	13	3.9	3.03
Nervous system disorders	68	20.5	16.75	78	23.5	21.48
Headache	26	7.9	5.84	38	11.4	9.56
Dizziness	13	3.9	2.83	18	5.4	4.23
Metabolism and nutrition disorders	49	14.8	11.29	77	23.2	21.16
Decreased appetite	21	6.3	4.62	53	16.0	13.71
Skin and subcutaneous tissue disorders	53	16.0	12.61	68	20.5	18.10
Pruritus	18	5.4	3.93	9	2.7	2.09
Hepatobiliary disorders	11	3.3	2.37	38	11.4	9.28
Hepatic function abnormal	3	0.9	0.64	19	5.7	4.51
Psychiatric disorders	35	10.6	7.73	36	10.8	8.75
Insomnia	17	5.1	3.65	15	4.5	3.50

Source data: [c26471552, Table 15.3.1.2.2.1: 2]



Tabel 9. Oversigt over diarré-bivirkninger i INBUILD-studiet. Tabel fra nintedanibs EPAR for PF-ILS.

Summary of AE diarrhoea with additional information collection over 52 weeks – TS
Overall population

		Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
		N	%	N	%
Patients with a diarrhoea AE with additional information collection		79	100.0	221	100.0
CTCAE Grade	1	64	81.0	147	66.5
	2	10	12.7	51	23.1
	3	5	6.3	23	10.4
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Drug-related	Yes	59	74.7	195	88.2
	No	20	25.3	26	11.8
Outcome	Recovered	64	81.0	151	68.3
	Not yet recovered ¹	13	16.5	70	31.7
	Recovered with sequelae	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0
	Unknown	2	2.5	0	0
Clinical consequences	Permanent discontinuation	1	1.3	19	8.6
	Permanent dose reduction	3	3.8	47	21.3
	Neither of the above	75	94.9	155	70.1
Patients with serious diarrhoea AE		0	0	2	0.9
Requires or prolongs hospitalisation		0	0	2	0.9

For patients with several episodes, worst intensity, relationship, outcome, and clinical consequence during the on-treatment period are displayed.

¹ Patient not yet returned to previous health status, is still followed up for the AE.

Source data: [c26471552, Table 15.3.1.1.3.1.1: 1]



Tabel 10. Oversigt over hepatobiliære og laboratoriske leverbivirkninger i INBUILD-studiet. Tabel fra nintedanibs EPAR for PF-ILS.

AEs and SAEs by hepatobiliary and liver laboratory safety topic over 52 weeks – TS
Overall population

Safety topic Subcategory		Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
		N	%	N	%
Number of patients		331	100.0	332	100.0
Hepatobiliary AEs	Patients with				
<i>Drug-induced liver injury</i> ¹	any AE	0	0	6	1.8
	SAE	0	0	6	1.8
<i>Hepatic disorders combined</i> ²	any AE	25	7.6	91	27.4
	SAE	4	1.2	14	4.2
<i>Drug-related hepatic disorders</i> ³	any AE	24	7.3	91	27.4
	SAE	4	1.2	14	4.2
<i>Liver-related investigations, signs and symptoms</i> ³	any AE	21	6.3	80	24.1
	SAE	2	0.6	4	1.2
<i>Cholestasis and jaundice of hepatic origin</i> ³	any AE	0	0	7	2.1
	SAE	0	0	6	1.8
<i>Hepatitis, non-infectious</i> ³	any AE	0	0	0	0
	SAE	0	0	0	0
<i>Hepatic failure</i> ³	any AE	4	1.2	17	5.1
	SAE	2	0.6	10	3.0
Liver laboratory AEs	Patients with				
<i>Hepatic enzyme increased</i> ²	any AE	19	5.7	75	22.6
	SAE	2	0.6	4	1.2
<i>Alanine aminotransferase increased</i> ⁴	any AE	12	3.6	43	13.0
	SAE	1	0.3	2	0.6
<i>Aspartate aminotransferase increased</i> ⁴	any AE	12	3.6	38	11.4
	SAE	1	0.3	2	0.6
<i>Gamma-glutamyltransferase increased</i> ⁴	any AE	7	2.1	19	5.7
	SAE	1	0.3	0	0
<i>Blood alkaline phosphatase increased</i> ⁴	any AE	1	0.3	7	2.1
	SAE	0	0	0	0
<i>Hyperbilirubinaemia</i> ²	any AE	0	0	2	0.6
	SAE	0	0	0	0

¹ MedDRA PT, subset of 'hepatic disorders combined', 'drug-related hepatic disorders', 'cholestasis and jaundice of hepatic origin', and 'hepatic failure'

² Grouping of MedDRA PTs [c26471552, Appendix 16.2.7, Listing 3.1]

³ Grouping of MedDRA PTs, subset of 'hepatic disorders combined' [c26471552, Appendix 16.2.7, Listing 3.1]

⁴ Grouping of MedDRA PTs, subset of 'hepatic enzyme increased' [c26471552, Appendix 16.2.7, Listing 3.1]

Source data: [c26471552, Tables 15.3.1.1.2.1: 11 and 15.3.1.1.2.1: 12]



Bilag 3: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 11. Vurdering af risiko for bias Flaherty et al., 2019, INBUILD, NCT02999178

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med en interaktiv responsteknologi. Randomiseringen var stratificeret efter patienternes fibrotiske mønster på HRCT (UIP-lignende mønster eller andre fibrotiske mønstre). Patienterne blev randomiseret 1:1 til nintedanib, 150 mg to gange dagligt, eller placebo.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, hvor både investigator, deltagere og alle, der deltog i udførelsen eller analysen af studiet, var blindede indtil efter <i>database lock</i> .
Manglende data for effektmål	Lav	Alle analyser blev foretaget på patienter, der modtog mindst én studiedosis. Det primære effektmål (fald i FVC) og sikkerhed/bivirkninger blev analyseret i den samlede population, i subpopulationen af patienter med UIP-lignende mønster og i subpopulationen af patienter med andre fibrotiske mønstre. Sekundære effektmål blev vurderet i den samlede population og i subpopulationen af patienter med UIP-lignende mønster. Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet, placebokontrolleret studie.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Lav	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias.



Bilag 4: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – nintedanib sammenlignet med placebo til behandling af patienter med PF-ILS

Tabel 12. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Nintedanib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Median overlevelse												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	-	-	HR: 0,78 (0,50; 1,21)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Fald i FVC, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	80,8 ml/år	187,8 ml/år	-	107,0 ml/år (65,4; 148,5)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Livskvalitet målt ved K-BILD, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	0,55 point	-0,79 point	-	1,34 point (-0,31; 2,98)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Akut eksacerbationsrate, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR 0,63 (0,37; 1,07)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Nintedanib	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Alvorlige bivirkninger, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	147/332	165/331	RR 0,89 (0,76; 1,05)	-5 %-point (-13; 0,2)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Ophør grundet uønskede hændelser, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	73/332	48/331	RR 1,52 (1,09; 2,11)	7 %-point (2; 13)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens LAV^c

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.