

Medicinrådets vurdering vedrørende nintedanib til behandling af systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om 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	131767
-----------------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	6
3.1	Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom.....	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	24
6.	Andre overvejelser	25
7.	Relation til behandlingsvejledning	26
8.	Referencer	27
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 og SSC-ILS	37
	Bilag 2: Oversigter over bivirkninger fra nintedanibs produktresumé samt EPAR for SSC-ILS	41
	Bilag 3: Cochrane – risiko for bias	44
	Bilag 4: GRADE.....	45



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at nintedanib har en samlet værdi, der ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder sammenlignet med placebo til patienter med systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-ILS).

Det skyldes, at studiepopulationen i det underliggende studie afviger væsentligt fra populationen defineret i det kliniske spørgsmål, fordi en stor del af patienterne ikke har modtaget immunmodulerende behandling eller opfylder de progressionskriterier, der vil være relevante i dansk klinisk praksis.

© 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>
FGFR	Fibroblast vækstfaktorreceptor (<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>)
FVC	Forceret vitalkapacitet (<i>Forced Vital Capacity</i>)
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
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
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
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>)
SGRQ:	<i>St George's Respiratory Questionnaire</i>
SSc:	Systemisk sklerodermi
SSc-ILS	Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom
VEGFR	Vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor (<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>)



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af nintedanib til systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom (SSc-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 systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom?

3.1 Systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom

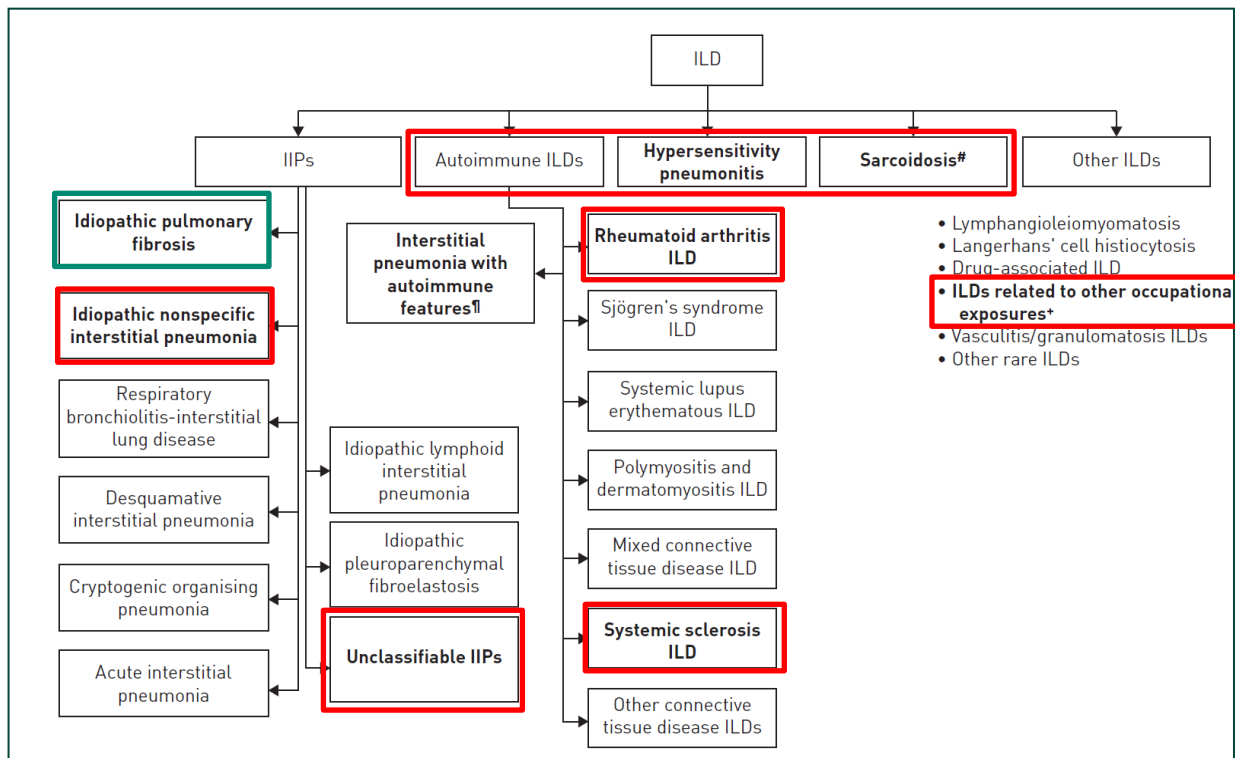
Systemisk sklerodermi (SSc) er en sjælden, kronisk, autoimmun sygdom, hvor øget inflammation og bindevævsdannelse (fibrose) fører til stivhed og dysfunktion af kroppens væv. Sygdommen er kendetegnet ved stivhed i huden, primært i fingre, hænder og ansigt. Hos nogle patienter dannes der også bindevæv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

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

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



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



Figuren viser, hvilke undertyper af ILS (*interstitiel lung disease*; ILD) ud over IPF (idiopatisk pulmonal fibrose; fremhævet med grøn) der kan udvikle progresserende fibrose (PF-ILS). Disse er fremhævet med rød. En af disse undertyper er systemisk sklerodermi-associeret ILS.

SSc-ILS-patienter har øget dødelighed i forhold til baggrundsbefolkningen [6]. SSc-ILS påvirker desuden patienternes livskvalitet i høj grad [14] og er den ledende dødsårsag hos SSc-patienter [15–17]. 35 % af dødsfaldene blandt SSc-patienter skyldes udvikling af lungefibrose [17]. SSc-ILS-patienter har en 5- og 10-årsoverlevelse på hhv. 85,9 % og 71,7 % [18]. Et studie, som fulgte SSc-ILS-patienter efter diagnose (median opfølgningstid på 155 måneder), viste, at 52 % af patienterne døde inden for dette tidsrum [19]. Sygdomsforløbet varierer meget fra patient til patient [20,21], hvor et mere aggressivt sygdomsforløb, som involverer de indre organer, er associeret med en højere dødelighed [10]. Dette ses overvejende hos patienter med diffus kutan SSc, hvor arvævsdannelsen foregår mere udbredt i kroppens organer og fører til dysfunktionelt væv. Limiteret kutan SSc er en anden form, karakteriseret ved mere lokaliseret arvævsdannelse og stivhed i huden på hænder/underarme med bedre prognose og lavere risiko for interstitiel lungesygdom [10].

Incidens af SSc-ILS

Incidensen af ILS er svær at vurdere. Der foreligger et nationalt register over ILS i Danmark, men det indeholder primært data over patienter med IPF og kun i begrænset grad SSc-ILS-patienter. En retrospektiv opgørelse fra 2013 fandt en incidens af ILS i Danmark på 4,1 pr. 100.000 [22]. Der er mistanke om en betydelig underdiagnosticering af ILS, som følge af at sygdommene er sjældne og kan være svære at diagnosticere. Incidensen har været stigende gennem det sidste årti [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 øgning i antallet af CT-scanninger, som involverer thorax, som kan rejse mistanke om ILS. Incidensen af SSc-ILS baseret på et nyt norsk studie er ca. 10 tilfælde/million/år [6]. Fagudvalget skønner på den baggrund, at ca. 20-30 nye patienter årligt med SSc-ILS i progression potentielt kan være kandidater til behandling med nintedanib. Fagudvalget bemærker desuden, at en eventuel anbefaling af nintedanib kan føre til flere diagnosticerede patienter, blandt andet pga. den øgede opmærksomhed.

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 til PDGFR og FGFR blokeres receptorernes intracellulære signalveje, som er med til at stimulere proliferation, migration og differentiering af lungefibroblaster. Dette forhindrer videre udvikling af lungefibrosen [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 er livsforlængende ved IPF og gives indtil forekomsten af uacceptabel toksicitet eller død.

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

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

Den anbefalede dosis er 150 mg 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 SSc-ILS har nintedanib samtidig fået følgende indikationsudvidelse i 2020 hos EMA til interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose (PF-ILS):

Ofev er også indiceret til behandling af andre kroniske fibroserende interstitielle lungesygdomme (ILS) med en progressiv fænotype (PF-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 SSc-ILS korrelerer i høj grad med reduktionen i lungefunktion (fald i forceret vitalkapacitet (FVC)) som følge af progression af lungefibrosen. Jo mere lungefibrose på HRCT-scanning eller højere FVC-faldhastighed, jo højere risiko for at dø [6,17,19,21,25–28]. Behandlingsmålet er derfor bremsning af sygdomsudvikling med henblik på uforandret status eller reduceret progressionshastighed.

Udredning af SSc-ILS

Den diagnostiske proces for IPF og andre fibrotiske lungesygdomme (herunder SSc-ILS) følger i hovedtræk den diagnostiske algoritme, som er anbefalet i internationale retningslinjer for udredning af IPF [29,30].

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.

Hvis der i udredningen er mistanke om underliggende reumatologisk sygdom, vurderes patienten af en reumatolog. Har patienten eksisterende eller nykonstateret sklerodermi, og det er foreneligt med den kliniske vurdering (inkl. HRCT), stilles diagnosen sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom. Patienter med SSc-ILS er i modsætning til IPF-patienter betydeligt yngre med lang restlevetid. Ca. en tredjedel af SSc-ILS-patienterne dør pga. udvikling af lungefibrose, med en 10-års overlevelse på omkring 60-70 %.

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 [31,32], 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 [3].

Behandling af SSc-ILS

Behandling af ILS-patienter med progredierende lungefibrose, herunder SSc-ILS, tilrettelægges ved en multidisciplinær tilgang, da der er flere mulige differentialdiagnoser. Derfor tilrettelægges behandlingen individuelt for den enkelte patient, baseret på om deres sygdom primært er drevet af inflammation eller lungefibrose. Langt fleste SSc-ILS-patienter vil modtage immunmodulerende behandling i førstelinje, hvor der indtil nu har været national konsensus om, at patienterne responderer bedst på cyclophosphamid eller mycophenolatmofetil [3], hvilket baseres på de to randomiserede kliniske studier Scleroderma Lung Studies I og II [33,34]. Mycophenolatmofetil foretrækkes oftest af hensyn til en bedre bivirkningsprofil og ligeværdig effekt. Derudover modtager enkelte patienter biologiske lægemidler, f.eks. rituximab [35] eller tocilizumab (interleukin-6-hæmmer) [36]. Typisk startes behandling til de patienter, som har høj risiko for progression [37]. Ingen af de nævnte lægemidler har SSc-ILS som indikation, men har været anvendt uden for indikation (*off-label*) i Danmark som førstelinjebehandling over en længere årrække. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression, hvilket monitoreres ud fra ændring i patientens symptomer, serielle lungefunktionsmålinger, evt. suppleret med gangtest og HRCT-scanning [13].

Fagudvalget understreger, at ved progression af lungefibrose på førstelinjebehandling med immunmodulerende lægemidler eller udvikling af uacceptable bivirkninger modtager danske SSc-ILS-patienter i dag ikke yderligere behandling pga. manglende godkendte behandlingsmuligheder. Selvom patienterne er relativt unge og i den erhvervsdygtige alder, er de desværre ofte ikke kandidater til lungetransplantation pga. de systemiske manifestationer af SSc. Ca. hver femte patient med SSc vil dø af lungefibrose [15]. Her vurderer fagudvalget, at antifibrotisk behandling med nintedanib, som er det første lægemiddel, der er regulatorisk godkendt til indikationen SSc-ILS, og som specifikt er rettet mod fibrosedannelsen, potentielt kan finde anvendelse. Fagudvalget vurderer, at nintedanib primært vil blive anvendt i tillæg til patientens immunmodulerende behandling. Denne placering i behandlingsalgoritmen er i overensstemmelse med nylige anbefalinger fra en international ILS-ekspertgruppe vedrørende antifibrotisk behandling til ILS-patienter med progredierende lungefibrose (PF-ILS), herunder SSc-ILS [13,29,38]. Fagudvalget vurderer, at SSc-ILS-patienter, der er kandidater til behandling med nintedanib, skal opfylde følgende kriterier:

- Nedsat lungefunktion og fibrose på HRCT (FVC > 40 % af forventet normalværdi, DLco 30-79 % af forventet normalværd og > 10 % fibrose på HRCT), og som ved ekspertvurdering er i risiko for progression. Derudover skal patienterne:
 - have progredieret på behandling med mycophenolat eller ikke tåle behandling med mycophenolat
 - eller
 - i udvalgte tilfælde ved primært fibrotiske forandringer på HRCT kan opstart uden forudgående mycophenolat besluttet og efter vurdering på MDT-konference.



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

Ifølge fagudvalget vil de fleste SSc-ILS-patienter modtage immunmodulerende behandling i første linje, da deres sygdom primært er drevet af inflammation. Først ved progression på disse lægemidler vil antifibrotisk behandling blive overvejet, jf. det kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende nintedanib til behandling af SSc-ILS [39]. For en mindre gruppe af patienter, ca. 10 %, 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.

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

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende nintedanib til behandling af systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom [39] 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 SENSICIS [40,41]. Derudover indgår yderligere to artikler i ansøgningen, som også er baseret på SENSICIS: én subgruppeanalyse på patienter, der modtog/ikke modtog mycophenolat ved baseline [42], og en opgørelse over bivirkninger og dosisreduktioner [43]. Desuden indgår EMAs *European Public Assessment Report* (EPAR) og produktresuméet for nintedanib [24,44].

SENSICIS

Dette er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af nintedanib sammenlignet med placebo hos patienter med systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom. Patienterne skulle opfylde *the American*



College of Rheumatology og European League Against Rheumatism-kriterierne for systemisk sklerodermi med deres første non-Raynaud's-symptom, maksimalt 7 år før screening. Patienter, som modtog prednisone (≤ 10 mg pr. dag), en stabil dosis mycophenolat eller methotrexat i minimum 6 måneder før randomisering, måtte godt deltage. Ligeledes kunne ekstra behandling¹ opstartes hos patienter, der oplevede klinisk signifikant forværring af deres sygdom i løbet af studiets forløb. Patienterne skulle opfylde følgende kriterier:

- ≥ 10 % fibrose i lungerne, som fremgår på en HRCT-scanning
- FVC ≥ 40 % af forventet normalværdi²
- DLco ≥ 30 -89 % af forventet normalværdi.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til nintedanib (n = 288), 150 mg to gange dagligt, eller placebo (n = 288). Randomiseringen var stratificeret efter tilstedeværelsen af anti-topoisomerase 1 antistof, som har været associeret med fald i FVC hos patienter med tidlig systemisk sklerodermi. Studiets opfølgningstid var 52 uger, hvor primære effektanalyser blev foretaget. Resultater efter 52 ugers opfølgning er rapporteret i Distler et al. [41]. Patienterne kunne derefter fortsætte på den behandling, de blev randomiseret til, i yderlige 48 uger, dvs. maks. 100 uger i alt. Data efter 100 ugers opfølgning er rapporteret i nintedanibs EPAR for SSc-ILS [44]. Patienter, der fuldførte studiet *on-treatment* og mødte op til en opfølgende kontrol 28 dage efter sidste behandling, kunne deltage i et ekstensionsstudie, hvor alle patienter modtog nintedanib. Der foreligger ikke data herfra endnu. I tilfælde af bivirkninger kunne patienter dosisreduceres til 100 mg to gange dagligt eller kortvarigt stoppe med behandlingen.

Studiets primære effektmål var den årlige FVC-faldhastighed, vurderet over 52 uger. Sekundære effektmål af relevans for vurderingen, jf. protokollen [39], var den absolutte ændring fra baseline i *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)-spørgeskemaet ved uge 52, tiden til død over 52 ugers opfølgningstid, og sikkerhed/bivirkninger.

Alle analyser blev foretaget på patienter, der modtog mindst én studiedosis.

En præspecificeret subgruppeanalyse på patienter, der modtog/ikke modtog mycophenolat ved baseline er blevet publiceret med 52 ugers data i Highland et al. [42].

¹ Dette inkluderede mycophenolatomofetil, mycophenolat sodium, methotrexate, azathioprin, cyclophosphamid, cyclosporin A, prednison > 10 mg/dag, hydroxychloroquin, colchicin, D-penicillamin, sulfasalazin, rituximab, tocilizumab, abatacept, leflunomide, tacrolimus og andre nylige anti-reumatiske behandlinger ligesom tofacitinib og potassium para-aminobenzoat.

² FVC afhænger af patientens etnicitet, alder, køn og højde. % af forventet FVC er derfor korrigeret for disse faktorer.



Tabel 1. Oversigt over publikationer

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Intervention vs. komparator
Distler et al. 2019 [41]				
Highland et al. 2021 – subgruppeanalyse [42]	SENSCIS	NCT02597933	Patienter med SSC-ILS, som opfylder bestemte lungefibrosekriterier	Nintedanib vs. placebo
Distler et al. 2017 [40]				
Seibold et al. 2020 [43]				
EPAR [44]				

Tabel 2. Baselinekarakteristika i SENSCIS-studiet*

	<i>Intention-to-treat (ITT)</i>	
	Nintedanib 150 mg (n = 288)	Placebo (n = 288)
Kvinder, antal (%)	221 (76,7)	212 (73,6)
Alder, år	54,6 ± 11,8	53,4 ± 12,6
Lungefibrose på HRCT, %	36,8 ± 21,8	35,2 ± 20,7
FVC		
– Gennemsnit værdi i ml	2459 ± 736	2541 ± 816
– % af forventet normalværdi	72,4 ± 16,8	72,7 ± 16,6
DLco - % af forventet normalværdi	52,9 ± 15,1	53,2 ± 15,1
Andel af patienter med diffus kutan SSC, antal (%)	153 (53,1)	146 (50,7)
Anti-topoisomerase 1 antistof-positiv, antal (%)	173 (60,1)	177 (61,5)
Livskvalitet ved SGRQ score	40,7 ± 20,2	39,4 ± 20,9
Medicinsk behandling, antal (%)		
– Mycophenolat	139 (48,3)	140 (48,6)
– Methotrexat	23 (8,0)	15 (5,2)

*Alle værdier er opgjort som gennemsnit ± SD, medmindre andet er specificeret. NA = *not available*.



Overordnet er der ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme for den samlede studiepopulation (ITT). Der er tale om en heterogen gruppe af patienter, hvor nogle patienter har et mildt, mens andre har et svært sygdomsforløb. SENSCIS-studiet inkluderede patienter, uafhængigt om der var dokumenteret sygdomsprogression, eller om patienterne tidligere havde modtaget immunmodulerende behandling. Fagudvalget bemærker, at studiepopulationen dermed afviger væsentligt fra den danske patientpopulation, der er beskrevet i det kliniske spørgsmål, jf. protokollen, da en stor del af patienterne ikke har modtaget immunmodulerende behandling eller opfylder progressionskriterierne, jf. afsnit 3.3. Dermed ville den samlede studiepopulation ikke betragtes som kandidater til antifibrotisk behandling i dansk klinisk praksis. Forskellen i patientpopulationerne ses bl.a. ved, at kun omkring 50 % af patienterne i SENSCIS-studiet har diffus kutan SSC, hvorimod der i dansk klinisk praksis vil være en overvægt af patienter med diffus kutan SSC, som er kandidater til nintedanib, da disse patienter har betydelig fibrosedannelse. Dertil kommer, at ca. halvdelen af patienterne i SENSCIS-studiet er i stabiliserende immunmodulerende behandling med mycophenolat ved studiestart. Der er publiceret en præspecificeret subgruppeanalyse for denne subpopulation [42]. En væsentlig del af subgruppen vil pga. mycophenolat-behandling forventeligt være patienter med et mere stabilt sygdomsforløb. Dermed afviger gruppen væsentligt fra den kliniske population i fraværet af progressionskriteriet, beskrevet i afsnit 3.3, og er ikke egnet til at svare på det kliniske spørgsmål.

Fagudvalget vurderer, at de nævnte forskelle vil betyde, at effekten af nintedanib fra SENSCIS-studiet formentlig er underestimeret i forhold til den forventede effekt hos SSC-ILS-patienter, der vil være kandidater til nintedanib i dansk klinisk praksis. Det skyldes, at den danske patientgruppe, som opfylder progressionskriterierne i afsnit 3.3, har en sygdom drevet af lungefibrose og dermed kan forventes at få størst mulig gavn af en antifibrotisk behandling.

5.1.2 Databehandling og analyse

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

Jf. afsnit 5.1.1 afviger studiepopulationen fra SENSCIS-studiet væsentligt fra populationen defineret i det kliniske spørgsmål. Fagudvalget ønsker alligevel at gennemgå de tilgængelige studiedata, da SENSCIS-studiet er det første kliniske studie, der undersøger effekten af antifibrotisk behandling hos SSC-ILS-patienter.

Det er data på ITT-populationen indsendt af ansøger, der vil blive gennemgået i rapporten her.

For samtlige effektmål har ansøger foretaget en direkte sammenligning af nintedanib og placebo med data fra SENSCIS-studiet. Ansøger har leveret data for ITT-populationen for alle effektmål efter 100 ugers opfølgningstid [44], med undtagelse af effektmålet *Lungefunktion – årlig FVC-faldhastighed og Livskvalitet*, som er opgjort efter 52 ugers opfølgningstid [41]. Gennemsnitlig behandlingstid ved 100 uger var 14,5 og 15,7



måneder i hhv. nintedanib- og placeboarmen og 10,5 og 11,4 måneder i hhv. nintedanib- og placeboarmen ved 52 uger [44].

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.
- Der foreligger data efter 52 ugers (studiets primære endepunkt) og 100 ugers (eksplorativ analyse) opfølgningstid for effektmålet *Lungefunktion – årlig FVC-faldhastighed*, hvor fagudvalget primært vil lægge vægt på 52 ugers data. Studiedesignet gør, at alle *study completers* ikke er fulgt i 100 uger ved 100 ugers *data cut-off*, i og med 100 uger defineres med udgangspunkt i, hvornår den sidst randomiserede deltager har være behandlet og fulgt op i 52 uger. Der er dermed usikkerhed forbundet med dataopgørelsen ved 100 uger sammenlignet med 52 uger, hvilket var det tidspunkt, hvor studiets primære endepunkt blev opgjort.
- Ansøger har indsendt livskvalitetsdata fra SGRQ-spørgeskemaet frem for K-BILD, som var specificeret i protokollen, da der ikke foreligger data på K-BILD fra SENSISCIS-studiet. Fagudvalget accepterer at benytte dette livskvalitetsværktøj, da det er beskrevet i protokollen som et muligt alternativ til K-BILD.

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), indirekthed (studiepopulationen afviger fra populationen i det kliniske spørgsmål) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålene *Dødelighed-median overlevelse* og *Alvorlige uønskede hændelser* indeholder en beslutningsgrænse).

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj 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 SSC-ILS

Effekt mål	Måleenhed (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 1,16 (0,47; 2,84)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Lungefunktion – årlig FVC-faldhastighed (25 ml/år)		40,95 ml/år (2,88; 79,01)	Ingen dokumenteret merværdi	Kan ikke estimeres*	Kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	Gennemsnitlig forværring i SGRQ-spørgeskemaet, fra baseline (4 point)	Kritisk	1,69 point (-0,73; 4,12)	Ingen dokumenteret merværdi	Kan ikke estimeres*	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse (5 %-point)	Vigtig	3 %-point (-4,0; 11,0)	Kan ikke kategoriseres	RR 1,11 (0,86; 1,44)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever behandlingsophør grundet uønskede hændelser (5 %-point)		7 %-point (2,0; 13)**	Kan ikke kategoriseres	RR 1,72 (1,12; 2,64)	Negativ værdi	
	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen		Se nedenfor				

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Kan ikke kategoriseres

Kvalitet af den samlede evidens Meget 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 SSc-ILS er en uhelbredelig, dødelig sygdom, som har en median overlevelse (OS) på omkring 155 måneder (range 9-180) efter diagnosen [19], og hvor behandlingsmålet er at bremse sygdomsprogressionen med henblik på stabilisering og dermed forlænget overlevelse.

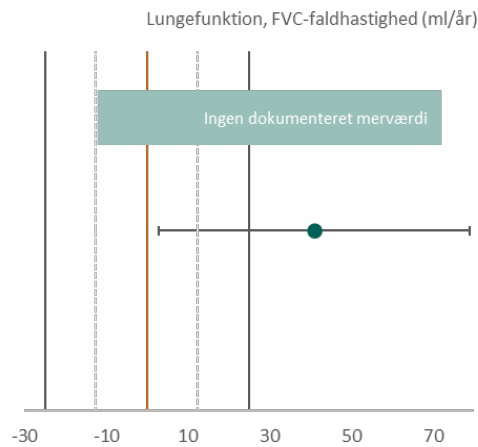
Median overlevelse

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. Tages dog 2 års (100 ugers) dødelighed med i betragtning, fandtes 10 ud af 288 patienter (3,5 %) døde i nintedanib-armen sammenlignet med 9 ud af 288 patienter (3,1 %) i placeboarmen, med en statistisk ikke-signifikant hazard ratio på 1,16 (0,47; 2,84).

Fagudvalget bemærker, at hændelsesraten for dødelighed er, som det kan forventes for studiepopulationen i SENSICIS-studiet. 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 [39]. Der foreligger omfattende dokumentation for, at fald i FVC korrelerer med dødelighed ved SSc-ILS, se bilag 1.

Lungefunktion målt ved årlig FVC-faldhastighed

Patienter, som modtog nintedanib, oplevede et gennemsnitligt fald i FVC på 52,4 ml/år, mens patienter i placeboarmen oplevede et gennemsnitligt fald på 93,3 ml/år efter 52 ugers opfølgning [41]. Således er den absolutte effektforskel 40,95 ml/år, dvs. at patienter, som modtager nintedanib, bibeholder mere lungefunktion end patienter, som ikke modtager nintedanib. Den absolutte forskel er vist i figur 2 nedenfor.



Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for 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 40,95 ml/år (2,88; 79,01) afspejler en klinisk relevant effektforskel, da det ligger over mindste klinisk relevante effektforskel på 25 ml/år. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel, og den øvre grænse for konfidensintervallet indikerer en positiv forskel. Derfor har nintedanib, baseret på den absolutte effektforskel, foreløbigt ingen dokumenteret merværdi jf. Medicinrådets metoder 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.

Fagudvalget noterer sig, at efter 100 ugers opfølgning ligger den absolutte effektforskel på 23,71 ml/år (5,77; 53,18) [44], hvilket er mindre end efter 52 ugers opfølgning. Fagudvalget understreger, at klinisk erfaring med nintedanib fra IPF viser, at effekten af nintedanib bibeholdes over tid. En mulig forklaring på, at effektforskellen falder over tid i SENSIS-studier, kan være, at flere patienter i placeboarmen er blevet behandlet med anden *rescue*-behandling, hvilket kan medføre en mindre effektforskel på det senere opfølgningstidspunkt.

Fagudvalget har inddraget resultater fra mycophenolat-subgruppen for at perspektivere den observerede effekt. Subgruppeanalysen viser, at patienter, der ikke modtager mycophenolat ved baseline, har større effekt af nintedanib (absolut effektforskel på 55,4 ml/år) end patienter, der modtager mycophenolat ved baseline (absolut effektforskel på 26,3 ml/år) [42]. Fagudvalget vurderer, at dette kan skyldes, at den sidstnævnte gruppe er i stabiliserende behandling og ikke har behov for yderligere behandling. Subgruppeanalysen understreger vigtigheden af at vurdere, hvilken type behandling den



enkelte patient vil have størst gavn af, og understøtter, at patienter, som ikke modtager mycophenolat, kan have gavn af behandling med nintedanib i modsætning til patienter i stabiliserende behandling med mycophenolat.

Fagudvalgets samlede konklusion vedr. effektmålet *Dødelighed*

Fagudvalget vurderer, at nintedanib aggregeret har en merværdi, der **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *Dødelighed*. Det skyldes, at studiepopulationen i SENSICIS-studiet afviger væsentligt fra den danske patientpopulation, der er beskrevet i det kliniske spørgsmål, jf. protokollen, da en stor del af patienterne ikke har modtaget immunmodulerende behandling eller opfylder progressionskriterierne (se afsnit 5.1.1).

Fagudvalget har gennemgået data fra SENSICIS-studiet (se tabel 3), da det er det første kliniske studie, der undersøger effekten af antifibrotisk behandling hos SSc-ILS-patienter. Her kan fagudvalget ikke udtale sig sikkert om nintedanibs effekt på samlet overlevelse grundet få hændelser inden for studiets opfølgningstid, hvor der dog på 2-års opfølgning ikke kunne påvises en statistisk effekt. Data for fald i FVC, som, jf. bilag 1, korrelerer med dødelighed ved SSc-ILS, i ITT-populationen efter 52 ugers opfølgning viser, at behandling med nintedanib er forbundet med en klinisk relevant effekt (absolut effektforskel på -40,95 ml/år) sammenlignet med placebo, men at den absolutte effektforskel kategoriseres som ingen dokumenteret merværdi, jf. Medicinrådets metoder. Ved opfølgningstid på 100 uger var punkttestimatet for den absolutte effektforskel (23,71 ml/år) ikke klinisk relevant. Fagudvalget mener dog, at det faktum, at flere patienter i placeboarmen modtager anden *rescue*-behandling i løbet af studiet, kan bidrage til, at effekten af nintedanib undervurderes ved længere opfølgningstid. Derfor mener fagudvalget, at resultaterne ved 52 ugers opfølgningstid indikerer, at nintedanib har bedre effekt end placebo.

Fagudvalget understreger, at behandling med nintedanib samlet set giver et mindre fald i FVC sammenlignet med ingen behandling, hvilket på længere sigt kan betyde, at patientens sygdom progredierer langsommere. I dag findes ingen behandlingstilbud til SSc-ILS-patienter, som progredierer trods standard immunmodulerende behandling.

Studiepopulationen i SENSICIS-studiet består af en heterogen gruppe af SSc-ILS-patienter, hvor kun nogle af patienterne vil være kandidater til antifibrotisk behandling i dansk klinisk praksis. Subgruppeanalysen i studiet understøtter f.eks., at patienter, som ikke modtog mycophenolat, har større effekt af behandling med nintedanib sammenlignet med patienter, som modtog mycophenolat. Endvidere viser en post hoc-analyse fra INBUILD-studiet, hvor nintedanib blev undersøgt hos patienter med interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose (PF-ILS), at effekten af nintedanib gælder for hver enkelt sygdomsgruppe, inkl. dem med autoimmun ILS, som SSc-ILS er en del af. 26 % af patienterne i INBUILD-studiet havde autoimmun ILS og 5,9 % af patienterne havde SSc-ILS. Den absolutte effektforskel for fald i FVC var hhv. 104 ml/år (21,1; 186,9) og 122,8 ml /år (-57,2; 302,8) i de to grupper [45]. Ifølge fagudvalget er patienternes baselinekarakteristika i INBUILD-studiet på mange måder mere betegnende end SENSICIS-studiet for den danske patientpopulation med SSc-ILS, som er kandidater til nintedanib. Patienterne i INBUILD-studiet karakteriseres af progressiv lungefibrose på trods af standardbehandling. Det er derfor fagudvalgets forventning på baggrund af

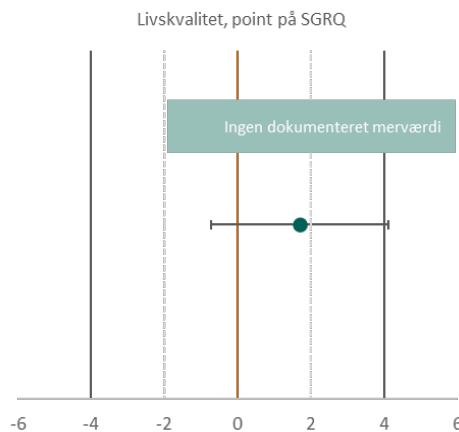


dokumentationen i INBUILD-studiet, at SSc-ILS patienter, som opfylder progressionskriterierne i afsnit 3.3, ville have større gavn af behandling med nintedanib, end der ses i SENSCIS-studiet.

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 SSc-ILS [46–50]. 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. Ansøger har indsendt livskvalitetsdata fra SGRQ-spørgeskemaet frem for K-BILD, da der ikke foreligger data på K-BILD fra SENSCIS-studiet.

Patienter, som modtog nintedanib, oplevede en forbedring i overordnet livskvalitet på 0,81 point på SGRQ-spørgeskemaet hen over de 52 ugers opfølgningstid. Patienter, som modtog placebo, oplevede derimod et fald på 0,88 point. Dermed er den absolutte effektforskel på 1,69 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, målt med SGRQ-værktøjet. 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 1,69 point (-0,73; 4,12) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da det ligger under mindste klinisk relevante effektforskel på 4 point. 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 jf. Medicinrådets metoder 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 > 4 points ændring). Derfor har nintedanib, baseret på den relative effektforskel, foreløbigt en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. *Livskvalitet*.

Fagudvalget vurderer, at nintedanib aggregeret har en merværdi, der **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet *Livskvalitet*, da patientpopulationen i SENCIS-studiet afviger væsentligt fra populationen i det kliniske spørgsmål.

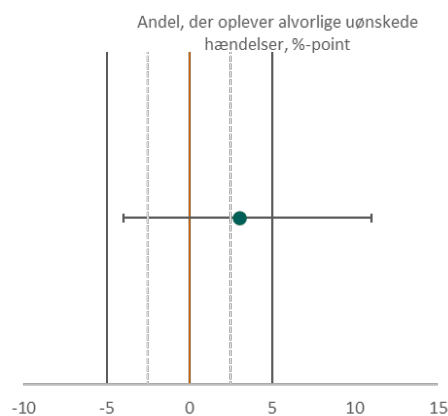
Data på ITT-populationen i SENCIS-studiet viser, at den absolutte effektforskel er mindre end MKRF. Data tyder på, at 52 ugers behandling med nintedanib hverken er forbundet med en klinisk relevant forbedring eller forværring af patienternes livskvalitet.

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, som oplever minimum én alvorlig uønsket hændelse, behandlingsophør grundet uønskede hændelser og en kvalitativ gennemgang af nintedanibs bivirkningsprofil.

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

Efter 100 ugers opfølgning oplevede 88 ud af 288 patienter (30,6 %), som modtog nintedanib, mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE), hvilket var tilfældet for 79 ud af 288 patienter (27,4 %), som modtog placebo. Den absolutte effektforskel er beregnet til 3 %-point. Den absolutte forskel er vist i figur 4 nedenfor.



Figur 4. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for alvorlige bivirkninger. 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 3 %-point (-4,0; 11,0) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da det ligger under mindste klinisk relevante effektforskel på 5 %-point. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger dog tættere på 0 (ingen

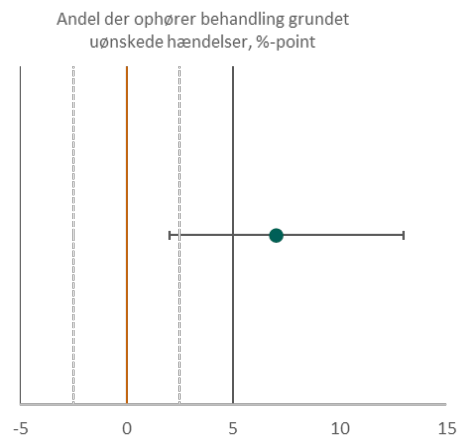


effektforskel) end på en negativ klinisk relevant forskel, og samtidig rummer konfidensintervallet muligheden for, at nintedanib har en klinisk negativ eller ingen værdi. Derfor kan den foreløbige værdi af nintedanib, baseret på den absolutte effektforskel vedr. delmålet *Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser*, ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som er opgjort som en relativ risiko på 1,11 (0,86; 1,44) (fremgår af tabel 3), har nintedanib foreløbigt en værdi, der ikke kan kategoriseres vedr. delmålet *Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser*.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Efter 100 ugers opfølgning ophørte 50 ud af 288 patienter (17,4 %) behandlingen grundet uønskede hændelser i nintedanib-armen, hvilket var tilfældet for 29 ud af 288 patienter (10,1 %) i placeboarmen. 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 behandlingsophør 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 en negativ klinisk relevant effektforskel 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 1,72 (1,12; 2,64) (fremgår af tabel 3), har nintedanib foreløbigt en negativ værdi vedr. delmålet *Andel patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser*.



Gennemgang af bivirkningsprofil

Gennemgangen af nintedanibs bivirkningsprofil tager udgangspunkt i EMAs produktresumé [24] og EPAR for SSc-ILS [44]. 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. Fagudvalget fremhæver, at patienter med systemisk sklerodermi døjer med gastrointestinale symptomer pga. af deres underliggende sygdom, som kan indvirke på både ophør, dosisreduktion og behandlingspauser. Nogle af bivirkningerne bliver 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 0,3 % i SENCIS-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 SENCIS-studiet var i henhold med nintedanibs kendte bivirkningsprofil (se tabel 5-7 i bilag 1) [44].

Behandling med nintedanib i SENCIS-studiet var forbundet med markant flere dosisreduktioner (40,6 vs. 4,5 % i placeboarmen) og behandlingspauser (37,8 vs. 11,5 % i placeboarmen) sammenlignet med placebo. 34 % af patienterne i nintedanib-armen havde en permanent dosisreduktion sammenlignet med 3,5 % af patienterne i placeboarmen. En subgruppeanalyse på baggrund af dosisreduktion i SENCIS-studiet har dog vist, at en reduceret dosis af nintedanib ikke er forbundet med en lavere effekt på FVC-faldhastighed [51].

Fagudvalgets samlede konklusion vedr. effektmålet *Bivirkninger*

Baseret på ovenstående gennemgang af effektmålets tre deeffekt mål vurderer fagudvalget, at nintedanib aggregeret har en merværdi, der **ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet bivirkninger sammenlignet med placebo, da patientpopulationen i SENCIS-studiet afviger væsentligt fra populationen i det kliniske spørgsmål.

Fagudvalget understreger, at bivirkningerne rapporteret i SENCIS-studiet er i henhold med nintedanibs kendte bivirkningsprofil. Behandling med nintedanib er forbundet med flere alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør end placebo, hvilket er forventeligt i en sammenligning af en aktiv behandling – med betydelige og kendte



bivirkninger – med ingen behandling. I den forbindelse fremhæver fagudvalget, at frekvensen er sammenlignelig med den, som er rapporteret i INPULSIS-studierne for IPF-patienter [52]. Nintedanib giver mange bivirkninger i mave-tarm-kanalen, hvilket resulterer i flere dosisreduktioner og øget behov for supplerende behandling i form af lægemidler mod diarré og kvalme/opkastning. Bivirkningerne, der opstår ved behandling med nintedanib hos patienter med SSc-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.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at nintedanib til patienter med systemisk sklerodermi-associeret interstitiel lungesygdom giver en merværdi, der **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med placebo, da studiepopulationen i SENSICIS-studiet afviger væsentligt fra populationen i det kliniske spørgsmål, fordi en stor del af patienterne ikke har modtaget immunmodulerende behandling eller opfylder progressionskriterierne.

Den direkte sammenligning af nintedanib mod placebo i SENSICIS-studiet kan ikke dokumentere, at behandling med nintedanib er forbundet med en klinisk relevant effekt for ITT-populationen ift. fald i FVC eller livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at studiet indikerer, at nintedanib reducerer faldet i FVC, men effekten ikke er klinisk relevant. Behandling med nintedanib er forbundet med flere bivirkninger, hvilket fagudvalget vurderer er forventeligt, da nintedanib sammenlignes med placebo. Bivirkningerne er dog velkendte for nintedanib og som rutinemæssigt behandles i klinisk praksis med dosis ændring eller medicinskift, omend de er generende for patienterne. Hvad angår livskvalitet, finder fagudvalget det relevant, at nintedanib ikke påvirker livskvaliteten negativt.

Fagudvalget fremhæver, at SENSICIS-studiet er det første kliniske studie, der undersøger effekten af antifibrotisk behandling hos SSc-ILS-patienter. Den beskedne effekt i SENSICIS-studiet kan være forårsaget af studiets inklusionskriterier. Der var ikke krav om, at patienterne opfyldte kriterierne defineret i afsnit 3.3, og som i dansk klinisk praksis skal være opfyldt, for at SSc-ILS-patienter kan komme i betragtning til antifibrotisk behandling. Det er fagudvalget kliniske vurdering, at effekten af nintedanib sandsynligvis ville være klinisk relevant for de danske SSc-ILS-patienter, som opfylder kriterierne i afsnit 3.3. Disse patienter har en særlig dårlig prognose, og der findes i dag ikke nogen god behandlingsmulighed. Fagudvalget mener desuden, at behandling ved progression understøttes af resultaterne fra INBUILD-studiet, som undersøgte effekten af nintedanib hos PF-ILS-patienter (SSc-ILS udgør en subtype af PF-ILS), og hvor patienterne skulle leve op til de progressionskriterier, som benyttes i dansk klinisk praksis. I INBUILD-studiet blev der påvist en markant effekt på fald i FVC [53], som ifølge en post hoc-analyse gjaldt for alle subgrupper, inkl. dem med autoimmun ILS og SSc-ILS (absolut effektforskelle for fald i FVC på hhv. 104 ml/år (21,1; 186,9) og 122,8 ml/år (-57,2; 302,8) [45].



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 SENSICIS-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.

Relation til Medicinrådets vurdering af nintedanib til patienter med PF-ILS

Fagudvalget gør opmærksom på, at der også udarbejdes en vurdering vedr. nintedanibs effekt hos patienter med PF-ILS. Som beskrevet ovenfor udgør SSc-ILS en subtype af PF-ILS. Grundet forskelle i inklusionskriterier i de respektive studier for patienter med SSc-ILS (SENSICIS-studiet) og patienter med PF-ILS (INBUILD-studiet) understreger fagudvalget, at patienternes baselinekarakteristika i INBUILD-studiet på mange måder er mere betegnende for den danske patientpopulation med SSc-ILS, som er kandidater til nintedanib. Fagudvalgets vurdering i denne vurderingsrapport skal derfor sættes i relation til fagudvalgets vurdering af nintedanib til PF-ILS.

Opstarts- og stopkriterier

Fagudvalget foreslår, at nintedanib kan tilbydes til patienter, som opfylder én af nedenstående progressionskriterier inden for de sidste 24 måneder. Derudover skal patienterne have progression af lungefibrose på førstelinjebehandling med mycophenolat eller udvikling af uacceptable bivirkninger ved behandling med mycophenolat.

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.

I udvalgte tilfælde ved primært fibrotiske forandringer på HRCT kan opstart uden forudgående mycophenolat besluttes efter vurdering på MDT-konference.

Fagudvalget foreslår, at behandling bør stoppes:

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



11. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinjer - Idiopatisk Pulmonal Fibrose (IPF). 2018; Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/57-idiopatisk-pulmonal-fibrose-ipf.html>
12. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Longo DL, red. N Engl J Med [internet]. 2018;378(19):1811–23. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1705751>
13. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. Drazen JM, red. N Engl J Med [internet]. 2020;383(10):958–68. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2005230>
14. Frantz C, Avouac J, Distler O, Amrouche F, Godard D, Kennedy AT, et al. Impaired quality of life in systemic sclerosis and patient perception of the disease: A large international survey. Semin Arthritis Rheum [internet]. 2016;46(1):115–23. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017216000615>
15. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann Rheum Dis [internet]. 2017;76(11):1897–905. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-211448>
16. Ryerson CJ, O'Connor D, Dunne J V., Schooley F, Hague CJ, Murphy D, et al. Predicting Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Using Risk Prediction Models Derived From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest [internet]. 2015;148(5):1268–75. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215502389>
17. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis [internet]. 2010;69(10):1809–15. Tilgængelig fra: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2009.114264>
18. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. Arthritis Res Ther [internet]. 2019;21(1):86. Tilgængelig fra: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1867-1>
19. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. Arthritis Rheumatol [internet]. 2017;69(8):1670–8. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.40130>
20. Man A, Davidyock T, Ferguson LT, leong M, Zhang Y, Simms RW. Changes in forced vital capacity over time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modelling. Rheumatology [internet]. 2015;54(8):1464–71. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kev016>
21. Hoffmann-Vold A-M, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. Ann Rheum Dis [internet]. 2020;annrheumdis-2020-217455. Tilgængelig fra:



<https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2020-217455>

22. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* [internet]. 2014;108(5):793–9. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611113003673>
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. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2008;177(11):1248–54. Tilgængelig fra: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200706-877OC>
26. Moore OA, Proudman SM, Goh N, Corte TJ, Rouse H, Hennessy O, et al. Quantifying change in pulmonary function as a prognostic marker in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* [internet]. 2015;33(4 Suppl 91):S111-6. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243401>
27. Ryerson CJ, O'Connor D, Dunne J V., Schooley F, Hague CJ, Murphy D, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease using risk prediction models derived from idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015;148(5).
28. Sánchez-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL, Fonollosa Plá V, Ríos-Fernández R, Tolosa-Vilella C, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. *Rheumatol Int* [internet]. 2018;38(3):363–74. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-017-3916-x>
29. 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>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *N Engl J Med* [internet]. 2006;354(25):2655–66. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa055120>
 34. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* [internet]. 2016;4(9):708–19. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260016301527>
 35. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum* [internet]. 2017;46(5):625–31. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017216303444>
 36. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* [internet]. 2020;8(10):963–74. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020303180>
 37. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* [internet]. 2020;55(5):1902026. Tilgængelig fra: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.02026-2019>
 38. Perelas A, Silver RM, Arrossi A V, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* [internet]. 2020;8(3):304–20. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260019304801>
 39. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende nintedanib til behandling af systemisk sklerose-associeret interstitiel lungesygdom. 2021; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/uexjak4p/medicinraadets_protokol_for_vurdering_vedr_nintedanib_til_ssc_ils-vers-_1-0_adlegacy.pdf
 40. Distler O, Brown KK, Distler JHW, Assassi S, Maher TM, Cottin V, et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). *Clin Exp Rheumatol* [internet]. 2017 [citeret 17. januar 2020];35 Suppl 1(4):75–81. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664834>
 41. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* [internet]. 2019 [citeret 17. januar 2020];380(26):2518–28. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31112379>
 42. Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial



- lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med* [internet]. 2021;9(1):96–106. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020303301>
43. 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>
 44. European Medicines Agency E. Nintedanib-EPAR-SSc-ILS. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 45. 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>
 46. 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>
 47. 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>
 48. 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>
 49. 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>
 50. 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>
 51. 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 Sensicis Trial. (poster SC-CRP- 05376). *Systemic Sclerosis World Congress. J Scleroderma Relat Disord*. 2020;5(1_suppl):1–307.
 52. 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>

53. 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*. 2019;381(18):1718–27.
54. 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>
55. 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>
56. 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>
57. 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>
58. 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>
59. 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>
60. 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>
61. 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>
62. 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>
63. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne J V., Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of Mortality and Progression in Scleroderma-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest* [internet]. 2014;146(2):422–36. Tilgængelig fra:



<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215488324>

64. Guler SA, Winstone TA, Murphy D, Hague C, Soon J, Sulaiman N, et al. Does Systemic Sclerosis–associated Interstitial Lung Disease Burn Out? Specific Phenotypes of Disease Progression. *Ann Am Thorac Soc* [internet]. 2018;15(12):1427–33. Tilgængelig fra: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201806-362OC>



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungeemfysem og lungefibrose

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning 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 <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Heinrich Andreasen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	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 og SSc-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. [54]	≥ 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. [55]	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. [56]	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. [57]	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. [58]	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 på grund af dens korrelation med dødelighed [59]. 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 [59]

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) [60]	157 (3; 311) til fordel for pirfenidon	14 (8,0)	20 (11,5)	0,65 (0,33 ; 1,29)
CAPACITY 006 (pirfenidon) [60]	-6 (-178; 167) til fordel for placebo	18 (10,5)	17 (9,8)	1,07 (0,55 ; 2,08)
ASCEND (pirfenidon) [61]	193 (96; 289) til fordel for pirfenidon	12 (4,3)	21 (7,6)	0,57 (0,28 ; 1,16)
TOMORROW (nintedanib) [62]	131 (27; 235) til fordel for nintedanib	7 (8,1)	9 (10,3)	0,73 (0,27; 1,98)
INPULSIS-1 (nintedanib) [52]	125 (78; 173) til fordel for nintedanib	13 (4,2)	13 (6,4)	0,63 (0,29; 1,36)
INPULSIS-2 (nintedanib) [52]	94 (45; 143) til fordel for nintedanib	22 (6,7)	20 (9,1)	0,74 (0,40; 1,35)

Adskillige analyser har vist, at hos patienter med SSc-ILS korrelerer fald i FVC med lungefibroseprogression og dødelighed [6,17,19,21,25–28]. Et systemisk review, som inkluderede 27 studier, viste, at lav alder, lavere FVC og lavere DLco var associeret med mortalitet, selvom korrelationen med FVC ikke var helt konsistent [63]. En retrospektiv analyse af data fra 156 patienter med SSc-ILS viste, at FVC % af forventet normalværdi ved baseline var associeret med 1-års mortalitet [27]. Ligeledes har en analyse af data fra EUSTAR-databasen vist, at FVC < 80 % forventet ved baseline var en uafhængig risikofaktor for mortalitet med en HR på 1,64 (95 % CI 1,11-2,44) [17]. Et studie fra 2017 har ligeledes understøttet korrelationen mellem FVC og mortalitet, hvor HR for FVC ≥ 10 % af forventet var 1,84 (95 % CI 1,14-2,97) og 2,36 (95 % CI 1,35-4,14) for FVC ≥ 15 % af



forventet [19]. I et retrospektivt canadisk studie med 171 SSc-ILS-patienter blev patienterne kategoriseret i tre prognostiske grupper på baggrund af overlevelse efter diagnose. Patienter med den korteste overlevelse (≤ 4 år, årligt fald i FVC % af forventet var $-4,1$ ($-7,92$; $-0,28$)) havde en højere årlig FVC-faldhastighed end patienter med længere overlevelse (≥ 8 år, årligt fald i FVC % af forventet var $-0,94$ ($-1,46$; $-0,42$)) [64].



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

Tabel 6. 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 7. Oversigt over bivirkninger rapporteret i > 5 % af patienterne i SENSICIS-studiet. Tabel fra nintedanibs EPAR for SSc-ILS.

Adverse events reported for more than 5% of patients over 52 weeks in either treatment group on the PT level in trial 1199.214 - TS

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Total with any AE	276	95.8	283	98.3
Gastrointestinal disorders	164	56.9	254	88.2
Diarrhoea	91	31.6	218	75.7
Nausea	39	13.5	91	31.6
Vomiting	30	10.4	71	24.7
Abdominal pain	21	7.3	33	11.5
Abdominal pain upper	13	4.5	20	6.9
Gastroesophageal reflux disease	22	7.6	12	4.2
Infections and infestations	183	63.5	180	62.5
Nasopharyngitis	49	17.0	36	12.5
Upper respiratory tract infection	35	12.2	33	11.5
Urinary tract infection	23	8.0	24	8.3
Bronchitis	24	8.3	16	5.6
Influenza	15	5.2	12	4.2
Respiratory tract infection	15	5.2	5	1.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	111	38.5	101	35.1
Cough	52	18.1	34	11.8
Dyspnoea	25	8.7	21	7.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	87	30.2	100	34.7
Arthralgia	19	6.6	17	5.9
Back pain	12	4.2	16	5.6
Skin and subcutaneous tissue disorders	94	32.6	96	33.3
Skin ulcer	50	17.4	53	18.4
Investigations	48	16.7	86	29.9
Weight decreased	12	4.2	34	11.8
Alanine aminotransferase increased	3	1.0	21	7.3
Gamma-glutamyltransferase increased	4	1.4	17	5.9
Aspartate aminotransferase increased	1	0.3	15	5.2
General disorders and administration site conditions	72	25.0	77	26.7
Fatigue	20	6.9	31	10.8
Pyrexia	13	4.5	17	5.9
Nervous system disorders	59	20.5	60	20.8
Headache	24	8.3	27	9.4
Dizziness	12	4.2	17	5.9
Metabolism and nutrition disorders	22	7.6	44	15.3
Decreased appetite	12	4.2	27	9.4

Note: SOC's are tabulated only if they include individual PTs reported at a frequency of >5% in either treatment group.
Source data: [c22686034, Table 15.3.1.1.1: 2]



Tabel 8. Oversigt over bivirkninger fra mave-tarm-kanalen i SENSICIS-studiet. Tabel fra nintedanibs EPAR for SSC-ILS.

Gastrointestinal and metabolic adverse events over 52 weeks - TS				
Organ system Safety topic	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Gastrointestinal AEs				
Diarrhoea (PT)	91	31.6	218	75.7
Nausea (PT)	39	13.5	91	31.6
Vomiting (PT)	30	10.4	71	24.7
Abdominal pain ¹ (HLT gastrointestinal and abdominal pains [excl. oral and throat])	32	11.1	53	18.4
Pancreatitis (SMQ acute pancreatitis [narrow])	0	0.0	1	0.3
Gastrointestinal perforation (SMQ gastrointestinal perforation [narrow])	1	0.3	0	0.0
Metabolic AEs				
Decreased appetite (PT)	12	4.2	27	9.4
Decreased weight (PTs weight decreased and abnormal loss of weight)	13	4.5	34	11.8

¹ Includes PTs abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, and oesophageal pain

Tabel 9. Oversigt over hepatobiliære og laboratoriske lever bivirkninger i SENSICIS-studiet. Tabel fra nintedanibs EPAR for SSC-ILS.

Hepatobiliary and liver laboratory adverse events over 52 weeks - TS				
Organ system Safety topic Subcategory Preferred term	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
	Number of patients	288	100.0	288
Hepatobiliary AEs				
Hepatic disorders combined	14	4.9	50	17.4
<i>SMQ drug-related hepatic disorders – comprehensive search (narrow)</i>	14	4.9	49	17.0
<i>SMQ liver-related investigations, signs and symptoms (broad)</i>	9	3.1	40	13.9
<i>SMQ cholestasis and jaundice of hepatic origin (narrow)</i>	1	0.3	1	0.3
<i>SMQ hepatitis, non-infectious (narrow)</i>	0	0.0	1	0.3
Hepatic failure (SMQ hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions [narrow])	3	1.0	11	3.8
Liver disorder	0	0.0	6	2.1
Liver injury	0	0.0	2	0.7
Drug-induced liver injury	1	0.3	1	0.3
Hepatic steatosis	2	0.7	1	0.3
Hepatocellular injury	0	0.0	1	0.3
Liver laboratory AEs				
Hepatic enzymes increased	9	3.1	38	13.2
Alanine aminotransferase increased	3	1.0	21	7.3
Gamma-glutamyl-transferase increased	4	1.4	17	5.9
Aspartate aminotransferase increased	1	0.3	15	5.2
Hepatic enzyme increased	4	1.4	8	2.8
Blood alkaline phosphatase increased	1	0.3	5	1.7
Transaminases increased	1	0.3	3	1.0
Hepatic function abnormal	0	0.0	1	0.3

Source data: [Table 15.3.1.1.1: 5](#)



Bilag 3: Cochrane – risiko for bias

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

Tabel 10. Vurdering af risiko for bias Highland et al., 2021, SENSICIS, NCT02597933

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med en interaktiv responsteknologi. Randomiseringen var stratificeret efter tilstedeværelsen af anti-topoisomerase 1 antistof. 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. 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 SSC-ILS

Tabel 11. 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, 100 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	-	-	HR 1,16 (0,47; 2,84)	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Fald i FVC, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ingen	Ingen	52,4 ml/år	93,3 ml/år	-	40,95 ml/år (2,88; 79,01)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Livskvalitet målt ved SGQR, 52 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ingen	Ingen	0,81 point	-0,88 point	-	1,69 point (-0,73; 4,12)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Alvorlige bivirkninger, 100 uger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	88/288	79/288	RR 1,11 (0,86; 1,44)	3 %-point (-4,0; 11,0)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG



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	
Ophør grundet uønskede hændelser, 100 uger													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ingen	Ingen	50/288	29/288	RR 1,72 (1,12; 2,64)	7 %-point (2,0; 13)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG	

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^d

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

^b Studiepopulationen afviger fra populationen i det kliniske spørgsmål, da en stor del af patienterne i studiet ikke har modtaget immunmodulerende behandling eller opfylder progressionskriterierne, jf. afsnit 3.3.

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

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