

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



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

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

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

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

### Dokumentoplysninger

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

Dokumentnummer	101695
----------------	--------

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



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
2.1	Interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose .....	6
2.2	Nintedanib .....	8
2.3	Nuværende behandling .....	9
<b>3.</b>	<b>Kliniske spørgsmål .....</b>	<b>10</b>
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	10
3.2	Effektmål .....	11
3.2.1	Kritiske effektmål .....	11
3.2.2	Vigtige effektmål .....	14
<b>4.</b>	<b>Litteratursøgning .....</b>	<b>14</b>
<b>5.</b>	<b>Den endelige ansøgning .....</b>	<b>15</b>
<b>6.</b>	<b>Evidensens kvalitet .....</b>	<b>18</b>
<b>7.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>18</b>
<b>8.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning .....</b>	<b>18</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>19</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>23</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>25</b>

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

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



# 1. Begreber og forkortelser

<b>AE:</b>	Uønsket hændelse ( <i>Adverse Event</i> )
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>DL<sub>CO</sub>:</b>	Diffusionskapacitet
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EUnetHTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>FGFR:</b>	Fibroblast vækstfaktorreceptor ( <i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i> )
<b>FINOSE:</b>	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
<b>FVC:</b>	Forceret vitalkapacitet ( <i>Forced Vital Capacity</i> )
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HRCT:</b>	Højopløsnings-CT-skanning
<b>HTA:</b>	Medicinsk teknologivurdering ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ILS:</b>	Interstitiel lungesygdom
<b>IPF:</b>	Idiopatisk pulmonal (lunge) fibrose
<b>IQWiG:</b>	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>K-BILD:</b>	<i>King's Brief Interstitial Lung Disease</i>
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>NICE:</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PDGFR:</b>	Trombocytyderiverede vækstfaktorreceptor ( <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i> )
<b>PF-ILS:</b>	Interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per-protocol</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )



- SAE:** Alvorlig uønsket hændelser (*Serious Adverse Event*)
- SMD:** *Standardized Mean Difference*
- SSc-ILS:** Systemisk sklerose-associeret interstitiel lungesygdom
- UIP:** *Usual Interstitial Pneumonia*
- VEGFR:** Vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor (*Vascular Endothelial Growth Factor*)



## 2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Boehringer Ingelheim, som ønsker, at Medicinrådet vurderer nintedanib til interstitiel lungesygdom (ILS) med progredierende fibrose (PF-ILS). Vi modtog den foreløbige ansøgning den 21. februar 2020.

### 2.1 Interstitiel lungesygdom med progredierende fibrose

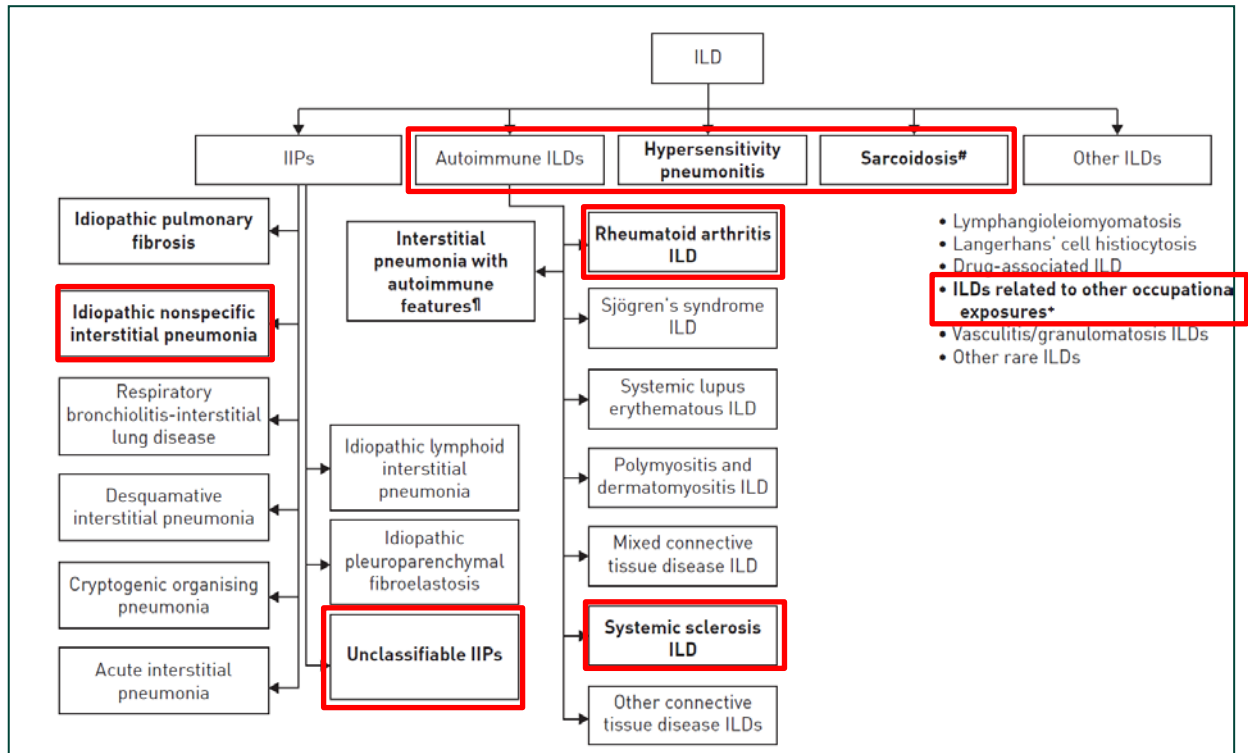
Interstitielle lungesygdomme (ILS) er en heterogen gruppe af lungesygdomme, hvor det mest almindelige symptom er åndenød (dyspnø). Årsagen til ILS er forskellig og kan både skyldes miljøpåvirkning, underliggende autoimmun sygdom eller ukendte årsager. ILS kan udvikles som følge af inflammation med efterfølgende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

Diagnosen af ILS er kompleks og bliver foretaget af et tværfagligt team af læger med ekspertise inden for lungemedicin, thorax-radiologi, reumatologi, kardiologi og patologi [5,6]. Udredning af ILS kræver en del undersøgelser, både for at påvise tilstedeværelsen af ILS og for at klassificere, hvilken undertype ILS patienten har. Disse inkluderer blandt andet grundig anamneseoptag, lungefunktionsundersøgelse, røntgen af thorax, højopløsnings-CT-skanning (HRCT) og i visse tilfælde ekkokardiografi og lungebiopsi. Den indledende udredning ved mistanke om ILS kan finde sted på alle lungemedicinske afdelinger. Ved mistanke om fibrotisk ILS, eller behov for *second opinion* henvises patienter til yderlige udredning ved en af de højtspecialiserede lungemedicinske afdelinger i Danmark (Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital, Herlev-Gentofte Hospital og Rigshospitalet). Behandling med antifibrotisk medicin varetages alene af de tre højt specialiserede ILS-centre [1].

Der findes mange typer af ILS, se oversigt i figur 1, hvoraf en af de mest undersøgte er idiopatisk pulmonal fibrose (IPF). IPF er kendetegnet ved irreversibel udvikling af progredierende lungefibrose med et radiologisk-patologisk mønster kaldet *usual interstitial pneumonia* (UIP), som diagnosticeres ved enten HRCT-skanning eller histologisk på lungevævsbiopsi [7–9]. Sygdommen optræder kun hos voksne, oftest over 50 år, og med en overvægt af mænd og rygere/eksrygere. IPF er forbundet med nedsat lungefunktion, dyspnø med gradvis forværring, forværret livskvalitet og dårlig prognose, hvor den gennemsnitlige overlevelse er på 3-5 år efter diagnose. Nogle patienter med IPF kan være stabile i en årrække, mens andre oplever hurtig progression over få måneder [7–10].



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



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

#### ILS med progredierende lungefibrose (PF-ILS)

Udover IPF kan andre undertyper af ILS også medføre progredierende lungefibrose, selvom de ikke kan kategoriseres som værende IPF, se figur 1. Disse bliver samlet kaldt for PF-ILS. PF-ILS er en heterogen gruppe af sygdomme med varierende grad af lungefibrose og inflammation, som medfører gradvis forværring af respiratoriske symptomer, nedsat lungefunktion og tiltagende fibrose på HRCT-skanning [9,11–13]. De patogenetiske mekanismer, det kliniske sygdomsbillede og patienternes prognose er på mange måder sammenlignelig mellem PF-ILS og IPF [5,13–15]. PF-ILS er dermed ligeledes forbundet med forværret livskvalitet og tidlig død trods behandling [9,11,12]. Omkring 2/3 dele af PF-ILS-patienterne har et UIP-mønster på HRCT-skanning eller histologi, mens øvrige patienter har andre fibrotiske mønstre på HRCT-skanning [16]. På grund af sygdommens progressive karakter oplever PF-ILS-patienter en væsentlig højere symptombyrde sammenlignet med øvrige ILS-patienter [11], som påvirker patienternes livskvalitet og daglige aktivitetsniveau [17–21]. Patienternes prognose er afhængig af omfanget af fibrosen, hvorvidt UIP-mønster er til stede, hvor hurtigt deres lungefunktion falder og frekvensen af akutte eksacerbationer, dvs. akutte kliniske forværringer af patientens respiratoriske symptomer, som kræver behandling med prednisolon og/eller antibiotika eller hospitalsindlæggelse.

Incidensen af ILS, herunder PF-ILS, er svær at vurdere. Der foreligger et nationalt register over ILS i Danmark, men det indeholder overvejende patienter med IPF. En retrospektiv opgørelse fra 2013 fandt en incidens af ILS i Danmark på 4,1 pr. 100.000 [22]. Der er



mistanke om en betydelig underdiagnosticering som følge af, at sygdommene er sjældne og kan være svære at diagnosticere. Incidensen har været stigende gennem det sidste årti [23], hvilket kan skyldes flere faktorer, blandt andet indførelsen af antifibrotisk behandling og udvikling af retningslinjer på området, som har ført til en øget bevidsthed og viden om ILS blandt læger generelt. Samtidig er der sket en stigning i antallet af CT-skanninger, som involverer thorax, som kan rejse mistanke om ILS. Fagudvalget skønner, at ca. 60-80 nye patienter med PF-ILS årligt potentielt kan være kandidater til behandling med nintedanib. Fagudvalget understreger, at dette er et konservativt bud. Fagudvalget bemærker desuden, at en eventuel anbefaling af nintedanib kan føre til flere diagnosticerede patienter, blandt andet pga. den øgede opmærksomhed.

## 2.2 Nintedanib

Nintedanib er en lav-molekylær tyrosinkinasehæmmer med affinitet til en række celleoverfladereceptorer, inkl. trombocytdriverede vækstfaktorreceptor (PDGFR)  $\alpha$  og  $\beta$ , fibroblast vækstfaktorreceptor (FGFR) 1-3 og vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor (VEGFR) 1-3. Ved binding af nintedanib til PDGFR og FGFR blokeres receptorernes intracellulære signalveje, som er med til at stimulere proliferation, migration og differentiering af lungefibroblaster, hvilket bremser videre udvikling af lungefibrosen [24].

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

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

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

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

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

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

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

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

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





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

## 2.3 Nuværende behandling

Dødeligheden af PF-ILS korrelerer i høj grad med reduktionen i lungefunktion (fald i forceret vitalkapacitet (FVC)) som følge af progression af lungefibrosen [9,11,12,14]. Behandlingsmålet er derfor bremsning af sygdomsudvikling med henblik på uforandret status eller reduceret progressionshastighed.

Nintedanib er det første lægemiddel, som er regulatorisk godkendt til indikationen PF-ILS, og som specifikt er rettet mod fibrosedannelsen. Da PF-ILS er en heterogen gruppe af forskellige sygdomme, rettes nuværende behandlingsmuligheder mod den underliggende sygdomsårsag. Der er generelt sparsom evidens for behandling af de enkelte sygdomme med kun få randomiserede kliniske studier (*randomized clinical trial* (RCT)). Evidensen er ofte baseret på retrospektive studier, case-series og klinisk erfaring [9]. Behandlingen kan derfor variere imellem de enkelte ILS-centre, men følger generelt accepterede behandlingsprincipper. Hvis der identificeres en udløsende årsag, forsøges den elimineret. De enkelte sygdomme har varierende grader af inflammation og fibrosedannelse. For at dæmpe den skadelige inflammatoriske proces anvendes oftest immunmodulerende lægemidler som førstelinjebehandling. Disse omfatter blandt andet glukokortikoid, azathioprin, methotrexat, mycophenolat mofetil og cyclophosphamid [9]. Derudover anvendes i visse situationer biologiske lægemidler, fx TNF-hæmmer, rituximab, abatacept eller interleukin-6-hæmmer [25–28]. Ingen af de nævnte lægemidler har PF-ILS som indikation, men har været anvendt uden for indikation (off-label) i Danmark som førstelinjebehandling over en længere årrække. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression, hvilket monitoreres ud fra ændring i patientens symptomer, serielle lungefunktionsmåling, evt. suppleret med gangtest og HRCT-skanning [9].

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

Fagudvalget understreger, at ved progression på førstelinjebehandling med immunmodulerende lægemidler eller udvikling af uacceptable bivirkninger modtager danske PF-ILS-patienter i dag ikke yderligere behandling pga. manglende godkendte behandlingsmuligheder. Her vurderer fagudvalget, at antifibrotisk behandling med nintedanib potentielt kan finde anvendelse. Denne placering i behandlingsalgoritmen er i overensstemmelse med nylige anbefalinger fra en international ILS-ekspertgruppe vedrørende antifibrotisk behandling til PF-ILS-patienter [9,13], jf. afsnit 3. Fagudvalget gør opmærksom på, at EMA-indikationen ikke stiller krav om forudgående behandling.



## 3. Kliniske spørgsmål

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

### *Patientkarakteristika*

En international ILS-ekspertgruppe har for nyligt defineret, at ILS-patienter, der opfylder nedenstående kriterier, kan defineres som havende progredierende lungefibrose og dermed være kandidater til antifibrotisk behandling med nintedanib [13]. Fagudvalget tilslutter sig denne definition og mener, at PF-ILS-patienter, som a) progredierer over 3-6 måneder til trods for førstelinjebehandling med immunmodulerende medicin, og som b) opfylder de følgende kriterier, er kandidater til antifibrotisk behandling med nintedanib:

- Relativt fald i FVC  $\geq 10$  % over 24 måneder på trods af behandling
- Relativt fald i FVC  $\geq 5$  -  $< 10$  % samt  $\geq 15$  % fald i DLco over 24 måneder på trods af behandling
- Relativt fald i FVC  $\geq 5$  -  $< 10$  % + forværret fibrose på HRCT over 24 måneder på trods af behandling
- Relativt fald i FVC  $\geq 5$  -  $< 10$  % samt forværrede symptomer over 24 måneder på trods af behandling
- Forværrede symptomer samt forværret fibrose på HRCT over 24 måneder på trods af behandling.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

Voksne patienter med PF-ILS, der progredierer ved førstelinjebehandling med immunmodulerende lægemidler\*. Patienterne skal opfylde én eller flere af kriterierne oplistet ovenfor.

#### *Intervention*

Nintedanib, 150 mg to gange dagligt.

#### *Komparator*

Placebo

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

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



## 3.2 Effektmål

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

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse	6 måneder
Dødelighed	Kritisk <sup>1</sup>	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Lungefunktion målt ved årlig FVC-faldhastighed	50 mL/år
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig forværring i King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD)-spørgeskemaet, fra baseline	2,7 point
Akut eksacerbationsrate	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever mindst én akut eksacerbation pr. år	20 %-point
			Andel patienter der, oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse ( <i>serious adverse event (SAE)</i> )	5 %-point
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever behandlingsophør grundet uønskede hændelser	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen	

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

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

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

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### Dødelighed

PF-ILS er en uhelbredelig, dødelig sygdom, hvor den gennemsnitlige overlevelse er på 3-5 år [9,11,12,14]. Behandlingsmålet er at bremse sygdomsprogressionen med henblik på stabilisering og dermed forlænget overlevelse. Derfor er dødelighed et kritisk effektmål ved vurderingen af nintedanibs værdi til patienter med PF-ILS.



Behandling med nintedanib er livsforlængende ved IPF og bremser hastigheden for udvikling af lungefibrosen. Hos PF-ILS-patienter kan lægemidlet forventes at have en tilsvarende effekt og kan dermed teoretisk påvirke dødeligheden. Fagudvalget er klar over, at de kliniske studier med nintedanib ikke er designet til at vise en effekt på dødelighed [16,29]. Fagudvalget vurderer trods disse forhold, at et væsentligt mål med behandling af PF-ILS er at nedsætte risikoen for tidlig død.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som median overlevelse og vurderer, at en forbedring på 6 måneder er klinisk relevant. Fagudvalget har ved fastsættelsen af den mindste klinisk relevante forskel taget udgangspunkt i PF-ILS-patienternes prognose [5].

#### *Lungefunktion*

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

Fald i FVC bliver ofte anvendt som et primært effektmål i randomiserede studier vedr. lungefibrose, da det er veldokumenteret, at fald i FVC korrelerer med ILS-sygdomsprogression og dødelighed. I 2015 anerkendte det amerikanske *Food and Drug Administration* (FDA) på baggrund af seks kliniske studier med nintedanib og pirfenidon til behandling af IPF, at fald i FVC er et klinisk relevant effektmål på grund af dens korrelation med dødelighed [30,31]. Paterniti et al. kom frem til samme konklusion efter gennemgang af samme seks studier; jo højere FVC-faldhastigheden er, jo højere er risikoen for at dø<sup>†</sup> [32]. Ligeledes viste INPULSIS-studiet, hvor nintedanib blev undersøgt hos IPF-patienter, at patienter, der havde højere fald i FVC, var i højere risiko for at dø [33]. På grund af kliniske og patofysiologiske ligheder mellem IPF og PF-ILS [5,14,15], forventes fald i FVC ligeledes at korrelere med dødelighed hos PF-ILS-patienter.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskel i årlig FVC faldhastighed, målt som ml/år, og vurderer, at en forskel på 50 ml/år er klinisk relevant. Fagudvalget har ved fastsættelsen af den mindste klinisk relevante forskel taget udgangspunkt i, at FVC falder 15-25 ml/år hos lungeraske [34] og omkring 190 ml/år hos PF-ILS-patienter [16]. Således vurderer fagudvalget, at en forskel på 50 ml/år vil være af klinisk betydning, set i lyset af FVC-faldhastigheden hos PF-ILS-patienter.

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



### *Livskvalitet*

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som påvirkes i væsentlig grad af sygdomsprogressionen ved PF-ILS [17–21], dvs. at patienterne vil opleve et kontinuerligt fald i livskvalitet, efterhånden som deres sygdom skrider frem. Da nintedanibs virkningsmekanisme potentielt bremser sygdomsprogressionen, er der en formodning om, at nintedanib kan bremse faldet i patienternes livskvalitet eller i bedste fald stabilisere patienternes livskvalitet. Fagudvalget betragter derfor livskvalitet som et kritisk effektmål i vurderingen af nintedanibs værdi til patienter med PF-ILS.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort med *King's Brief Interstitial Lung Disease* (K-BILD)-spørgeskemaet, som er et sygdomsspecifikt spørgeskema til patienter med ILS. K-BILD-spørgeskemaet består af 15 elementer inden for 3 domæner; åndenød og aktiviteter, psykiske faktorer og symptomer fra brystkassen. Patienternes livskvalitet kan scores på en skala fra 0-100 i spørgeskemaet, hvor højere score repræsenterer bedre livskvalitet [35,36]. Et dansk studie har defineret, at en forværring på 2,7 point fra baseline er klinisk relevant hos IPF-patienter [37]. Jf. forventningen om, at patienternes livskvalitet vil forværres uden behandling, vurderer fagudvalget, at det er klinisk relevant at undgå yderlige forværring i patienternes livskvalitet. Fagudvalget tilslutter sig dermed den ovenstående definition af MKRF og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 2,7 point i gennemsnitlig forværring i K-BILD-spørgeskemaet fra baseline. Estimatet begrænses af, at det tager udgangspunkt i en population af patienter med IPF. Der findes ikke studier, som vurderer mindste klinisk relevante forskel i K-BILD-score specifikt for patienter med PF-ILS, og fagudvalget vurderer, at resultatet fra det danske studie under disse forhold er ekstrapolerbart.

Hvis der ikke foreligger data fra K-BILD, foretrækker fagudvalget data fra *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). En undersøgelse har vist, at den mindste klinisk relevante forskel i SGRQ er ca. 4 point [38].

### *Akut eksacerbationsrate*

En akut eksacerbation er en akut klinisk forværring af patientens respiratoriske symptomer og livskvalitet og kræver ofte hospitalsindlæggelse. Svære tilfælde af akutte eksacerbationer er potentielt en livstruende tilstand [32]. På grund af alvorligheden af hændelsen betragter fagudvalget akut eksacerbationsrate som et kritisk effektmål.

Jf. den nyeste internationale retningslinje [39] defineres en akut eksacerbation ved ILS som en akut klinisk signifikant respiratorisk forværring, karakteriseret ved ny og udbredt alveoleskade, som opfylder alle følgende kriterier:

- Akut forværring eller udvikling af dyspnø (typisk < 1 måneds varighed)
- Evidens for fibrose på CT-skanning
- Forværring, som ikke er konsekvens af hjertesvigt eller ødem

Akutte eksacerbationer forekommer med en årlig incidens på omkring 5-10 % hos PF-ILS-patienter [40–43].



Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andel patienter, der oplever mindst én akut eksacerbation pr. år, jf. ovenstående definition, og vurderer, at en forskel på 20 %-point er klinisk relevant. Fagudvalget har ved fastsættelsen af den mindste klinisk relevante forskel taget udgangspunkt i den rapporterede effekt på effektmålet ved IPF<sup>‡</sup> [33].

### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### *Bivirkninger*

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

#### Alvorlige bivirkninger

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

#### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

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

#### Gennemgang af bivirkningsprofil

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

## 4. Litteratursøgning

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

<sup>‡</sup> 4,9 % af patienterne i nintedanib-armen oplevede mindst én akut eksacerbation sammenlignet med 7,6 % i placebo-armen.

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



upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

#### *Klinisk spørgsmål 1*

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

- Flaherty KR et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1718-1727 [16].
- Flaherty KR et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respiratory Research.* 2017;4(1):e000212 [44].

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

## 5. Den endelige ansøgning

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

#### **Studier og resultater**

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

#### **Statistiske analyser**

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.



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

#### **Metaanalyser**

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





- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

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

### **Sundhedsøkonomiske analyser**

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

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

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



## 6. Evidensens kvalitet

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

## 7. Andre overvejelser

### *Dosisreduktion*

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

### *Studiepopulationen i INBUILD-studiet*

Jf. det kliniske spørgsmål ønsker fagudvalget data på PF-ILS-patienter, der progredierer på førstelinjebehandling med immunmodulerende lægemidler. Det er uklart, om dette er tilfældet for studiepopulationen i INBUILD-studiet. Ansøger bedes derfor redegøre for sammenligneligheden mellem studiepopulationen i INBUILD-studiet og populationen defineret i det kliniske spørgsmål samt argumentere for betydningen af eventuelle afvigelser.

## 8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet.



## 9. Referencer

1. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinjer - Interstitielle lungesygdomme (ILS). 2020; Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/321-interstitielle-lungesygdomme-ils/file.html>
2. Society ATSER. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2002;165(2):277–304. Tilgængelig fra: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2013;188(6):733–48. Tilgængelig fra: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201308-1483ST>
4. Kolb M, Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* [internet]. 2019;20(1):57. Tilgængelig fra: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-019-1022-1>
5. 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>
6. 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>
7. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinjer - Idiopatisk Pulmonal Fibrose (IPF). 2018; Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/57-idiopatisk-pulmonal-fibrose-ipf.html>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* [internet]. 2018;51(5):1800692. Tilgængelig fra: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00692-2018>
12. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* [internet]. 2019;28(151):180100. Tilgængelig fra: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0100-2018>
13. 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>
14. 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>
  15. 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>
  16. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* [internet]. 2019 [citeret 17. januar 2020];381(18):1718–27. Tilgængelig fra:  
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908681>
  17. De Vries J, Drent M. Quality of Life and Health Status in Sarcoidosis: A Review of the Literature. *Clin Chest Med* [internet]. 2008;29(3):525–32. Tilgængelig fra:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272523108000403>
  18. de Boer S, Kolbe J, Wilsher ML. The relationships among dyspnoea, health-related quality of life and psychological factors in sarcoidosis. *Respirology* [internet]. 2014;19(7):1019–24. Tilgængelig fra:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/resp.12359>
  19. Lubin M, Chen H, Elicker B, Jones KD, Collard HR, Lee JS. A Comparison of Health-Related Quality of Life in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* [internet]. 2014;145(6):1333–8. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215348066>
  20. Swigris JJ, Yorke J, Sprunger DB, Swearingen C, Pincus T, du Bois RM, et al. Assessing dyspnea and its impact on patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Respir Med* [internet]. 2010;104(9):1350–5. Tilgængelig fra:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611110001459>
  21. Natalini JG, Swigris JJ, Morisset J, Elicker BM, Jones KD, Fischer A, et al. Understanding the determinants of health-related quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* [internet]. 2017;127:1–6. Tilgængelig fra:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095461111730104X>
  22. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_da.pdf)
  25. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology* [internet]. 2020;59(12):3906–16. Tilgængelig fra:  
<https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/12/3906/5929293>
  26. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung



- Disease: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med* [internet]. 2020;9(1):277. Tilgængelig fra: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/1/277>
27. Mena-Vázquez N, Godoy-Navarrete FJ, Manrique-Arija S, Aguilar-Hurtado MC, Romero-Barco CM, Ureña-Garnica I, et al. Non-anti-TNF biologic agents are associated with slower worsening of interstitial lung disease secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* [internet]. 2021;40(1):133–42. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-020-05227-9>
  28. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease – improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology* [internet]. 2020; Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keaa577/5956229>
  29. 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>
  30. 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>
  31. 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>
  32. 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>
  33. 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>
  34. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* [internet]. 2012;40(6):1324–43. Tilgængelig fra: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.00080312>
  35. Patel AS, Siegert RJ, Creamer D, Larkin G, Maher TM, Renzoni EA, et al. The development and validation of the King’s Sarcoidosis Questionnaire for the assessment of health status. *Thorax* [internet]. 2013;68(1):57–65. Tilgængelig fra: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2012-201962>
  36. Szentes BL, Kreuter M, Bahmer T, Birring SS, Claussen M, Waelscher J, et al. Quality of life assessment in interstitial lung diseases:a comparison of the disease-specific K-BILD with the generic EQ-5D-5L. *Respir Res* [internet]. 2018;19(1):101. Tilgængelig fra: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0808-x>
  37. Prior TS, Hoyer N, Hilberg O, Shaker SB, Davidsen JR, Bendstrup E. Responsiveness and minimal clinically important difference of SGRQ-I and K-BILD in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* [internet]. 2020;21(1):91. Tilgængelig fra: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01359-3>
  38. Jones PW. St. George’s respiratory questionnaire: MCID. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2005;2(1):75–9.



39. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2016;194(3):265–75. Tilgængelig fra: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201604-0801CI>
40. Arai T, Kagawa T, Sasaki Y, Sugawara R, Sugimoto C, Tachibana K, et al. Heterogeneity of incidence and outcome of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology* [internet]. 2016;21(8):1431–7. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1111/resp.12862>
41. Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Clinical Predictors and Histologic Appearance of Acute Exacerbations in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* [internet]. 2008;134(6):1265–70. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369209600283>
42. Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, Sumikawa H, Colby T V, Kono M, et al. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open* [internet]. 2013;3(9):e003132. Tilgængelig fra: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2013-003132>
43. Toyoda Y, Hanibuchi M, Kishi J, Kawano H, Morizumi S, Sato S, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *J Med Investig* [internet]. 2016;63(3.4):294–9. Tilgængelig fra: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jmi/63/3.4/63\\_294/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jmi/63/3.4/63_294/_article)
44. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, Clerisme-Beaty E, Collard HR, Cottin V, et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res* [internet]. 2017;4(1):e000212. Tilgængelig fra: <https://bmjopenrespres.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjresp-2017-000212>



# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungeemfysem og lungefibrose

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



### Sammensætning af fagudvalg

Heinrich Andreasen  
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

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

### Medicinrådets sekretariat

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





# 11. Versionslog

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