



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020050369

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Datum 15 december 2020
Betreft Uitbreiding nadere voorwaarden nintedanib (Ofev®)

Onze referentie
2020050369

Geachte mevrouw Van Ark,

In uw brief van 13 oktober 2020 (CIBG-20-1022) verzoekt u Zorginstituut Nederland om te adviseren over uitbreiding van de nadere voorwaarde van nintedanib (Ofev®) met de behandeling van volwassenen met progressief fibroserende interstitiële longziekten (PF-ILD) anders dan idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in bijgevoegd farmacotherapeutisch rapport en de budgetimpactanalyse die als bijlagen zijn toegevoegd.

Huidige situatie

Nintedanib (Ofev®) is sinds 2015 geregistreerd voor de behandeling van IPF en sinds 2020 voor systemisch sclerotisch gerelateerde (Ssc)-ILD en PF-ILD. De progressieve vorm van Ssc-ILD valt ook onder PF-ILD. Voor de niet-progressieve vorm van Ssc-ILD wordt geen vergoeding aangevraagd door de fabrikant. Ofev® wordt op dit moment alleen vergoed vanuit de basisverzekering voor de behandeling van IPF. De bijlage 2 voorwaarde luidt: *"uitsluitend voor de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen"*.

Conclusie therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat de behandeling van volwassenen met progressief fibroserende interstitiële longziekten (PF-ILD, inclusief de progressieve vorm van Ssc-ILD), anders dan idiopathische pulmonale fibrose (IPF) met nintedanib een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

Conclusie budgetimpactanalyse

Rekening houdend met het aantal patiënten, de verwachte marktpenetratie en het percentage stoppers zal uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden van het GVS van nintedanib (Ofev®) bij behandeling van progressieve fibroserende interstitiële longziekten gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €4,9 miljoen tot €6,4 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over de prevalentie, de marktpenetratie en het percentage stoppers.

Advies

Nintedanib (Ofev®) is reeds opgenomen op lijst 1A in cluster 0L04AXBO met nadere voorwaarden waardoor vergoeding beperkt is tot IPF. Op basis van

bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om de bijlage 2 voorwaarde van nintedanib te wijzigen door patiënten met PF-ILD toe te voegen zoals hieronder geformuleerd. Deze wijziging van de nadere voorwaarden gaat gepaard met meerkosten. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de inzet van nintedanib (Ofev®) zal gebeuren in een multidisciplinair overleg (MDO) op basis van de inclusiecriteria van de INBUILD-studie.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Datum
15 december 2020

Onze referentie
2020050369

Nieuwe voorwaarde nintedanib (Ofev®)

Uitsluitend voor de behandeling van progressief fibroserende interstitiële longziekten (PF-ILD, inclusief de progressieve vorm van Ssc-ILD) en idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijna
Voorzitter Raad van Bestuur



Farmacotherapeutisch rapport nintedanib
(Ofev®) bij de behandeling van volwassenen
met progressief fibroserende interstitiële
longziekten (PF-ILD), anders dan
idiopathische pulmonale fibrose (IPF)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 11 November 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020010509
Volgnummer	2020037657
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

- 1.1 Aanleiding 9
- 1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

- 2.1 Vraagstelling 13
- 2.2 Zoekstrategie 14
- 2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

- 3.1 Resultaten literatuursearch 17
- 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17
- 3.3 Gunstige effecten interventie 19
- 3.4 Ongunstige effecten 21
- 3.5 Ervaring 23
- 3.6 Toepasbaarheid 24
- 3.7 Gebruiksgemak 24

4 Eindbeoordeling 25

- 4.1 Bespreking relevante aspecten 25
- 4.2 Eindconclusie 25

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 27

- 5.1 Oud advies 27
- 5.2 Nieuw advies 27

Bijlage 1: Zoekstrategie 29

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 31

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 33

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 35

Bijlage 5: Baseline tabel 37

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 39

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 41

Literatuur 43

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ALAT	Alanine aminotransferase
ASAT	Aspartaat aminotransferase
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CSF1R	Koloniestimulerende factor 1-receptor
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FGFR	Fibroblastgroefactorreceptor
FU	Follow up
FVC	Forced vital capacity (geforceerde expiratoire vitale capaciteit)
GGT	Gamma glutamyl transpeptidase
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HP	Hypersensitiviteitspneumonitis
HR	Hazard ratio
HRCT	Hoge resolutie computer tomografie
IIP	Idiopathische interstiële pneumonie
ILDs	Interstiële longziekten
iNSIP	Idiopathische niet-specifieke interstiële pneumonie
IPAF	Interstiële pneumonie met auto-immuun kenmerken
IPF	Idiopathisch pulmonale fibrose
K-BILD	King's Brief Interstitial Lung Disease
L-PF	living with pulmonary fibrosis vragenlijst
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NVALT-SIL	Sectie interstiële longziekten van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
PF-ILD	Progressief fibroserende interstiële longziekten
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor (van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptoren)
QoL	Quality of life (kwaliteit van leven)
RA	Reumatoïde artritis
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SSc-ILD	Systemische sclerose gerelateerd interstiële longziekten
VEGFR	Vasculaire endotheliale groeifactorreceptoren
WAR	Wetenschappelijke adviesraad

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van nintedanib (Ofev®) bij de behandeling van volwassenen met progressief fibroserende interstiële longziekten (PF-ILD), anders dan idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Nintedanib is daarbij vergeleken met placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

PF-ILD betreffen ernstige aandoeningen met een hoge onvervulde behandelbehoefte. De resultaten van één gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek (RCT) laten zien dat nintedanib een statistisch significant en mogelijk klinisch relevant effect heeft op de gecorrigeerde, gemiddelde, absolute verandering ten opzichte van baseline tot week 52 van de voorspelde geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC%) , namelijk een vermindering in achteruitgang van 3,24% ten opzichte van placebo. Na één jaar was de FVC in de nintedanibgroep 80,8 ml verminderd en in de placebogroep 187,8 ml, wat een relatieve reductie in afname van de FVC van 57% geeft. Het effect van nintedanib op de kans op sterfte is (nog) niet aangetoond. Dit zou kunnen worden verklaard door een relatief korte follow-up van de RCT. Deze aanname wordt ondersteund door een aanvullende analyse na de tweede databaselock die wijst op een statistisch significante vermindering van de kans tot een eerste acute exacerbatie óf overlijden door nintedanib vergeleken met placebo. Er zijn nog geen resultaten die een verbetering van de kwaliteit van leven door nintedanib aantonen, maar er zijn aanwijzingen die wijzen op een mogelijk effect van nintedanib op de vermindering van de symptomen dyspneu en hoesten. De ongunstige effecten zijn voornamelijk niet ernstig van aard en de meest voorkomende ongunstige effecten zijn gastro-intestinale bijwerkingen zoals diarree en misselijkheid en stijging van leverenzymen.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat de behandeling van volwassenen met progressief fibroserende interstiële longziekten (PF-ILD), anders dan idiopathische pulmonale fibrose (IPF) met nintedanib een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 oktober 2020.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van nintedanib bij de behandeling van volwassenen met progressief fibroserende interstiële longziekten (PF-ILD), anders dan idiopathische pulmonale fibrose (IPF) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p>Stofnaam: Nintedanib (Ofev®), zachte capsules à 100 en 150 mg nintedanib (als esilaat) ^[1]</p>
<p>Geregistreerde indicatie: Ofev® (nintedanib) is geïndiceerd bij de behandeling van volwassenen met PF-ILD, anders dan IPF ^[1].</p>
<p>Claim van de fabrikant: Behandeling met nintedanib heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij behandeling van volwassenen met PF-ILD. De behandeling resulteert in een klinische relevante reductie in de mate van longfunctie achteruitgang en vermindert het risico op acute exacerbaties of vroegtijdig overlijden ^[1].</p>
<p>Doseringsadvies: De aanbevolen dosering is tweemaal daags 150 mg nintedanib, met een tijdsinterval van ongeveer 12 uur. Het gebruik van de dosering van 100 mg tweemaal daags wordt uitsluitend aanbevolen bij patiënten die de dosering van 150 mg tweemaal daags niet verdragen. De aanbevolen maximale dagdosering van 300 mg mag niet worden overschreden ^[1].</p>
<p>Samenstelling: Zachte gelatine capsules in twee sterkten, met 100 of 150 mg nintedanib (als esilaat), 30 of 60 capsules per verpakking ^[1].</p>
<p>Werkingsmechanisme: Nintedanib is een klein-moleculaire tyrosinekinaseremmer die de activiteit blokkeert van receptoren, waaronder die van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptoren (PDGFR) α en β, de fibroblastgroeifactorreceptoren (FGFR) 1-3 en de vasculaire endotheliale groeifactorreceptoren (VEGFR) 1-3. Bovendien blokkeert nintedanib de kinases Lck (lymfocyt-specifieke tyrosineproteïnekinase), Lyn (tyrosineproteïnekinase lyn), Src (proto-oncogene tyrosineproteïnekinase src) en CSF1R (koloniestimulerende factor 1-receptor). Activatie van deze receptoren is belangrijk voor de proliferatie, migratie en differentiatie van longfibroblasten en myofibroblasten. Deze cellen spelen een sleutelrol in de pathologie van progressief fibroserende interstiële longziekten. De potentiële invloed van de VEGFR remming door nintedanib en de anti angiogene activiteit van nintedanib op de PF-ILD pathologie zijn nog niet volledig opgehelderd ^[1].</p>
<p>Bijzonderheden: Nintedanib (Ofev®) is sinds 2015 geregistreerd voor de behandeling van IPF en sinds 2020 voor systemisch sclerotisch gerelateerde (Ssc)-ILD en PF-ILD ^[1]. De progressieve vorm van Ssc-ILD valt ook onder PF-ILD. Voor de niet-progressieve vorm van SSc-ILD wordt geen vergoeding aangevraagd door de fabrikant. Ofev® wordt op dit moment alleen vergoed vanuit de basisverzekering voor de behandeling van IPF. Onder de naam Vargatef® is nintedanib tevens geregistreerd bij lokaal gevorderd, gemetastaseerd of lokaal recidiverend niet-kleincellig longcarcinoom met adenocarcinoomtumohistologie, in combinatie met docetaxel, na eerstelijns-chemotherapie ^[2]. Ook dit wordt vergoed vanuit de basisverzekering. Nintedanib (Ofev®) had voor de behandeling van IPF de status van weesgeneesmiddel. Deze status is ingetrokken na registratie voor PF-ILD, aangezien dit geen weesindicatie is ^[3]. De Amerikaanse Food Drug Administration (FDA) heeft nintedanib op 10 oktober 2019 een break-through status verleend voor de behandeling van non-IPF PF-ILD ^[4].</p>

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Interstitiële longziekten (ILDs) is een verzamelnaam voor een groep van meer dan 100 zeldzame longaandoeningen waarbij het interstitium van de long – de ruimte tussen de longblaasjes en de bloedvaten – is aangetast. ILDs omvatten longaandoeningen met zowel bekende als onbekende oorzaken. Bekende oorzaken zijn bijvoorbeeld herhaaldelijke blootstelling aan antigenen of inhalatie van stoffen zoals asbest. Een deel van deze longaandoeningen kan zich ontwikkelen tot een progressief fibroserend fenotype (PF-ILD) ^[5, 6]. Progressie wordt vastgesteld op basis van achteruitgang van de longfunctie, toename van respiratoire symptomen en zichtbaarheid van fibrose op hoge resolutie computer tomografie (HRCT)-scans ^[7]. De meest voorkomende PF-ILD is idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Andere ILDs waarvan de kans het grootst is dat zij zich kunnen ontwikkelen tot PF-ILD zijn:

- Idiopathische niet-specifieke interstitiële pneumonie (iNSIP);
- Niet-classificeerbare idiopathische interstitiële pneumonie (IIP);
- Interstitiële pneumonie met auto-immuun kenmerken (IPAF);
- Auto-immuun ILDs, waaronder:
 - Reumatoïde artritis gerelateerde (RA)-ILD;
 - Systemische sclerose gerelateerde (SSc)-ILD;
- Sarcoïdose;
- Hypersensitiviteitspneumonitis (HP);
- ILD gerelateerd aan blootstelling aan bepaalde stoffen zoals asbest of silica ^[5].

Deze vormen van PF-ILD worden ook wel non-IPF PF-ILD genoemd.

De pathofysiologie van PF-ILD is nog niet geheel opgehelderd. De huidige hypothese is dat epitheliale of vasculaire schade zorgt voor een verstoord herstelproces. Fibroblasten en myofibroblasten spelen een belangrijke rol in dit proces en zorgen voor een verhoogde depositie van extracellulaire matrix. Samen met een verminderde afbraak van de extracellulaire matrix zorgt dit voor fibrose. Door deze fibrosering nemen longvolume en diffusiecapaciteit af en ontstaat er een zuurstoftekort. Uiteindelijk leidt dit tot respiratoir falen ^[6].

1.2.2 Symptomen en ernst

Omdat PF-ILD verschillende ILDs omvat, kunnen de symptomen onderling verschillen. De meeste PF-ILD patiënten ondervinden symptomen als hoesten en kortademigheid ^[5, 6]. Deze symptomen worden erger gedurende het verloop van de ziekte door progressie van de fibrosering en afname van de longfunctie. Dit gaat gepaard met een afname van de kwaliteit van leven. Ook moeheid komt bij ongeveer de helft van alle patiënten voor ^[7].

Het beloop van PF-ILD is lastig te voorspellen en wordt gekenmerkt door toename van respiratoire symptomen, achteruitgang van de kwaliteit van leven en een verhoogde mortaliteit ^[5]. De ernst van de aandoening wordt bepaald op grond van de resterende longfunctie en radiologische afwijkingen. Een lage en snel afnemende longfunctie wordt geassocieerd met een hoge mortaliteit. Het beloop kan worden gecompliceerd door z.g. 'acute exacerbaties', gekenmerkt door sterke achteruitgang van de longfunctie in enkele weken. Veel voorkomende comorbiditeiten zijn longontsteking, acute en chronische infecties, gastro-oesofageale reflux, longkanker, cardiovasculaire aandoeningen, longembolieën, obstructieve slaapapneu, depressie en pulmonale hypertensie ^[8]. Deze comorbiditeiten kunnen het ziekteproces ook negatief beïnvloeden.

Op grond van de beschikbare longitudinale studies kan geen harde uitspraak worden gedaan over de mediane overleving van patiënten met PF-ILD, ook omdat dit

verschilt tussen de verschillende ILDs. Door Nederlandse ILD-experts wordt er geschat dat het jaarlijks sterftecijfer voor sommige non-IPF PF-ILD vergelijkbaar kan zijn met dat van IPF gezien de overeenkomsten in pathofysiologie en prognose, namelijk een gemiddelde overleving na diagnose van 3-5 jaar. De hoogste mortaliteit bij ILDs wordt gezien bij IPF, IIPs en auto-immuun ILDs. De mortaliteit van sarcoïdose en HP ligt waarschijnlijk lager ^[9]. Deze gegevens zijn echter gebaseerd op data van ILDs die niet per se progressief fibroserend zijn, dus de prognose kan anders zijn bij PF-ILDs. De experts hebben hun inzichten gedeeld in een expert-opiniedocument op aanvraag van de registratiehouder ^[10].

1.2.3 Prevalentie en incidentie

De incidentie en prevalentie van non-IPF PF-ILD in Nederland zijn niet bekend. Op basis van een onderzoek naar de prevalentie van PF-ILD in België, Frankrijk en Griekenland, wordt de prevalentie voor Nederland geschat op 0.48 per 10.000 personen ^[11]. Het aantal non-IPF PF-ILD patiënten wordt dus geschat op 668. Deze benadering voor het schatten van het aantal PF-ILD patiënten in Nederland is onderschreven door Nederlandse experts. Er zijn geen incidentiecijfers bekend.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Op dit moment is er geen geregistreerde behandeling beschikbaar voor patiënten met non-IPF PF-ILD en bestaan er geen richtlijnen ten aanzien van de behandeling van non-IPF PF-ILD. Op verzoek van de registratiehouder heeft de Sectie interstiële longziekten van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT-SIL) een visie-document opgesteld over de behandeling van longfibrose met fibroseremmers. In dit document staat dat officiële richtlijnen met betrekking tot de behandeling van non-IPF PF-ILD ontbreken en dat ondersteunende behandelingen bestaan uit gebruik van andere immunosuppressiva (bijvoorbeeld azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, rituximab, cyclofosfamide, mycofenolaat mofetil of orale corticosteroïden), continue zuurstof toediening en uiteindelijk longtransplantatie. In de praktijk komen maar weinig patiënten daadwerkelijk in aanmerking voor longtransplantatie. Deze behandelingen worden beschouwd als 'best ondersteunende zorg' ^[10].

De progressieve vorm van SSc-ILD valt ook onder PF-ILD. Voor SSc-ILD bestaat een richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Reumatologie (NVR) waarin wordt aangegeven dat er geen gouden standaard bestaat vanwege onvoldoende bewijs ^[12]. In de richtlijn staat wel dat bij patiënten met sterk progressieve SSc-ILD een off-label behandeling met cyclofosfamide overwogen kan worden in overleg met een expertisecentrum. Volgens de NVR lijkt het effect echter zeer gering en is het gebaseerd op beperkte data. Vanwege het beperkte bewijs nemen we cyclofosfamide niet mee als vergelijkende behandeling bij de behandeling van progressief SSc-ILD. Ook bij progressief SSc-ILD beschouwen we placebo, toegevoegd aan best ondersteunende zorg, zoals cyclofosfamide, als de vergelijkende behandeling.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van nintedanib (Ofev®) bij de behandeling van volwassenen met progressief fibroserende interstiële longziekten (PF-ILD), anders dan idiopathische pulmonale fibrose (IPF) vergeleken met placebo?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met PF-ILD anders dan IPF
Interventie	Nintedanib (Ofev®), toegevoegd aan de best ondersteunende zorg
Controle-interventie	Placebo, toegevoegd aan de best ondersteunende zorg
Uitkomstmaten	Cruciale uitkomstmaten: <ul style="list-style-type: none">• Afname van geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC)• Kwaliteit van leven• Algehele overleving• Incidentie van patiënten met (ernstige) ongunstige effecten gerelateerd aan de studiemedicatie• Incidentie stakers vanwege ongunstige effecten Belangrijke uitkomstmaten: <ul style="list-style-type: none">• Incidentie acute pulmonaire exacerbaties
Relevante follow-up duur	Om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de afname van de FVC moet de duur van de follow-up minstens een jaar zijn. Voor de algehele overleving is er een langere follow-up nodig van ten minste 3 jaar, gezien de prognose.
Studiedesign	Gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische trial (RCT).

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Afname van geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC)

Afname van de geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC) is algemeen geaccepteerd als de meest betrouwbare surrogaatmarker om ziekteprogressie van ILD uit te drukken en wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat ^[13]. Het is een erkende uitkomstmaat om de effectiviteit van farmacologische behandelingen van ILD vast te stellen ^[14]. De voorkeurseenheid bij de rapportage gaat uit naar afname van de FVC in ml/jaar.

Klinische relevantiegrens: Een procentuele afname van de FVC van minimaal 2% tot 6% per jaar van de voorspelde waarde wordt als klinisch relevant gezien bij IPF ^[15]. Gezien de vergelijkbare pathofysiologie en progressie wordt dit ook als klinisch relevant verschil beschouwd bij non-IPF PF-ILD. In de literatuur wordt aanbevolen om de klinische relevantiegrens van 2% per jaar te hanteren om verschillen op populatieniveau aan te tonen en om de grens van 6% per jaar te hanteren om verschillen bij individuele patiënten aan te tonen. De grens van 2% is gebaseerd op

een onderzoek waarbij een relatief kleine populatie is onderzocht (N=114) ^[15]. Op basis van deze aanbeveling, de ernst van de aandoening en de hoge onvervulde behandelbehoefte, is gekozen om de klinische relevantiegrens van 2% per jaar te hanteren.

Kwaliteit van leven

Een andere cruciale uitkomstmaat is de kwaliteit van leven (Quality of life; QoL). Bij patiënten met ILD wordt dit gemeten met behulp van de gevalideerde King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) vragenlijst ^[16]. De domeinen die met deze vragenlijsten worden gemeten, zijn: psychisch, kortademigheid/activiteiten en symptomen. Toename in de score duidt op toename van de QoL. Een andere vragenlijst die kan worden gebruikt is de 'living with pulmonary fibrosis (L-PF) symptoms' vragenlijst. Deze vragenlijst is meer gericht op symptomatische domeinen, maar is nog niet gevalideerd voor ILDs ^[17].

Klinische relevantiegrens: Een verandering van 5 punten op de K-BILD-score wordt als klinisch relevant beschouwd ^[16]. Voor de L-PF vragenlijst is nog geen klinische relevantiegrens vastgesteld.

Algehele overleving

Non-IPF PF-ILD kennen een ongunstige prognose met een overleving die vergelijkbaar kan zijn met die van IPF (gemiddelde overleving na diagnose van 3-5 jaar) ^[10]. Progressie van de ziekte zorgt voor een afname van de longfunctie, wat sterk geassocieerd wordt met een verhoogde mortaliteit. Daarom wordt de algehele overleving beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Incidentie ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling

Het aantal ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geven we een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij nintedanib en de vergelijkende behandeling.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt als gevolg van (interventiegerelateerde) ongunstige effecten nemen we mee als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Incidentie acute pulmonale exacerbaties

Acute pulmonale exacerbaties zorgen voor een snelle verslechtering van symptomen. Acute exacerbaties bij ILDs worden geassocieerd met hospitalisaties en hoge mortaliteit. Het aantal eerste acute pulmonale exacerbaties wordt als een belangrijke uitkomstmaat beschouwd. Het Zorginstituut zal deze uitkomstmaat alleen betrekken in de beoordeling als een oordeel op basis van enkel de cruciale uitkomstmaten niet mogelijk is.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2

Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek is in september 2020 een literatuursearch gedaan naar publicaties over nintedanib en placebo bij de behandeling van volwassenen met progressief fibroserende interstiële longziekten (PF-ILD), anders dan idiopathische pulmonale fibrose (IPF).

De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA) ^[1, 3].

2.3

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met placebo en nintedanib bij volwassen patiënten met progressief fibroserende interstitiële longziekten (PF-ILD) anders dan idiopathische pulmonale fibrose (IPF);
2. Engelstalige artikelen.

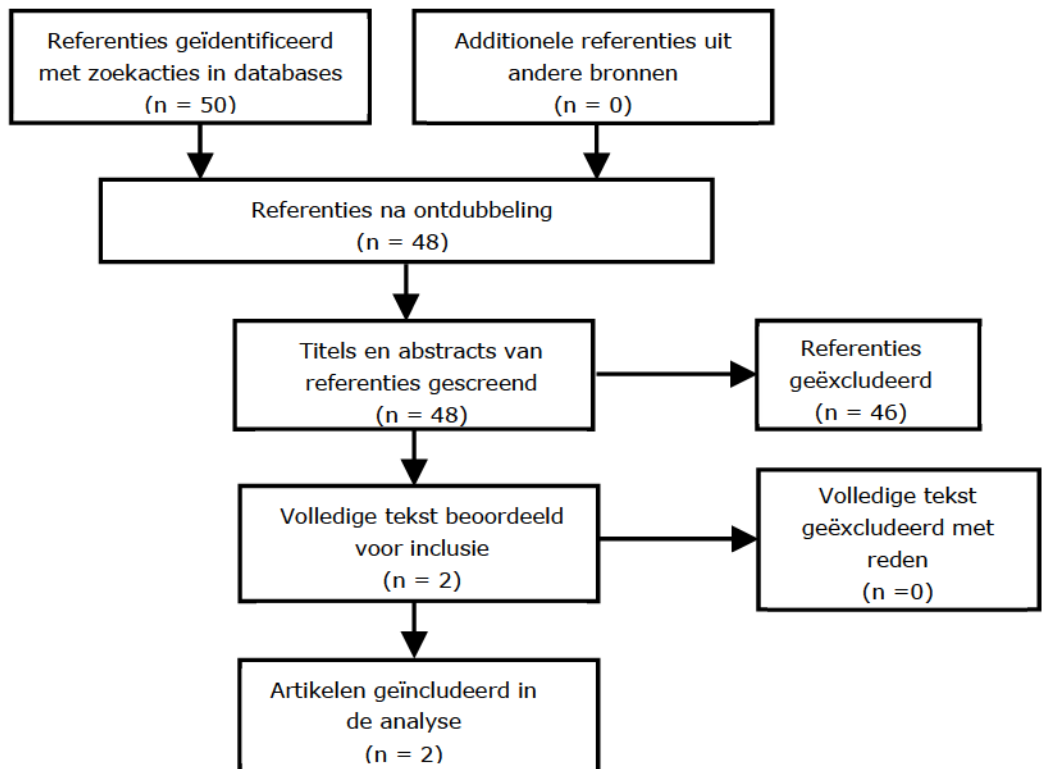
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 50 referenties, waarvan één gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. Er zijn twee artikelen geïncludeerd die beide betrekking hebben op dezelfde studie. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er zijn twee artikelen geïncludeerd in de analyse die betrekking hebben op dezelfde INBUILD studie, waarvan het ene artikel de hoofdanalyse beschrijft en het andere artikel een subgroepanalyse.

INBUILD studie [18, 19]

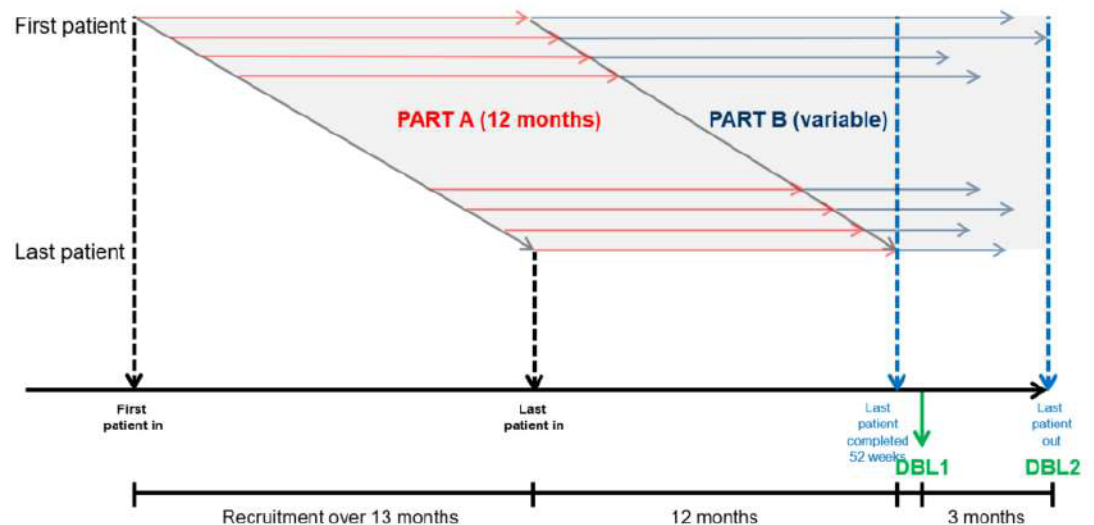
De INBUILD studie van Flaherty et al. is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrum, fase III studie waarin de effectiviteit en veiligheid van tweemaal daags 150 mg nintedanib in patiënten met PF-ILD, anders dan IPF, vergeleken met placebo is onderzocht. De patiënten moesten voldoen aan de volgende inclusiecriteria:

- Longfibrose van meer dan 10% van het longvolume zichtbaar op een HCRT-scan
- Progressie van de longaandoening in de 24 maanden voor screening. Dit werd vastgesteld op basis van minstens 1 van de volgende criteria:

- Een afname van de FVC van $\geq 10\%$
 - Een afname van de FVC van $\geq 5\%$ - $< 10\%$ én een toename van respiratoire symptomen
 - Een afname van de FVC van $\geq 5\%$ - $< 10\%$ én een verhoogde mate van fibrose zichtbaar op de HRCT-scan
 - Een toename van respiratoire symptomen én een verhoogde mate van fibrose zichtbaar op de HRCT-scan.
- Een FVC van tenminste 45% van voorspeld
 - Een diffusiecapaciteit van de longen voor koolstofmonoxide van 30-80% van voorspeld

Patiënten die behandeld werden met cyclosporine, mycofenolaatmofetil, tacrolimus, rituximab, cyclofosfamide of orale corticosteroiden (> 20 mg/dag) werden geëxcludeerd. Ondersteunende behandeling met deze middelen mocht wel worden gestart na 6 maanden behandeling met nintedanib of placebo.

Elke patiënt werd 52 weken behandeld met nintedanib of placebo (deel A) en hierna continueerde de behandeling totdat alle patiënten een behandeling van minstens 52 weken hadden voltooid (deel B). De behandeling mocht op elk moment worden onderbroken of de dosis worden verlaagd naar 2 maal per dag 100 mg indien er ongunstige effecten optraden. Drie maanden nadat de laatste patiënt een behandeling van 52 weken had voltooid, vond er een 2^e databaselock plaats voor aanvullende analyse. Het studiedesign is weergegeven in de onderstaande figuur.



Figuur 1: Studiedesign van de INBUILD studie. DBL: databaselock

Er werd gestratificeerd op basis van een usual interstitial pneumonia (UIP)-patroon op de HRCT-scan, omdat deze patiënten mogelijk een snellere progressie ondervinden.

Het primaire eindpunt van de INBUILD studie was de afname van de FVC na één jaar. De belangrijkste secundaire eindpunten waren:

- het absolute verschil in K-BILD score na één jaar;
- incidentie van overlijden na één jaar;
- een samengesteld eindpunt van de incidentie van overlijden na één jaar en de incidentie van een eerste acute pulmonale exacerbatie na één jaar;
- het absolute verschil in L-PF score na één jaar.

In de subgroepanalyse werd er gekeken naar de afname van de FVC na één jaar in

de verschillende ILD-subgroepen.

In totaal werden er 663 patiënten geïnccludeerd in de INBUILD studie, waarvan er 332 nintedanib en 331 placebo kregen. Van de 663 patiënten vertoonden er 62,1% een UIP-patroon. Baseline karakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide groepen. De meest voorkomende ILD was HP (26,1%), gevolgd door auto-immuun ILDs (25,6%), iNSIP (18,9%), niet classificeerbare IIP (17,2%) en overige ILD (12,2%).

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: 'Cochrane risk of bias tool: randomised controlled trial'.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het GRADE evidence profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Afname van de geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC)

Na één jaar was de FVC in de nintedanibgroep 80,8 ml verminderd (baseline: 2340 ml, SD: 740 ml) en in de placebogroep 187,8 ml (baseline: 2321 ml, SD:728 ml) wat een verschil geeft van 107,0 ml (95% BI: 65,4-148,5; $p < 0,001$). Dit geeft een relatieve reductie in afname van de FVC van 57% door nintedanib vergeleken met placebo ^[18].

De gecorrigeerde, gemiddelde, absolute verandering ten opzichte van baseline tot week 52 van de voorspelde FVC-% was lager in de nintedanibgroep (-2,62%) dan in de placebogroep (-5,86%), wat een verschil geeft van 3,24% (95% BI: 2,09-4,40; $p < 0,0001$). Hierbij is er gecorrigeerd voor het natuurlijke, jaarlijkse verval van de longfunctie ^[1].

Subgroepanalyses

In de subgroepanalyse werd er gekeken naar de afname van de FVC in de verschillende non-IPF PF-ILD subgroepen, namelijk in HP, auto-immuun ILDs, iNSIP, niet-classificeerbare IIP en overige ILDs. De gemiddelde, procentuele afname van de FVC na één jaar ten opzichte van de voorspelde FVC is niet bekend in deze subgroepen. De p-waarde voor de interactie tussen de behandeling per subgroep en de tijd was 0,41. De resultaten zijn weergegeven in tabel 2 ^[19].

Tabel 2: resultaten subgroepanalyse. N: nintedanibgroep, P: placebogroep.

Subgroep ILD	Aantal patiënten	Gemiddeld verschil in de afname van FVC (ml)	95% betrouwbaarheidsinterval
Hypersensitiviteitspneumonitis (HP)	N: 84 P: 89	73,1	-8,6 – 154,8

Auto-immuun ILDs	N: 82 P: 88	104,0	21,1 – 186,9
Idiopathische niet-specifieke interstitiële pneumonie (iNSIP)	N: 64 P: 61	141,6	46,0 – 237,2
Niet-classificeerbare idiopathische interstitiële pneumonie (IIP)	N: 64 P: 50	68,3	-31,4 – 168,1
Overige ILDS	N: 38 P: 43	197,1	77,6 – 316,7

Gradeconclusie:

Uitgaande van een klinische relevantiegrens van 2% resulteert nintedanib in een statistisch significante vermindering van de afname van de FVC vergeleken met placebo en dit effect is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) klinisch relevant. De studie levert een lage kwaliteit van bewijs vanwege indirect bewijs [tijdens de eerste 6 maanden mochten patiënten die deelnamen aan de INBUILD studie niet worden behandeld met cyclosporine, mycofenolaatmofetil, tacrolimus, rituximab, cyclofosfamide of orale corticosteroiden (>20 mg/dag), middelen die vallen onder best ondersteunende zorg. Daarnaast omvat de studiepopulatie een groep patiënten met verschillende soorten PF-ILDs waarbij het ziekteverloop op elkaar lijkt, maar niet volledig vergelijkbaar is].

Kwaliteit van leven

De absolute verandering in de K-BILD score bedroeg 0,55 punten in de nintedanibgroep en -0,79 punten in de placebogroep. Dit geeft een verschil van 1,34 punten (95% BI: -0,31-2,98; p=0,1115) [18]. Een verandering van 5 punten op de K-BILD-score wordt als klinisch relevant beschouwd.

Gradeconclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat nintedanib resulteert in een klinisch relevante verlaging/verhoging van de kwaliteit van leven. Er geldt een lage kwaliteit van bewijs vanwege indirect bewijs.

Algehele overleving

Na één jaar overleed 4,8% (N=16) van de patiënten in de nintedanibgroep en 5,1% (N=17) van de patiënten in de placebogroep. De hazard ratio (HR) gebaseerd op Cox-regressiemodellen is 0,94 (95% BI: 0,47-1,86) [3].

Gradeconclusie:

Het effect van nintedanib op de kans op sterfte ten opzichte van placebo is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). De zeer lage kwaliteit van bewijs is toe te schrijven aan indirect bewijs en onnauwkeurigheid (beide klinische relevantiegrenzen worden overschreden, de puntschatter suggereert geen verschil tussen nintedanib en placebo).

3.3.1

Overige overwegingen

Wanneer er naar de resultaten van de K-BILD vragenlijst wordt gekeken, zijn er geen aanwijzingen dat nintedanib een effect heeft op de kwaliteit van leven. De K-BILD vragenlijst is een gevalideerde vragenlijst die gericht is op interstitiële longziekten. Deze vragenlijst is dus niet specifiek gericht op progressief fibroserende ILDs. In de INBUILD studie werd de kwaliteit van leven ook gemeten met een andere vragenlijst, de L-PF vragenlijst. Dit is echter geen gevalideerde vragenlijst en is meer gericht op symptomatische klachten. Uit de resultaten van de L-PF

vragenlijst bleek dat het absolute verschil in score voor dyspneu 4,28 was in de nintedanibgroep en 7,81 was in de placebogroep, wat een verschil van -3,53 geeft (95% BI: -6,14 - -0,92). Het absolute verschil in score voor hoesten was -1,84 in de nintedanibgroep en 4,25 in de placebogroep, wat een verschil geeft van -6,09 (95% BI: -9,65 - -2,53) [3]. De resultaten wijzen mogelijk richting een positief effect van nintedanib vergeleken met placebo op de symptomen hoesten en dyspneu. Het is echter onbekend of dit verschil klinisch relevant is.

Gezien het lage aantal sterfgevallen tijdens INBUILD studie, is een gunstig effect van nintedanib op de mortaliteit (nog) niet aangetoond. Gezien de waarschijnlijke prognose van non-IPF ILDs van 3-5 jaar is het aannemelijk dat de follow-up duur van deze studie niet lang genoeg was om een significant en klinisch relevant effect aan te tonen. Een aanvullende analyse is uitgevoerd na de 2^e databaselock met betrekking tot een samengesteld eindpunt van de incidentie van een eerste acute exacerbatie óf overlijden. Na deze langere follow-up periode geldt een HR van 0,67 (95% BI: 0,46-0,98, p=0,0387) in het voordeel van nintedanib [3]. Deze resultaten ondersteunen de aanname dat de follow-up van de INBUILD studie mogelijk niet lang genoeg was om een effect op de mortaliteit aan te tonen.

Bij de gradebeoordeling is er bij iedere uitkomstmaat afgewaardeerd voor indirect bewijs in verband met het zien van non-IPF PF-ILD als één fenotype, ongeacht de onderliggende aandoening. Ook is er een ondervertegenwoordiging van verschillende PF-ILD in de onderzoekspopulatie waardoor extrapolatie naar deze PF-ILDs bemoeilijkt wordt. Onderzoekers hebben een post-hoc analyse gedaan waarbij er is gekeken naar de afname van de FVC na één jaar in de meest voorkomende PF-ILD subgroepen in de studie [19]. De resultaten lijken erop te wijzen dat nintedanib in alle onderzochte subgroepen een positief effect heeft op de afname van de FVC. Aangezien de INBUILD-studie niet gepowerd is om het effect van nintedanib in de verschillende subgroepen aan te tonen, is het verschil in de verschillende subgroepen niet altijd statistisch significant, door de lage patiëntaantallen. Wanneer er wordt gekeken naar de niet-significante interactieterm (p=0,41), blijkt dat het effect van nintedanib niet verschilt tussen de verschillende onderliggende aandoeningen [19]. In het beoordelingsrapport van nintedanib van de EMA wordt benoemd dat het beschouwen van non IPF PF-ILD als één groep in dit geval wordt geaccepteerd vanwege pragmatische doeleinden [3].

Ook is er bij de gradebeoordeling bij iedere uitkomstmaat afgewaardeerd voor indirect bewijs, omdat patiënten geen cyclosporine, mycofenolaatmofetil, tacrolimus, rituximab, cyclofosfamide of orale corticosteroïden (>20 mg/dag) mochten gebruiken gedurende de eerste 6 maanden van de studie. Deze geneesmiddelen vallen volgens Nederlandse experts onder best ondersteunende zorg [10]. Ondersteunende behandeling met deze geneesmiddelen mocht wel worden gestart na 6 maanden behandeling met nintedanib of placebo bij een significante, klinische verslechtering van de patiënt. De ondersteunende behandeling werd gestart bij 10,8% in de nintedanibgroep en 21,1% in de placebogroep. Uit een subgroepanalyse bleek dat het starten van een ondersteunende behandeling geen invloed had op de studieresultaten [3].

3.4 Ongunstige effecten

De proportie patiënten met ongewenste effecten was vergelijkbaar voor nintedanib versus placebo (95,5% vs 89,4%). De ongewenste effecten die vaker voorkwamen tijdens de behandeling met nintedanib dan met placebo zijn diarree (66,9% vs 23,9%), misselijkheid (28,9% vs 9,4%), braken (18,4% vs 5,1%), buikpijn (10,2% vs 2,4%), verminderde eetlust (14,5% vs 5,1%) en gewichtsverlies (12,3% vs 3,3%). Ook leverenzymen waren vaker verhoogd in patiënten die nintedanib

gebruikten in vergelijking met patiënten die placebo hadden gebruikt (alanine aminotransferase (ALAT): 13% vs 3,6%, aspartaat aminotransferase (ASAT): 11,4% vs 3,6%, gamma glutamyl transpeptidase (GGT): 5,7% vs 2,1%). Andere ongewenste effecten die vaak voorkwamen in de placebogroep waren bronchitis (14,2%), dyspneu (13,3%), hoesten (13,3%), nasofaryngitis (12,1) en progressie van de ILD (11,8%).

Door de onderzoekers werd er beoordeeld dat 78,9% van de patiënten in de nintedanibgroep en 38,1% van de patiënten in de placebogroep bijwerkingen ervaarden die toe te schrijven waren aan de studiemedicatie. De meest gerapporteerde bijwerkingen die gerelateerd waren aan de behandeling met nintedanib waren: diarree (59,0%), misselijkheid (23,8%), braken (12,3%), verminderde eetlust (11,1%) en verhoogde leverenzymen (10,8% ALAT en 9,6% ASAT) [1, 18, 3].

Tabel 3: Ongunstige effecten van nintedanib vergeleken met placebo bij patiënten met progressief fibroserende interstitiële longziekten (PF-ILD), anders dan idiopathische pulmonale fibrose (IPF), uit de SmPC [1].

Nintedanib	
meest frequent	Zeer vaak (>10%): Verminderde eetlust, diarree, misselijkheid, buikpijn, braken, verhoogde leverenzymen Vaak (1-10%): gewichtsverlies, bloedingen, hypertensie, geneesmiddelengeïnduceerd leverletsel (DILI), verhoogd ASAT, verhoogd GGT, verhoogd AF, huiduitslag en hoofdpijn
ernstig	Diarree, bloedingen, maag-darmperforaties en leverschade*

*gebaseerd op post-marketing meldingen beschreven in de SmPC

Incidentie ernstige (graad 3-5) ongunstige effecten

De meeste ongunstige effecten waren niet ernstig van aard. Er waren iets minder ernstige ongunstige effecten in de nintedanibgroep vergeleken met de placebogroep (18,1%, N=60 vs 22,1%, N=73). Dit geeft een relatief risico (RR) van 0,85 (95% BI: 0,60-1,11). De meest voorkomende ernstige ongunstige effecten waren acuut respiratoir falen, pneumonie en diarree in de nintedanibgroep en respiratoir falen en dyspneu in de placebogroep. Het is echter niet beoordeeld of deze ernstige ongunstige effecten toe te schrijven zijn aan de interventie [3]. Tijdens de studieperiode waren er geen sterfgevallen ten gevolge van de studiemedicatie.

Gradeconclusie:

Er zijn geen gegevens gerapporteerd over het totaal aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten. Het effect van nintedanib ten opzichte van placebo op de incidentie van ernstige ongunstige effecten (al dan niet medicatiegerelateerd) is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid [één van de twee klinische relevantiegrenzen wordt overschreden].

Percentage stakers als gevolg van ongunstige interventiegerelateerde effecten

In de INBUILD studie waren meer patiënten in de nintedanibgroep dan in de placebogroep waarbij er dosisreductie plaatsvond (33,7% vs 5,4%). Dosisverlaging werd voornamelijk veroorzaakt door medicatiegerelateerde ongunstige effecten, namelijk bij 33,1% (N=110) in de nintedanibgroep en bij 4,2% (N=14) in de placebogroep. Dosisverlaging in de nintedanibgroep werd voornamelijk veroorzaakt door het optreden van diarree en stijging van transaminases (ASAT en ALAT) [3, 18].

Ook werd de behandeling vaker gestaakt in de nintedanibgroep dan in de placebogroep (25,3% vs 17,2%)^[18]. Staken van de behandeling werd in 19,6% (N=65) van de gevallen in de nintedanibgroep veroorzaakt door medicatiegerelateerde ongunstige effecten en in 10,3% (N=34) van de gevallen in de placebogroep (RR: 1,91; 95% BI: 1,30-2,80)^[3]. In de nintedanibgroep was diarree de voornaamste oorzaak voor het staken van de behandeling en in de placebogroep waren dat voornamelijk klachten gerelateerd aan de longen^[3, 18].

Gradeconclusie:

Nintedanib resulteert in een statistisch significant effect op de incidentie van het staken ten gevolge van ongunstige interventiegerelateerde effecten en het effect op de incidentie stakers is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) klinisch relevant. De kwaliteit van bewijs is laag vanwege indirect bewijs.

3.4.1

Overige overwegingen

Uit de INBUILD studie blijkt dat er minder ernstige ongunstige effecten worden gezien in de nintedanibgroep vergeleken met de placebogroep. Er is niet beoordeeld of deze ongunstige effecten toe te schrijven zijn aan de medicatie. De ongunstige effecten, bijvoorbeeld pneumonie en respiratoir falen, hangen waarschijnlijk samen met het verloop van de ziekte. Nintedanib heeft dus mogelijk een positief effect op het verloop van de ziekte, waardoor er minder ernstige ongunstige effecten worden waargenomen in de nintedanibgroep vergeleken met de placebogroep. In de praktijk is er de afgelopen 5 jaar ervaring opgedaan met het gebruik van nintedanib voor IPF en dat bevestigt de aanname dat pneumonie en respiratoir falen niet door nintedanib worden veroorzaakt^[1].

Het gebruik van nintedanib wordt voornamelijk geassocieerd met gastro-intestinale bijwerkingen zoals diarree en met verhoogde leverenzymen. Diarree trad vaak op in de eerste drie maanden van het gebruik van nintedanib en patiënten herstelden vaak uit zichzelf. Dosisverlaging of het staken van de behandeling was meestal niet nodig. In de SmPC van nintedanib is een waarschuwingstekst met betrekking tot diarree opgenomen. Hierin staat dat er bij diarree moet gelet worden op voldoende hydratatie en dat er contact op moet worden genomen met een arts, omdat er mogelijk een diarreeremmer zoals loperamide gebruikt moet worden.

Leverfunctiestoornissen traden voornamelijk op in de eerste drie maanden van gebruik van nintedanib. Daarom wordt in de SmPC gewezen op controle van de leverfunctie vóór aanvang van de behandeling, gedurende de eerste maand en periodiek in de periode daarna^[1].

3.5

Ervaring

De ervaring met nintedanib is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met nintedanib

	Nintedanib
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
ruim: > 10 jaar op de markt	

Sinds 2015 is nintedanib geregistreerd voor IPF en wordt dit vergoed vanuit de basisverzekering. Aangezien IPF een weesindicatie is en patiënten met IPF een

bepaalde levensverwachting hebben, wordt er niet voldaan aan het criterium 'behandeling gedurende >20.000 patiëntjaren'. Daarom is de ervaring met dit middel nog beperkt, ondanks dat het geneesmiddel langer dan drie jaar op de markt is.

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC ^[1]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Gebruik van nintedanib dient te worden vermeden bij patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja.

Specifieke groepen

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met nintedanib en tot ten minste 3 maanden na de laatste dosis. Omdat onbekend is of nintedanib de effectiviteit van hormonale anticonceptiva kan beïnvloeden, moet in ieder geval gebruik worden gemaakt van een barrièremethode.

Nintedanib is niet onderzocht bij patiënten met matig ernstige (Child-Pugh B) of ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een lichte (Child-Pugh A) leverinsufficiëntie dient de verlaagde dosis nintedanib van twee maal daags 100 mg gebruikt te worden in verband met een verhoogde blootstelling.

Patiënten die risicofactoren vertonen van nierinsufficiëntie/nierfalen moeten regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan van deze aandoeningen tijdens de behandeling met nintedanib.

Interacties

Nintedanib is een substraat van P-gp. Krachtige P-gp-remmers en krachtige P-gp-inductoren kunnen de blootstelling aan nintedanib verhogen respectievelijk verlagen. Interacties met CYP-remmers en/of inductoren worden niet relevant geacht in verband met geringe biotransformatie met behulp van CYP-enzymen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling met nintedanib van patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico en patiënten die recent een grote buikoperatie hebben ondergaan.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van nintedanib is weergegeven in tabel 5. Het zijn zachte gelatine capsules die twee maal per dag per os met water in zijn geheel moeten worden geslikt. De capsules moeten bij de maaltijd worden ingenomen en er moet ongeveer 12 uur tussen de toedieningen zitten.

Tabel 5: Gebruiksgemak van nintedanib

	Nintedanib
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Twee maal daags

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van nintedanib vs placebo bij volwassenen met non IPF PF-ILD is onderzocht in één RCT. De resultaten laten zien dat nintedanib een statistisch significant en mogelijk klinisch relevant effect heeft op de gecorrigeerde, gemiddelde, absolute verandering ten opzichte van baseline tot week 52 van de voorspelde FVC, namelijk een vermindering in achteruitgang van 3,24% ten opzichte van placebo. Na één jaar was de FVC in de nintedanibgroep 80,8 ml verminderd en in de placebogroep 187,8 ml, wat een relatieve reductie in afname van de FVC van 57% geeft.

Het effect van nintedanib op de kans op sterfte is (nog) niet aangetoond. Dit zou kunnen worden verklaard door een relatief korte follow-up van de RCT. Resultaten uit een aanvullende analyse na de tweede databaselock (die wijzen op een statistisch significante vermindering van de kans tot een eerste acute exacerbatie óf overlijden door nintedanib vergeleken met placebo) ondersteunen de aanname dat de follow-up van de INBUILD studie mogelijk niet lang genoeg was om een effect op de mortaliteit aan te tonen. Er zijn geen aanwijzingen dat nintedanib resulteert in een klinisch relevante verlaging/verhoging van de kwaliteit van leven, gemeten met de K-BILD vragenlijst. Resultaten van de L-PF vragenlijst wijzen mogelijk richting een positief effect van nintedanib op de symptomen hoest en dyspneu, het is echter onbekend of deze effecten klinisch relevant zijn.

De ongunstige effecten zijn voornamelijk niet ernstig van aard en de meest voorkomende ongunstige effecten zijn gastro-intestinale bijwerkingen zoals diarree en misselijkheid en stijging van leverenzymen. In de meeste gevallen was dosisverlaging of staking van de behandeling niet nodig. Echter, de behandeling met nintedanib wordt significant vaker gestaakt dan met placebo en dit effect is mogelijk klinisch relevant.

4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassenen met progressief fibroserende interstitiële longziekten (PF-ILD), anders dan idiopathische pulmonale fibrose (IPF), nintedanib een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Op basis van relatief weinig klinische gegevens is het aannemelijk dat nintedanib een vergelijkbaar effect heeft als pirfenidon voor de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF), waarbij nintedanib ook geregistreerd is voor patiënten met ernstige IPF. Nintedanib remt de afname van de geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC) met 50% en vermindert de kans op een acute IPF-exacerbatie. Behandeling met nintedanib dient te worden ingesteld door artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van IPF.

Aan de vergoeding van nintedanib zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2

5.2 Nieuw advies

Op basis van relatief weinig klinische gegevens is het aannemelijk dat nintedanib een vergelijkbaar effect heeft als pirfenidon voor de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF), waarbij nintedanib ook geregistreerd is voor patiënten met ernstige IPF. Nintedanib remt de afname van de geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC) met 50% en vermindert de kans op een acute IPF-exacerbatie. Verder kan nintedanib worden ingezet bij de behandeling van progressief fibroserende interstitiële longziekten (PF-ILD), anders dan IPF. Ook bij deze patiënten zijn er op basis van relatief weinig klinische gegevens aanwijzingen dat nintedanib de afname van de FVC remt met 57%. Behandeling met nintedanib dient te worden ingesteld door artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van IPF en andere PF-ILD.

Aan de vergoeding van nintedanib zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in september 2020 met de volgende zoektermen:

((Ofev) OR (nintedanib)) AND ((PF-ILD) OR (progressive fibrosing lung disorder) OR (progressive fibrosing lung disorders)) AND (placebo)

In PubMed leverde deze search 44 resultaten op en in Cochrane Library 6 resultaten. Na ontdebelen bleven er 48 resultaten over. Na exclusie van artikelen, werden er twee artikelen geïnccludeerd die beide betrekking hadden op de INBUILD studie, namelijk die van Flaherty et al. (2019) en van Wells et al. (2020) ^[18, 19].

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Flaherty, 2019 ^[18]	Gerandomiseerde dubbelblinde fase-3 studie; INBUILD ITT 52 weken	N=663 N=331 PCB N=332 NIN	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 jaar • Gediagnosticeerd met non-IPF PF-ILD • Longfibrose van ≥10% van het longvolume • FVC ≥45% van voorspeld • Diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide 30-80% van voorspeld 	NIN 150 mg BID versus PCB	Primair: <ul style="list-style-type: none"> • jaarlijkse afname FVC in ml Secundair: <ul style="list-style-type: none"> • mortaliteit • K-BILD score Δ • L-PF score Δ • acute IPF exacerbaties + dood (samengesteld eindpunt)

BID = 2x daags

FVC = geforceerde expiratoire vitale capaciteit

IPF = idiopathische pulmonale fibrose

ITT = intention to treat

K-BILD = King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire; instrument om QoL te meten bij interstitiële longaandoeningen

L-PF = Living with Pulmonary Fibrosis Questionnaire

NIN = nintedanib

PCB = placebo

PF-ILD = progressief fibroserende interstitiële longziekten

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Richeldi, 2014 Flaherty, 2017 Crestani, 2019 Richeldi, 2016 Maher, 2019 Brown, 2019 Canestaro, 2016 Costabel, 2016 Lancaster, 2019 Richeldi, 2018 Martinez, 2018 Kreuter, 2018 Hostettler, 2014 Collard, 2017 Kreuter, 2019 Azuma, 2017 Maher, 2018 Tepede, 2019 Richeldi, 2014 Keating, 2015 Brunnemer, 2018 Antoniou, 2016 Raghu, 2017 Kreuter, 2020 Mazzei, 2015 Corte, 2015 Xu, 2019	Voldoet niet aan PICO: heeft betrekking op patiënten met IPF

Lota, 2013 Behr, 2013 Aiello, 2017 Taniguchi, 2016, Wuyts, 2016	Voldoet niet aan PICO: heeft betrekking op patiënten met IPF
Distler, 2019 Kuwana, 2020	Voldoet niet aan PICO: heeft betrekking op patiënten met SSC-ILD (niet progressief)
Raghu, 2019	Voldoet niet aan PICO: heeft betrekking op patiënten met IPF en behandeling met PRM-151
Raghu, 2011	Voldoet niet aan PICO: heeft betrekking op patiënten met IPF en behandeling met BIBF 1120
Raghu, 2017	Voldoet niet aan PICO: heeft betrekking op patiënten met IPF en behandeling met simtuzumab
Paterniti, 2017	Voldoet niet aan PICO: onderzoekt FVC afname in PF-ILDs. Geen interventie van nintedanib
Davis, 2019	Voldoet niet aan PICO: heeft betrekking op patiënten met IPF en behandeling met pirferidon
Meyer, 2017	State-of-the-art artikel
Wongkarnjana, 2020 Makino, 2020	Review

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2020	Samenvatting van de productkenmerken Nintedanib ^[1]
EMA / CBG	2020	European Public Assessment Report (EPAR) Nintedanib ^[3]
NVR	2014	Zorgpad Systemische Sclerose (SSc) voor medici ^[12]
Boehringer-Ingelheim / NVALT-SIL	2019	Overzichtsdocument adviesraden interstitiële longziekten (ILD) ^[10]
Boehringer-Ingelheim / NVALT-SIL	2020	Mening van de SectieILD: Behandeling van progressieve longfibrose met fibrose remmers ^[20]

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	INBUILD studie	
	Nintedanib N=332	Placebo N=331
Geslacht (man), aantal (%)	179 (53,9)	177 (53,5)
Leeftijd, gemiddeld (SD)	65,2 (9,7)	66,0 (9,8)
Roker (verleden/heden), aantal (%)	169 (50,9)	169 (51,1)
UIP-patroon op HCRT, aantal (%)	206 (62,0)	206 (62,2)
Criteria voor ziekteprogressie in de afgelopen 24 maanden, aantal (%)		
• Relatieve FVC afname van >10% van voorspeld	160 (48,2)	172 (52,0)
• Relatieve FVC afname van 5-10% van voorspeld én verergering van respiratoire symptomen óf verergering van fibrose op de HCRT	110 (33,1)	97 (29,3)
• Verergering van respiratoire symptomen én verergering van fibrose op de HCRT	62 (18,7)	61 (18,4)
FVC (ml), gemiddelde (SD)	2340 (740)	2321 (728)
FVC, percentage van voorspeld	68,7 (16,0)	69,3 (15,2)
Diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (mmol/mon/kPa), gemiddelde (SD)	3,5 (1,2)	3,7 (1,3)
Diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide, percentage van voorspeld	44,4 (11,9)	47,9 (15,0)
K-BILD score, gemiddeld (SD)	52,5 (11,0)	52,3 (9,8)
ILD diagnose, aantal (%)		
• Hypersensitiviteitspneumonitis	84 (25,3)	89 (26,9)
• Auto-immuun ILDs	82 (24,7)	88 (26,6)
• Idiopathische niet-specifieke interstiële pneumonie (INSIP);	64 (19,3)	61 (18,4)
• Niet-classificeerbare idiopathische interstiële pneumonie (IIP)	64 (19,3)	50 (15,1)
• Overige ILDs	38 (11,4)	43 (13,0)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

INBUILD studie (Flaherty et al., 2019)

Flaherty 2019	
+	Random sequence generation (selection bias)
+	Allocation concealment (selection bias)
+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	Selective reporting (reporting bias)
+	Other bias

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Vergelijking nintedanib versus placebo] bij de behandeling van volwassenen met progressief fibroserende interstiële longziekten (PF-ILD), anders dan idiopathische pulmonale fibrose (IPF): GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Nintedanib (N=332)	Placebo N=331	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Procentuele, gecorrigeerde afname van de FVC (follow up: 52 weken; vastgesteld met: spirometrie)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet gevonden	Absolute afname: -80,8 ml Procentuele afname: -2,62%	Absolute afname: -187,8 ml Procentuele afname: -5,86%	Relatieve afname: 57%	Δ107,0 ml 65,4-148,5; P<0,001 Δ3,24% 2,09-4,40; p<0,0001	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Verandering kwaliteit van leven (follow up: 52 weken; vastgesteld met: K-BILD; een hogere score duidt op een betere kwaliteit van leven. Klinische relevantiegrens ≥5 punten)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet gevonden	0,55	-0,79	-	Δ1,34 -0,31-2,98; p=0,1115	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Algehele overleving (follow up: 52 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{a,b}	zeer ernstig ^c	niet gevonden	16/332 (4.8%)	17/331 (5.1%)	HR 0.94 (0.47 tot 1.86)	3 minder per 1.000 (van 27 minder tot 44 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Nintedanib (N=332)	Placebo N=331	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Incidentie ernstige ongunstige effecten (follow up: 52 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{a,b}	ernstig ^d	niet gevonden	60/332 (18.1%)	73/331 (22.1%)	RR 0.82 (0.60 tot 1.11)	40 minder per 1.000 (van 88 minder tot 24 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	-----------------------------	----------------------	---------------	----------------	----------------	----------------------------	--	-------------------	----------

Incidentie stakers vanwege ongunstige medicatiegerelateerde effecten (follow up: 52 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{a,b}	niet ernstig	niet gevonden	65/332 (19.6%)	34/331 (10.3%)	RR 1.91 (1.30 tot 2.80)	93 meer per 1.000 (van 31 meer tot 185 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	-----------------------------	--------------	---------------	----------------	----------------	----------------------------	---	--------------	----------

BI: betrouwbaarheidsinterval; RR: relatief risico

Verklaringen:

- a. Er is afgewaardeerd met één niveau omdat patiënten geen best-ondersteunende zorg mochten ontvangen gedurende de eerste 6 maanden in de INBUILD studie.
- b. Er is afgewaardeerd met één niveau omdat PF-ILD een groep is van verschillende aandoeningen met vergelijkbare fenotypen; niet elke subaandoening is even goed vertegenwoordigd in de studie waardoor extrapolatie bemoeilijkt wordt.
- c. Beide klinische default relevantiegrenzen worden overschreden (0,75 en 1,25); er is afgewaardeerd met twee niveaus.
- d. Één klinische relevantiegrens wordt overschreden (0,75); er is afgewaardeerd met één niveau.

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) nintedanib (Ofev®) 2020.
2. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) nintedanib (Vargatef®)
3. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) Ofev® nintedanib 2020.
4. Boehringer-Ingelheim (2019). FDA Grants nintedanib Breakthrough Therapy Designation for Chronic Fibrosing ILDs with a Progressive Phenotype. . Retrieved 07-09-2020, from <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/breakthrough-therapy-designation-progressive-fibrosing-ild>.
5. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27.
6. Kolb M and Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019; 20: 57.
7. Wuyts WA, Papiris S, Manali E, et al. The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A DELPHI Approach. *Adv Ther* 2020; 37: 3246-64.
8. Margaritopoulos GA, Antoniou KM and Wells AU. Comorbidities in interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2017; 26.
9. Societ ER. European Lung White Book 2018.
10. Ingelheim B. Overzichtsdocument adviesraden interstiële longziekten (ILD) 2019.
11. Olson A, Hartmann N, Schlenker-Herzeg R, et al. Prevalence of progressive fibrosing interstitial lung disease. *European Respiratory Journal* 2018; 52: PA3030.
12. Reumatologie NVv. Zorgpad Systemische Sclerose (SSc) voor medici. 2014.
13. Lammi MR, Baughman RP, Birring SS, et al. Outcome Measures for Clinical Trials in Interstitial Lung Diseases. *Curr Respir Med Rev* 2015; 11: 163-74.
14. Karimi-Shah BA and Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med* 2015; 372: 1189-91.
15. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1382-9.
16. Sinha A, Patel AS, Siegert RJ, et al. The King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) questionnaire: an updated minimal clinically important difference. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6: e000363.
17. Swigris JJ, Andrae DA, Churney T, et al. Development and Initial Validation Analyses of the Living with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (L-IPF) Questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
18. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718-27.
19. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 453-60.
20. Boehringer-Ingelheim. Mening van de Sectie ILD: Behandeling van progressieve longfibrose met fibrose remmers. 2020.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van nintedanib (Ofev®)
voor de indicatie behandeling van
progressieve fibroserende interstitiële
longziekten

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 11 november 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020010509
Volgnummer	2020013744
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	dr. S. Knies
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed & Immunologie
Fabrikant	Boehringer Ingelheim

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—6
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—9
3	Budgetimpactanalyse—11
3.1	Budgetimpact: scenario 1—11
3.2	Budgetimpact: scenario 2—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als de nadere voorwaarden van nintedanib (Ofev®) op bijlage 2 worden uitgebreid. Deze budgetimpactanalyse (BIA) is opgesteld ten behoeve van een farmaco-economische (FE) vrijstellingsaanvraag. Het Zorginstituut hanteert een grenswaarde van €10 miljoen voor het uitvoeren van een FE-analyse.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

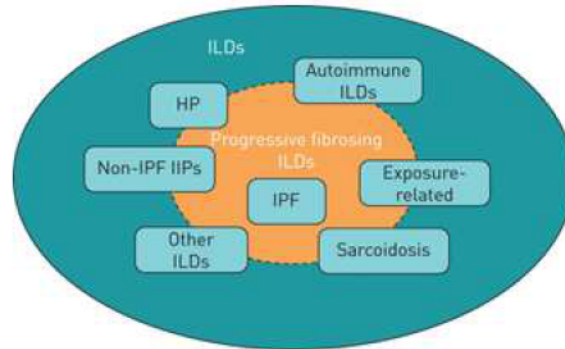
Nintedanib is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

- Lokaal gevorderd, gemetastaseerd of lokaal recidiverend niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) van adenocarcinoomtumorhistologie, in combinatie met docetaxel na eerstelijns-chemotherapie (onder de merknaam Vargatef®).
- Idiopathische pulmonale fibrose (IPF) en andere progressief fibroserende Interstitiële longziekten (ILD's) bij volwassenen. Dit omvat ook Systemische Sclerose gerelateerde Interstitiële longziekten (SSc-ILD) (onder de merknaam Ofev®)

De registratiehouder vraagt alleen vergoeding aan voor de PF-ILD indicatie en deze omvat ook SSc-ILD patiënten met een progressief ziekteverloop.

Nintedanib is onder de merknaam Vargatef® geregistreerd bij volwassenen voor lokaal gevorderd, gemetastaseerd of lokaal recidiverend niet-kleincellig longcarcinoom van adenocarcinoom tumor histologie, in combinatie met docetaxel na eerstelijns-chemotherapie. De aanspraak op Vargatef® valt onder de regeling medisch-specialistische zorg. Voor IPF is nintedanib vergoed binnen het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) onder de merknaam Ofev® en opgenomen op lijst 1A met bijlage 2 voorwaarden¹. De huidige bijlage 2 voorwaarde van nintedanib is uitsluitend voor de behandeling van IPF bij volwassenen. Daarmee betreft de uitbreiding van de indicatie voor vergoeding alleen de PF-ILD patiënten die geen IPF hebben (non-IPF PF-ILD). Daarnaast vallen ook SSc-ILD patiënten die een progressief fibroserend fenotype hebben ontwikkeld in deze groep. Aanvullende data en ervaring met nintedanib bij patiënten met SSc-ILD zonder progressief beeld, zullen meer inzicht geven in het effect van nintedanib bij deze patiëntengroep. Echter het Zorginstituut neemt de indicatie uitbreiding voor SSc-ILD patiënten zonder progressief beloop wel mee in een scenarioanalyse door uit te gaan van een hogere prevalentie.

In figuur 1 worden de patiënten met progressief fibroserende ILDs weergegeven in relatie tot de totale groep van ILDs. De rechthoeken die overlappen met het oranje gedeelte, geven aan dat sommige patiënten met de betreffende vorm van ILD het progressief fibroserende fenotype zullen ontwikkelen.



Figuur 1: Patiënten PF-ILD in relatie tot totale groep ILD's

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Er zijn momenteel geen geregistreerde behandelopties beschikbaar voor PF-ILD (behalve voor IPF) en SSc-ILD. Ondersteunende behandelingen bestaan uit immunosuppressiva, continue zuurstoftoediening en uiteindelijk longtransplantatie. Voor een longtransplantatie komt maar een gedeelte van de patiënten in aanmerking.

Op initiatief van de registratiehouder is een groep Nederlandse experts op het gebied van ILD samengekomen om de plaats van nintedanib in de behandeling van PF-ILD en SSc-ILD te bepalen. Op basis van de resultaten uit de klinische studies INBUILD en SENSICIS werd geconcludeerd dat nintedanib, eventueel in combinatie met een immunosuppressivum, een klinisch relevant effect heeft, met name bij patiënten met een progressief ziektebeeld (PF-ILD)². Patiënten met SSc-ILD die een progressief fibroserend fenotype hebben ontwikkeld, vallen ook in deze groep. Aanvullende data en ervaring met nintedanib bij patiënten met SSc-ILD zonder progressief beeld, zullen meer inzicht geven in het effect van nintedanib bij deze patiëntengroep. De Nederlandse experts waren van mening dat de inclusiecriteria voor ziekteprogressie zoals gebruikt bij de INBUILD-studie een werkbaar uitgangspunt vormen voor het vaststellen van ziekteprogressie bij ILD patiënten in de praktijk². Patiënten dienen aan ten minste een van de volgende criteria te voldoen (gemeten over de laatste 24 maanden):

- Verslechtering van de longfunctie (relatieve afname FVC van $\geq 10\%$)
- Verslechtering van de longfunctie (relatieve afname FVC van $\geq 5\%$ tot $< 10\%$) en een toename van respiratoire symptomen
- Verslechtering van de longfunctie (relatieve afname FVC van $\geq 5\%$ tot $< 10\%$) en progressieve fibrose zichtbaar op de HRCT-scan
- Een toename van respiratoire symptomen én progressieve fibrose zichtbaar op de HRCT-scan

Verder geven zij aan dat het starten en stoppen van een behandeling met nintedanib bepaald moet worden in een multidisciplinair overleg (MDO) van expertise- en behandelcentra, net zoals dit nu ook gebeurt bij IPF².

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Prevalentie

Tot op heden zijn er geen Nederlandse studies bekend waarbij gekeken is naar de prevalentie en incidentie van PF-ILD patiënten. De prevalentie van non-IPF PF-ILD wordt door de registratiehouder geschat op 0,48 per 10.000 inwoners in Europa. Deze schatting is gebaseerd op het gemiddelde van beschikbare Europese studies in België, Frankrijk en Griekenland waar de range 0,08 tot 1,11 per 10.000 inwoners was³. Voor deze BIA zal het Zorginstituut uitgaan van twee scenario's: één scenario waar uit gegaan wordt van de gemiddelde prevalentie en één met het gemiddelde van de prevalentie (0,63 per 10.000) in de Verenigde Staten en Europa. Uitgaande van ongeveer 14 miljoen volwassen inwoners in Nederland komt het aantal patiënten met PF-ILD uit op 668 bij scenario 1 en op 881 patiënten bij scenario 2. Voor deze analyse wordt uitgegaan van een jaarlijkse groei van de Nederlandse bevolking van 0,6%⁴. Dit betekent dat in scenario 1 het eerste jaar 668 patiënten in aanmerking komen, 672 in jaar twee en 676 in jaar drie. Voor scenario 2 betekent dat in het eerste jaar 881 patiënten in aanmerking komen, 886 in jaar twee en 891 in jaar drie. Hierbij wordt aangenomen dat de prevalentie stabiel is en dat het aantal nieuwe patiënten gelijk is aan het aantal patiënten dat sterft. Een overzicht van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met nintedanib in beide scenario's is te vinden in tabel 1.

Aantal patiënten dat mogelijk niet in aanmerking komt voor behandeling

Voor nintedanib zijn de belangrijkste contra-indicaties: gebruik tijdens de zwangerschap, overgevoeligheid voor nintedanib, pinda's of soja of voor een van de hulpstoffen⁵. Op basis van een recente Europese Delphi-studie wordt ervan uitgegaan dat 73,1% van de PF-ILD patiënten in aanmerking komt voor behandeling met nintedanib⁶.

Daarnaast zijn er patiënten die stoppen met de behandeling vanwege bijwerkingen of andere redenen. In de INBUILD-studie stakten 19,6% van de patiënten over een periode van 52 weken⁷. Uit andere gegevens blijkt dat het stoppercentage bij jaar vier 70% is en uit Duitse real world data met een follow-up periode van 29 maanden komt een stoppercentage van 28% naar voren^{8,9}. In deze BIA zal ervan worden uitgegaan dat jaarlijks 19,6% van de patiënten stopt met de behandeling met nintedanib. Bij nieuwe patiënten die stoppen zal ervan worden uitgegaan dat ze tot het einde van dat jaar worden behandeld en de patiënten die al onder behandeling zijn zullen gemiddeld halverwege het jaar stoppen.

Marktpenetratie

Voor de inschatting van de marktpenetratie is er gebruik gemaakt van expert opinie en daarnaast is er door de registratiehouder gekeken naar de aannames over de marktpenetratie in de BIA van pirfenidon bij IPF¹⁰. Uit de expert opinie komt naar voren dat een marktpenetratie te verwachten is van 30% in jaar 1, 45% in jaar 2 en 60% in jaar 3. Het Zorginstituut zal alleen uitgaan van de marktpenetratie zoals ingeschat door de geraadpleegde experts.

Tabel 1: Aantal patiënten met non-IPF PF-ILD die in aanmerking komen voor behandeling met nintedanib

<i>Scenario 1</i>	<i>Jaar 1</i>	<i>Jaar 2</i>	<i>Jaar 3</i>
Aantal PF-ILD patiënten (non-IPF) (prevalentie 0,48 per 10.000)	668	672	676
Aantal patiënten die in aanmerking komen voor nintedanib (73,1%)	488	491	494
Marktpenetratie	30%	45%	60%
Aantal potentiële patiënten	146	221	296
Aantal gestopte patiënten (19,6% per jaar)		29	66
Aantal patiënten dat behandeld wordt met nintedanib – scenario 1 gemiddelde prevalentie	146	192	230
<i>Scenario 2</i>	<i>Jaar 1</i>	<i>Jaar 2</i>	<i>Jaar 3</i>
Aantal PF-ILD patiënten (non-IPF) (prevalentie 0,63 per 10.000)	881	886	891
Aantal patiënten die in aanmerking komen voor nintedanib (73,1%)	644	648	652
Marktpenetratie	30%	45%	60%
Aantal potentiële patiënten	193	291	391
Aantal gestopte patiënten (19,6% per jaar)	-	38	88
Aantal patiënten dat behandeld wordt met nintedanib – scenario 2 prevalentie VS en Europa	193	254	303

Indicatieverbreding/off-label gebruik

Vanuit de beroepsgroep wordt geen off-label gebruik verwacht. Ze geven aan dat het besluit om met nintedanib te starten zal gebeuren in een multidisciplinair overleg (MDO) op basis van de inclusiecriteria van de INBUILD-studie. Echter de verwachting is dat nintedanib ook zal worden geregistreerd voor Systematische Sclerose gerelateerde Interstitiële longziekten (SSc-ILD). Patiënten met SSc-ILD met een progressief fibroserend fenotype vallen al onder de PF-ILD groep. Het is daarom niet uitgesloten dat patiënten met SSc-ILD zonder progressief beeld ook behandeld zullen worden met nintedanib. Echter de beroepsgroep geeft aan dat dit niet conform de afspraken zijn die gemaakt zijn binnen de NVALT (Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose).

2.2 Substitutie

Vanwege het ontbreken van een geïndiceerde behandeling voor PF-ILD zal nintedanib bovenop de huidige behandelingen worden gegeven. Er zal dus geen sprake zijn van substitutie van behandelingen.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs van nintedanib 100 mg voor een verpakking van 60 capsules is €1.834,20 en voor 150 mg voor een verpakking van 60 capsules is €2.461,20¹¹. De prijs per capsule van 100 mg is €30,57 en voor een capsule van 150 mg is dat €41,02.

De standaarddosering van nintedanib is tweemaal daags 1 capsule van 150 mg. Echter als patiënten de dosering van 150 mg niet kunnen verdragen wordt een dosering van 100 mg tweemaal daags aanbevolen⁵. Uit verkoopdata voor de indicatie IPF blijkt dat ongeveer 30% van de patiënten de 100 mg dosering gebruikt en 70% de standaarddosering van 150 mg¹². Het gewogen gemiddelde van de kosten per volledig behandeljaar met nintedanib zijn €27.483,77.

Voor de therapietrouw wordt er uitgegaan van 100% vanwege het ontbreken van

betrouwbare schattingen.

Omdat het om een behandeling gaat voor een chronische aandoening wordt er uitgegaan van 12 maanden behandelen per jaar. De instroom van nieuwe patiënten is evenredig over het jaar verdeeld waardoor ze gemiddeld genomen halverwege het jaar instromen.

Om de kosten te berekenen zijn het aantal patiënten omgerekend naar het aantal patiëntjaren. Hierbij is rekening gehouden met de instroom van patiënten gedurende het jaar en het aantal stoppers. De berekening hiervan is te vinden in tabel 2.

Tabel 2: Aantal behandeljaren met nintedanib

<i>Scenario 1</i>	<i>Jaar 1</i>	<i>Jaar 2</i>	<i>Jaar 3</i>
Nieuwe patiënten op behandeling	146	75	75
Behandeljaren nieuwe patiënten	73	37	38
Aantal gestopte behandelingen	-	29	66
Aantal bestaande patiënten op behandeling	-	117	155
Behandeljaren bestaande patiënten	-	106	139
Totaal aantal behandeljaren	73	143	177

<i>Scenario 2</i>	<i>Jaar 1</i>	<i>Jaar 2</i>	<i>Jaar 3</i>
Nieuwe patiënten op behandeling	193	98	99
Behandeljaren nieuwe patiënten	97	49	50
Aantal gestopte behandelingen	-	38	88
Aantal bestaande patiënten op behandeling	-	155	204
Behandeljaren bestaande patiënten	-	140	184
Totaal aantal behandeljaren	97	189	234

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Voor deze BIA zal het Zorginstituut uitgaan van twee scenario's: één scenario waar uit gegaan wordt van de gemiddelde Europese prevalentie en één met het gemiddelde van de prevalentie in de Verenigde Staten en Europa.
- De prevalentieschatting voor het eerste scenario van non-IPF PF-ILD is gebaseerd op het gemiddelde van beschikbare Europese studies in België, Frankrijk en Griekenland (gemiddeld 0,48 per 10.000 personen).
- De prevalentieschatting voor het tweede scenario van non-IPF PF-ILD is gebaseerd op het gemiddelde van de prevalentie in de Verenigde Staten en Europa (gemiddeld 0,63 per 10.000 personen).
- De prevalentie van non-IPF PF-ILD is stabiel in de komende jaren.
- De groei van de patiëntenpopulatie is gebaseerd op de jaarlijkse bevolkingstoename in Nederland: 0,6% per jaar.
- Het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor nintedanib is 73,1%.
- Nieuw te behandelen patiënten stromen gemiddeld halverwege het jaar in.
- Het percentage patiënten dat stopt met de behandeling is 19,6% per jaar.
- Het deel van de nieuw ingestroomde patiënten dat stopt, wordt tot het einde van dat jaar nog behandeld en stopt dan.
- Van bestaande patiënten is de uitstroom van stoppers evenredig verdeeld over het jaar (vanaf jaar 2). Deze stromen (gemiddeld) halverwege het jaar uit.
- De marktpenetratie voor gebruik van nintedanib bij PF-ILD is bepaald op respectievelijk 30%, 45% en 60% in de komende 3 jaar.
- Er is geen substitutie van behandelingen.
- Er wordt aangenomen dat patiënten die behandeld worden met nintedanib voor 100% therapietrouw zijn.
- De verdeling tussen het gebruik van 100 mg en 150 mg nintedanib bij PF-ILD

is gelijk aan dat bij IPF: 30% gebruikt 100 mg en 70% 150 mg capsules.

3 Budgetimpactanalyse

3.1 Budgetimpact: scenario 1

In Tabel 3a staat een overzicht van de totale budgetimpact voor scenario 1 wanneer nintedanib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van progressieve fibroserende interstitiële longziekten. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3a: Raming van de totale kosten van de toevoeging van nintedanib aan het behandelarsenaal voor behandeling van progressieve fibroserende interstitiële longziekten – scenario 1

Jaar	Markt-penetratie	Aantal behandeljaren nieuwe patiënten	Aantal behandeljaren bestaande patiënten	Totale kosten/jaar nintedanib
1	30%	73		€2.006.315
2	45%	37	106	€3.930.179
3	60%	38	139	€4.864.627

3.2 Budgetimpact: scenario 2

In Tabel 3b staat een overzicht van de totale budgetimpact voor scenario 2 wanneer nintedanib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van progressieve fibroserende interstitiële longziekten. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3b: Raming van de totale kosten van de toevoeging van nintedanib aan het behandelarsenaal voor behandeling van progressieve fibroserende interstitiële longziekten – scenario 2

Jaar	Markt-penetratie	Aantal behandeljaren nieuwe patiënten	Aantal behandeljaren bestaande patiënten	Totale kosten/jaar nintedanib
1	30%	97		€2.665.925
2	45%	49	140	€5.194.432
3	60%	50	184	€6.431.201

4 Conclusie

Rekening houdend met het aantal patiënten, de verwachte marktpenetratie en het percentage stoppers zal uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden van het GVS van nintedanib (Ofev®) bij behandeling van progressieve fibroserende interstitiële longziekten gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €4,9 miljoen tot €6,4 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over de prevalentie, de marktpenetratie en het percentage stoppers.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 oktober.

5 Referenties

1. GVS rapport: nintedanib (Ofev®). 2015. Geraadpleegd op December 2019. Website: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/06/22/nintedanib-ofev-bij-idiopathischepulmonale-fibrose>
2. Boehringer Ingelheim. Expert opinie overzichtsdokument adviesraden ILD. 2019.
3. Olson A, Hartmann N, Schlenker-Herceg R, Wallace L. Prevalence of progressive fibrosing interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2018;52(suppl 62):PA3030.
4. Centraal Bureau voor Statistiek Geraadpleegd op December 2019. Website: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/>.
5. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) nintedanib (Ofev®). 2015.
6. Wuyts WA. 2020. Manuscript onder embargo. The burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease in 8 European countries: a DELPHI approach.
7. 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.
8. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(1):60-8.
9. Brunnemer E, Wälscher J, Tenenbaum S, Hausmanns J, Schulze K, Seiter M, et al. Real-World Experience with Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2018;95(5):301-9.
10. Pirfenidon (Esbriet) bij lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose. 2013. Geraadpleegd op December 2019. Website: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2013/09/30/pirfenidon-esbriet-bij-lichte-totmatige-idiopathische-pulmonale-fibrose>.
11. Z-Index. G-Standaard. 2020.
12. IQVIA. Nederlandse sales data. Data on file. 2019.