

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

2731.2015083623

Datum 24 augustus 2015
Betreft GVS rapport 15/11: nintedanib (Ofev®)

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2015083623

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 7 april 2015 (RenK4--3187717) heeft u het Zorginstituut Nederland (ZINL) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of nintedanib (Ofev®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Het weesgeneesmiddel nintedanib is beschikbaar in de vorm van capsules à 100 mg en 150 mg. De geregistreerde indicatie is: "behandeling idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen." De aanbevolen en tevens maximale 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.

Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Nintedanib kan op basis van de geldende criteria als onderling vervangbaar met pirfenidon (Esbriet®) worden beschouwd bij de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose. Pirfenidon is momenteel geplaatst op bijlage 1B in het GVS.

Overige overwegingen

Voor pirfenidon is vanwege een beperkt effect, aanzienlijke kosten en de grote mate van onzekerheid over de verhouding tussen kosten en opbrengsten, door de minister van VWS een financieel arrangement afgesloten, waaraan een voorwaardelijk toelatingsregime is gekoppeld. Hiermee wordt beoogd om het gepast gebruik te bevorderen en daarmee de kosteneffectiviteit te verbeteren.

Op basis van de conclusie in het farmacotherapeutisch rapport dat nintedanib therapeutisch gelijkwaardig is aan pirfenidon is het Zorginstituut van oordeel dat voor nintedanib als voorwaarde voor opname in het GVS eveneens afspraken nodig zijn over gepast gebruik, naast een prijsarrangement.

Onder de merknaam Vargatef® is nintedanib overigens ook geregistreerd voor behandeling van volwassenen met lokaal gevorderd, gemetastaseerd of lokaal recidiverend niet-kleincellig longcarcinoom van adenocarcinoomtumorhistologie, in combinatie met docetaxel na eerstelijnschemotherapie.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
24 augustus 2015

Onze referentie
2015083623

Advies over opname in het GVS

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseren wij u om nintedanib (Ofev®) op te nemen in een nieuw te vormen cluster met pirfenidon (Esbriet®) op bijlage 1A van het GVS.

Wij geven u in overweging om een prijsarrangement af te sluiten. Gelet op de gelijke therapeutische waarde van nintedanib zouden de kosten daarbij niet hoger moeten zijn dan die voor pirfenidon.

Tevens zijn aanvullende voorwaarden voor beoogd gepast gebruik, analoog aan die voor pirfenidon, aangewezen. De fabrikant heeft inmiddels de intentie uitgesproken om met alle betrokken partijen, waaronder de behandelaren (NVALT) te overleggen over een gezamenlijke IPF dataverzameling (zie bijlage). De vormgeving van deze dataverzameling moet een nader pakketbesluit, zoals het Zorginstituut al voor pirfenidon heeft aangekondigd, ook voor nintedanib mogelijk maken binnen een termijn van twee jaar na opname.

Daarnaast adviseren wij u voor nintedanib bijlage 2 voorwaarden te formuleren, zodat het gebruik beperkt wordt tot de patiënten met idiopathische pulmonale fibrose.

Bijlage 2 voorwaarden

Uitsluitend voor een verzekerde die dit geneesmiddel krijgt voorgeschreven voor idiopathische pulmonale fibrose.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

GVS-rapport 15/11
nintedanib (Ofev[®])

Datum	22 juni 2015
Status	DEFINITIEF

Colofon

Zaaknummer	2014166253
Volgnummer	2015067174
Contactpersoon	mw. J. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. M.R. Kuijpers, apotheker
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Nintedanib (Ofev®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Standaarddosering—8
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Conclusie plaatsing in GVS—9

4 Literatuur—11

1 Inleiding

In de brief van 7 april 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel nintedanib (Ofev®).

1.1 Nintedanib (Ofev®)

Samenstelling

Zachte gelatine capsules in twee sterkten, met respectievelijk 100 en 150 mg nintedanib (als esilaat), 60 capsules per verpakking.¹

Geregistreerde indicatie

Ofev® (nintedanib) is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF).¹ Nintedanib is als weesgeneesmiddel geregistreerd.²

Dosering

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 dagdosis van 300 mg mag niet worden overschreden. Behandeling met nintedanib dient te worden ingesteld door artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van IPF.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Voor de indicatie behandeling 'behandeling van milde tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF)' is het geneesmiddel pirfenidon (Esbriet®) opgenomen in de Regeling zorgverzekering (Rzv) op bijlage 1B. De fabrikant claimt dat nintedanib als onderling vervangbaar beschouwd kan worden met pirfenidon en stelt daarom voor om nintedanib op te nemen in het GVS met plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in een nieuw te vormen cluster samen met pirfenidon.

Vastgesteld door het Zorginstituut na een finale bespreking in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van 22 juni 2015.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van nintedanib is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling. Het orale geneesmiddel pirfenidon (Esbriet®) is opgenomen in het GVS voor de indicatie 'behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose bij volwassenen'. Aan de aanspraak op pirfenidon zijn nadere indicatievoorwaarden verbonden via bijlage 2 onderdeel 90 van de Regeling zorgverzekering.³ Op grond van deze nadere voorwaarden is vergoeding van het gebruik van pirfenidon beperkt tot de geregistreerde indicatie: "Uitsluitend voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen".

Nintedanib (Ofev®) is een nieuwe oraal geneesmiddel geïndiceerd voor behandeling van volwassenen met idiopathische pulmonale fibrose. Gezien het bovenstaande en ondersteund door expert-opinion binnen de relevante beroepsgroep, komt voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van nintedanib (Ofev®) het geneesmiddel pirfenidon (Esbriet®) in aanmerking dat is opgenomen op bijlage 1B in het GVS. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport over nintedanib dat als bijlage hierbij gevoegd is.⁴

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Zowel pirfenidon als nintedanib zijn geregistreerd voor behandeling van volwassenen met idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Het indicatiegebied van nintedanib is wat breder dan dat van pirfenidon omdat de toepassing niet beperkt is tot lichte-matige IPF, maar ook geldt voor ernstige IPF. Gezien de slechte prognose van IPF zullen de meeste patiënten echter in de categorie licht-matig zitten. Het indicatiegebied van beide geneesmiddelen is daarom grotendeels overlappend.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Zowel nintedanib als pirfenidon zijn orale geneesmiddelen.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Nintedanib is geïndiceerd voor behandeling van volwassenen met IPF. Dit geldt ook voor pirfenidon.^{1, 5}

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van nintedanib ten opzichte van pirfenidon. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

De gunstige effecten van nintedanib zijn beoordeeld op basis van twee placebogecontroleerde studies met een follow-up duur van 52 wkn. Hoewel de studies met nintedanib qua opzet niet goed vergelijkbaar zijn met de beschikbare pirfenidon-studies lijken de effecten van nintedanib en pirfenidon voor de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische pulmonale fibrose vergelijkbaar te zijn. De met nintedanib onderzochte populatie komt meer overeen met de IPF-populatie in de dagelijkse praktijk dan de met pirfenidon onderzochte patiëntenpopulatie. Nintedanib remt de afname van het longvolume met circa 50%. Dit effect is consistent aanwezig in alle onderzoeken terwijl het effect van pirfenidon op de achteruitgang van de longfunctie sterk varieert in de afzonderlijke onderzoeken (6%, 35% en circa 40-45% vermindering t.o.v. placebo). Het effect van nintedanib op de afname van de longfunctie is beter onderbouwd dan het effect van pirfenidon en lijkt wat groter. Nintedanib vermindert de kans op geadjudiceerde exacerbaties met 68%. De behandeling met nintedanib laat geen klinisch relevant effect zien op de kwaliteit van leven, voor pirfenidon is geen informatie beschikbaar over deze eindpunten. Voor het eindpunt mortaliteit werd in het eerst jaar van behandeling met nintedanib een trend gezien voor een afname van de kans op overlijden jaar (HR 0,70; p=0,14). Voor pirfenidon liet een meta-analyse op basis van 52 wkn data een HR zien van 0,52 (p=0,01); uit een meta-analyse gebaseerd op 120 wkn follow-up data bleek voor pirfenidon een HR van 0,75 (BI [0,51;1,11]).

Op basis van bovenstaande gegevens komen de gunstige effecten van nintedanib overeen met die van pirfenidon.

Ongunstige effecten

Ernstige bijwerkingen doen zich bij nintedanib en pirfenidon voor in een frequentie die vergelijkbaar is met die van placebo. Beide middelen hebben voor de patiënt hinderlijke gastro-intestinale bijwerkingen die bij een deel van de patiënten dosisaanpassing noodzakelijk maken of in sommige gevallen leiden tot staken van de behandeling. Bij nintedanib treedt vaker diarree op, terwijl bij pirfenidon meer misselijkheidsklachten voorkomen. Bij behandeling met pirfenidon treden daarnaast frequent huiduitslag en overgevoeligheid voor zonlicht op. Het bijwerkingenprofiel van nintedanib verschilt op punten van dat van pirfenidon maar qua ernst en frequenties van de bekende bijwerkingen kan geen voorkeur worden uitgesproken op populatieniveau. Op basis van hiervan kunnen de ongunstige effecten van nintedanib en pirfenidon als vergelijkbaar worden beschouwd.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen nintedanib en pirfenidon.

2.2**Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Nintedanib (Ofev®) is onderling vervangbaar met pirfenidon dat is opgenomen op bijlage 1B en bijlage 2 in het GVS.

2.3**Standaarddosering**

Er is geen DDD vastgesteld voor nintedanib door de World Health Organisation (WHO). In de SmPC van Ofev® wordt een dosering aanbevolen van tweemaal daags 150 mg nintedanib. De standaarddosering van nintedanib kan daarmee worden gesteld op 300 mg/dag. De door de WHO vastgestelde DDD voor pirfenidon is 2,4 g/dag.

2.4**Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Nintedanib (Ofev®) kan op bijlage 1A worden geplaatst, in een nieuw te vormen cluster, samen met pirfenidon.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Nintedanib kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster samen met pirfenidon. De standaarddosis voor nintedanib kan vastgesteld worden op 300 mg per dag. Voor pirfenidon kan worden uitgegaan van een standaarddosis van 2,4 gram.

4 Literatuur

- 1 SmPC nintedanib (Ofev®)
- 2 EMA Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. 7 mei 2013. EMA/COMP/194212/2013.
- 3 Bijlage 2 Regeling zorgverzekering, nr. 90. 10 juni 2015
- 4 Farmacotherapeutisch rapport nintedanib (Ofev®). 2015
- 5 SmPC pirfenidon (Esbriet®)

Farmacotherapeutisch rapport nintedanib
(Ofev[®]) bij de behandeling van idiopathische
pulmonale fibrose bij volwassenen

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

Datum 22 juni 2015
Status DEFINITIEF

Colofon

Uitgave	Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl .
Zaaknummer	2014166253
Volgnummer	2015052141
Contactpersoon	mw. J. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. M.R. Kuijpers, apotheker
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1	Inleiding 7
1.1	Achtergrond 7
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 9
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13
2.1	Zoekstrategie 13
2.2	Databases & websites 13
2.3	Selectiecriteria 13
3	Resultaten 15
3.1	Resultaten literatuursearch 15
3.2	Gunstige effecten 15
3.3	Ongunstige effecten 25
3.4	Ervaring 27
3.5	Toepasbaarheid ^{12 16} 28
3.6	Gebruiksgemak 29
3.7	Eindconclusie therapeutische waarde 29
4	Afkortingenlijst 31
5	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 32
5.1	Nieuw advies 32
6	Literatuur 33
	Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 35
	Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 38
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Samenvatting

In dit Farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van nintedanib bij de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose bij volwassenen. Nintedanib is daarbij vergeleken met pirfenidon op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose bij volwassenen nintedanib een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van pirfenidon.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van nintedanib.

Vastgesteld door het Zorginstituut na een finale bespreking in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van 22 juni 2015.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Idiopathische pulmonale fibrose (IPF) is een zeldzame chronische, progressieve ziekte, gekenmerkt door fibrose onder het oppervlak van de longblaasjes.^{1 2 3} De oorzaak van IPF is onbekend. De huidige hypothese is dat er sprake is van een verstoord herstelproces na beschadiging van het alveolaire epitheel. Ontsteking speelt daarbij waarschijnlijk geen, of een secundaire, rol. Normaal wordt beschadigd epitheel hersteld, waarbij de alveolaire type II cellen een belangrijke rol spelen. Bij IPF patiënten lijkt de functie van deze cellen verstoord en wordt in plaats van nieuw epitheel dysfunctioneel bindweefsel gevormd.⁴ Door deze fibrosering nemen longvolume en diffusiecapaciteit af en ontstaat zuurstoftekort, aanvankelijk alleen bij inspanning, later ook in rust. Longfunctieonderzoek toont een verminderde gaswisseling en een afname van het longvolume (restrictieve longaandoening). Een verschil met COPD is dat de volumestroom te klein is ten opzichte van de longinhoud. Diagnostische criteria van IPF: (a) exclusie van bekende oorzaken van interstitiële longziekte; (b) een bepaald beeld op hogeresolutie(HR)-CT-scan; (c) indien longbiopsie wordt gedaan: een specifieke combinatie van HRCT- en longbioptbeelden.

1.1.2 *Symptomen*

De meeste IPF patiënten ondervinden symptomen van kortademigheid, in eerste instantie alleen bij inspanning. Hoesten, met of zonder sputum, komt ook vaak voor. Deze symptomen nemen toe gedurende het verloop van de ziekte met een afname in longfunctie en kwaliteit van leven, uiteindelijk gevolgd door overlijden.

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De incidentie en prevalentie van IPF in Nederland zijn niet nauwkeurig bekend. Orphanet vermeldt in mei 2014 een prevalentie van 11,5 per 100.000.⁵ De ziekte komt 1,6 maal vaker voor bij mannen dan bij vrouwen, en vaker bij het toenemen van de leeftijd. De mediane leeftijd bij het stellen van de diagnose is 66 jaar (uitersten: 55-75).⁶

Bij ca. 8-15 % van de patiënten komt IPF voor in combinatie met COPD.⁷ Volgens drie IPF-experts zijn er momenteel ca 1500 patiënten met IPF (bekend) in Nederland en is de incidentie ongeveer 2,4/100.000 (i.e. 400 nieuwe patiënten/jaar).⁸ Niet al deze patiënten worden gediagnosticeerd en/of doorverwezen naar één van de expertise centra. Er is een Europees registratiesysteem voor IPF met de naam eurIPFreg: European idiopathic pulmonary fibrosis registry.

1.1.4 *Ernst*

Het natuurlijk beloop van IPF kenmerkt zich door geleidelijke achteruitgang van de longfunctie met als uiteindelijk gevolg overlijden door respiratoir falen of co-morbiditeit. Het overlijden is meestal het directe gevolg van de IPF (~60% van de overleden patiënten). Belangrijke andere oorzaken van overlijden: coronariaalijden, longembolie en longkanker.⁹ Het beloop verschilt per patiënt en is bij diagnose vooraf moeilijk te voorspellen. Meestal is er sprake van geleidelijke progressie van de ziekte in de loop van enkele jaren; soms kan ook sprake zijn van langdurige stabiliteit of juist een zeer snelle achteruitgang. De ernst wordt bepaald op grond van de resterende longfunctie en radiologische afwijkingen. Het beloop kan worden

gecompliceerd door z.g. 'acute exacerbaties', gekenmerkt door sterke achteruitgang van de longfunctie in enkele weken. Bijkomende co-morbiditeit als emfyseem en pulmonale hypertensie kunnen het ziektebeloop negatief beïnvloeden. Op grond van de beschikbare longitudinale studies kan geen harde uitspraak worden gedaan over de mediane overleving; op basis van retrospectieve studies wordt de mediane overleving geschat op 2-5 jaar na het stellen van de diagnose (resp. ernstige, matige of lichte vorm van IPF). De 5-jaarsoverleving is 20%.⁶

1.1.5

Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Nederland volgt in principe de internationale richtlijn voor diagnostiek en behandeling van IPF (ATS/ERS/JRS/ALAT Statement Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management, 2011.¹¹ De werkgroep Interstitiële Longziekten van de NVALT (Ned Ver voor Artsen etc zie afkortingenlijst) heeft deze richtlijn in 2013 aangepast aan de Nederlandse situatie en aangevuld met na 2010 verschenen informatie. De aanpassingen en aanbevelingen voor de Nederlandse situatie zijn vastgelegd in het Position Paper 'Diagnostiek en behandeling Idiopathische Pulmonale Fibrose'.⁹ De aanbevelingen hebben de status van 'expert opinion'. Tot de behandelmogelijkheden behoren longtransplantatie, pirfenidon of deelname aan klinisch onderzoek.^{6,9} Vanwege grote individuele verschillen in het klinisch beloop kan de behandeling van patiënt tot patiënt aanzienlijk verschillen. Behalve pirfenidon zijn de overige medicamenteuze behandelingen te beschouwen als 'beste ondersteunende zorg'. Longtransplantatie is de enige behandeling met een bewezen effect op de mortaliteit.⁶ Vanwege de relatief hoge leeftijd bij diagnosestelling, comorbiditeiten en een gebrek aan donoren komt slechts een beperkt deel van de patiënten hiervoor in aanmerking. Het geneesmiddel pirfenidon is enkele jaren geleden beschikbaar gekomen en kan de ziekteprogressie vertragen.⁶ Het NVALT Position Paper beschrijft de plaats van pirfenidon in de behandeling als volgt:

- Het wordt aanbevolen de meeste patiënten met milde tot matige idiopathische pulmonale fibrose (FVC \geq 50%) te behandelen met pirfenidon, waarbij de diagnose IPF bevestigd dient te zijn op basis van multidisciplinaire bespreking in een gespecialiseerd centrum. Evaluatie van de behandeling dient na 6 maanden plaats te vinden (eveneens in/i.o.m. met een gespecialiseerd centrum);
- Bij patiënten met milde IPF en geen/nauwelijks klachten kan ervoor worden gekozen pas te starten met therapie als progressie van de ziekte is vastgesteld.
- De voorgaande aanbevelingen zijn gebaseerd op de volgende stemuitslag: 16 voor, 0 tegen, 4 onthouding.

Op dit moment worden naar schatting van drie IPF experts circa 200 patiënten in Nederland met pirfenidon behandeld.⁸

1.1.6

Nintedanib (Ofev®) capsules à 100 en 150 mg nintedanib (als esilaat)

1.1.6.1

Geregistreerde indicatie

Ofev® (nintedanib) is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF).¹²

1.1.6.2

Dosering

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 dagdosis van 300 mg mag niet worden overschreden. Behandeling met nintedanib dient te worden ingesteld door artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van IPF.

- 1.1.6.3 **Werkingsmechanisme**
Nintedanib is een klein-moleculaire tyrosinekinaseremmer. Tyrosinekinasen spelen een rol in een aantal biochemische signaalroutes die de aanmaak van bindweefsel aansturen. Nintedanib blokkeert de activiteit van de volgende receptoren: vasculaire endotheliale groeifactor (VEGFR1-3), fibroblastgroeifactor (FGFR1-3) en van bloedplaatjes afgeleide groeifactor (PDGFR α en β). Activering van deze receptoren is essentieel voor proliferatie, migratie en differentiatie van longfibroblasten /myofibroblasten. Ze spelen een sleutelrol in de pathologie van idiopathische pulmonale fibrose (IPF).⁴ De potentiële invloed van VEGFR-remming door nintedanib en de anti-angiogene activiteit van nintedanib op de IPF-pathologie zijn nog niet volledig opgehelderd. Bij patiënten met IPF remt nintedanib de proliferatie en migratie van fibroblasten en de transformatie van fibroblasten tot myofibroblasten.¹²
- 1.1.6.4 **Bijzonderheden**
Nintedanib heeft voor de behandeling van IPF de status van weesgeneesmiddel.^{13 14} Onder de merknaam Vargatef® is nintedanib ook geregistreerd voor behandeling van volwassenen met lokaal gevorderd, gemetastaseerd of lokaal recidiverend niet-kleincellig longcarcinoom van adenocarcinoomtumorstamtype, in combinatie met docetaxel na eerstelijnschemotherapie.¹⁵

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

- 1.2.1 *Vraagstelling*
Wat is de therapeutische waarde van nintedanib (Ofev®) ter behandeling van idiopathische pulmonale fibrose bij volwassenen vergeleken met pirfenidon?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*
Volwassen patiënten met idiopathische pulmonale fibrose.
- 1.2.3 *Interventie*
Nintedanib.
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*
Behalve het sinds enkele jaren beschikbare pirfenidon is er geen ander geneesmiddel beschikbaar om de ziekteprogressie van IPF te remmen.^{9 16} Pirfenidon is dus de enige behandeling waarmee nintedanib kan worden vergeleken. De NVALT adviseert patiënten met milde tot matige IPF te behandelen met pirfenidon conform de richtlijnen omschreven in de Position Paper IPF.⁹ Pirfenidon is in 2011 als eerste geneesmiddel voor deze categorie patiënten geregistreerd. Ter controle heeft de fabrikant aan een panel van drie IPF-experts de vraag voorgelegd met welke behandeling nintedanib vergeleken dient te worden:⁸
- Voor behandeling van milde/matige IPF kan nintedanib worden vergeleken met pirfenidon: beide middelen remmen de progressie van de ziekte. Andere geneesmiddelen of behandelingen met een vergelijkbaar effect zijn er niet.
 - Voor behandeling van ernstige IPF is pirfenidon niet geregistreerd en kan daarom niet als vergelijkende behandeling dienen voor een beoordeling van nintedanib. De enige alternatieve behandeloptie bij ernstige IPF is longtransplantatie. Met name vanwege de relatief hoge leeftijd bij diagnosestelling, comorbiditeit en een gebrek aan donoren, komt in de praktijk slechts een zeer beperkt deel van de patiënten hiervoor in aanmerking. Voor de beoordeling van nintedanib is longtransplantatie daarom geen vergelijkende behandeling omdat dit in de praktijk praktisch niet beschikbaar of niet toepasbaar is.

Bij deze beoordeling wordt daarom alleen de vergelijking gemaakt met pirfenidon.

Ten tijde van het onderzoek met nintedanib was pirfenidon nog niet beschikbaar. Nintedanib is daarom in klinisch onderzoek vergeleken met placebo (toegevoegd aan 'beste ondersteunende zorg'). De beoordeling van de therapeutische waarde van nintedanib ten opzichte van pirfenidon zal daarom plaatsvinden op basis van een indirecte vergelijking tussen de klinische studies van nintedanib en pirfenidon, alle uitgevoerd ten opzichte van placebo.

1.2.5

Relevante uitkomstmaten

De geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC) is algemeen geaccepteerd als de meest reproduceerbare en best objectiveerbare surrogaatmarker om ziekteprogressie van IPF uit te drukken.^{6 9 17} De uitkomst van de afname in FVC kan op meerdere manieren gepresenteerd worden: snelheid van afname in ml/tijdseenheid (meestal per jaar), als absolute afname in ml t.o.v. een uitgangspunt en als percentage van de patiënten met < 5% of <10% afname van de FVC (percentage responders). De voorkeur gaat uit naar afname van de FVC in ml/jaar. In het commentaar bij de internationale richtlijn wordt ziekteprogressie benoemd op basis van o.a. een afname van de FVC met 10%.¹¹ In de praktijk wordt vaak absolute afname in FVC gebruikt als maat voor ziekteprogressie van een individuele patiënt.⁸ Secundaire uitkomstmaten zijn acute IPF-exacerbaties, kwaliteit van leven, mortaliteit en overlijden door respiratoir falen.¹⁸ De SGRQ-score (St George's Respiratory Questionnaire) is een instrument om QoL (Quality of Life) bij longaandoeningen te meten. Toename in de score duidt op afname van QoL; een verandering/verschil van 4 punten wordt als klinisch relevant beschouwd.¹⁹ Progressievrije overleving wordt gedefinieerd aan de hand van longfunctie (FVC en DL_{CO}) en overlijden. Bij de uitkomstmaat 'progressievrije overleving' werden door een drietal Nederlandse experts enkele kanttekeningen geplaatst, omdat het een samengesteld eindpunt betreft en het effect mogelijk door één van de afzonderlijke eindpunten gedreven wordt.⁸ Ook de bruikbaarheid van het eindpunt mortaliteit kent volgens hen beperkingen. Verschillen in onderzochte populaties, het grillige en onvoorspelbare verloop van IPF en de relatief korte follow-up in een nog redelijk gezonde populatie (met beperkte kans op IPF-gerelateerde mortaliteit) maken de kans dat verschillen op toeval berusten groot.⁸ De Nederlandse IPF experts geven aan dat men, naast het effect op de achteruitgang van de FVC, ook behoefte heeft aan gegevens over het effect op de DL_{CO} als maat voor de zuurstofopname. Deze parameter is echter in geen enkel onderzoek als eindpunt meegenomen omdat gestandaardiseerde bepaling hiervan in internationaal onderzoek in de praktijk niet haalbaar is gebleken.

Longfunctie-parameters

Sp_{O2}: arteriële zuurstofsaturatie (in %) bij pulsoximetrie.

Pa_{O2}: arteriële zuurstofdruk in mmHg.

(F)VVC: (geforceerde) vitale capaciteit, het verschil in longvolume tussen maximaal inademen en maximaal uitademen. Bij de VC-test blaast de patiënt de lucht langzaam uit en bij de FVC-test zo snel mogelijk. De VC en de FVC worden soms in liters uitgedrukt, maar vaker als percentage van de voorspelde waarde op basis van het gemiddelde longvolume van personen met dezelfde leeftijd en geslacht.

DL_{CO}: diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide.

1.2.6

Relevante follow-up duur

De registratie-studies die met pirfenidon zijn uitgevoerd hebben een follow-up van 72 wkn. Een recente nieuwe studie met pirfenidon heeft een follow-up van 52 wkn.²⁰ Voor een goede vergelijking met pirfenidon dient de minimale follow-up van de studies met nintedanib minimaal 52 wkn te zijn.

1.2.7

Vereiste methodologische studiekekenmerken

Een Randomised Controlled Trial (RCT) voor het onderzoek naar de effectiviteit van nintedanib is qua design uitvoerbaar. Het bewijs voor de therapeutische waarde van nintedanib dient te zijn gebaseerd op de resultaten van één of meer RCT's.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling van nintedanib (Ofev®) werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA) over (Ofev®).^{12 14} De literatuursearch werd verricht met de volgende zoektermen: (idiopathic pulmonary fibrosis AND nintedanib) OR (idiopathic pulmonary fibrosis AND Ofev). Tevens werd een literatuursearch verricht naar nieuwe relevante gegevens over pirfenidon met de volgende zoektermen: (idiopathic pulmonary fibrosis AND pirfenidone) OR (idiopathic pulmonary fibrosis AND Esbriet).

2.2 Databases & websites

De literatuursearches zijn doorgevoerd in Medline, EMBASE, de Cochrane Library, European Clinical Trials Database (<https://eudract.ema.europa.eu/>) en ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) op 15 april 2015.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte richtlijnen en/of standpunten omtrent idiopathische pulmonale fibrose bij volwassenen:

- NVALT (Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose)
- ATS/ERS/JRS/ALAT (gezamenlijke beroepsverenigingen in de VS, Europa, Japan en Latijns-Amerika).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten en beoordelingen over behandeling van volwassenen met idiopathische pulmonale fibrose (IPF): NICE, UK NHS (National Health Service), IQWiG, EUnetHTA. Deze search leverde een document op met uitgangspunten voor de beoordeling van nintedanib door NICE.⁷ Afgeronde en uitgebrachte beoordelingen over nintedanib bij IPF zijn niet gevonden.

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 in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:
Exclusie: verslagen van dierexperimenteel onderzoek, publicaties van klinische onderzoeken in supplementen van tijdschriften zonder 'peer review', abstracts, posters en proceedings.

Inclusie: publicatie aan de hand van nieuw verzamelde data, relevante uitkomstmaten.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De search naar gegevens over nintedanib leverde 36 publicaties op. Op basis van de inclusie en exclusiecriteria werden tien publicaties geëxcludeerd. Van de resterende 26 hadden er twee betrekking op nieuw gepubliceerde data van de drie klinische trials die met nintedanib zijn uitgevoerd (TOMORROW, INPULSIS 1 & 2).^{21 22} De TOMORROW studie is een fase-2 dose-finding studie en wordt niet meegewogen bij de beoordeling.²¹ De overige 24 publicaties hadden betrekking op de data die verzameld werden in deze drie klinische trials.

De search naar nieuwe gegevens over pirfenidon leverde 187 resultaten op. Daarvan werden 83 publicaties geëxcludeerd op basis van de genoemde exclusiecriteria. Van de 104 overgebleven publicaties bleken er 78 geen nieuwe klinisch relevante gegevens te bevatten; 26 publicaties betroffen nieuw gepubliceerde data. Slechts vier van deze 26 publicaties betroffen placebogecontroleerd onderzoek bij de indicatie IPF: Azuma et al, Taniguchi et al, Noble et al (CAPACITY) en King et al (ASCEND).^{20 23 24 25} De overige 22 publicaties waren niet relevant voor de vergelijking met nintedanib.

De studie van Azuma et al bij pirfenidon is niet bruikbaar voor een indirecte vergelijking met nintedanib vanwege een ander primair eindpunt (SpO₂ = arteriële zuurstofsaturatie bij pulsoximetrie) dan het eindpunt in de nintedanib studies (afname FVC).²³ Bovendien is een afwijkende dosering onderzocht en is het onderzoek voortijdig afgebroken. Het onderzoek van Taniguchi et al, met een dosering van 1800 mg pirfenidon, is uitgevoerd bij uitsluitend Japanse patiënten en hanteerde als inclusiecriteria 'desaturatie' tijdens een inspannings-test.²⁴ Het primaire eindpunt was SpO₂. Dit eindpunt is gedurende het onderzoek gewijzigd in FV (vitale capaciteit). Vanwege het afwijkende inclusiecriteria, het afwijkende primaire eindpunt en omdat de studiepopulatie mogelijk niet vergelijkbaar is met die in de nintedanib-studies, is deze studie ook geëxcludeerd.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 1**

De geëxcludeerde studies (12, 13), zijn weergegeven in **bijlage 2**.

De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 3**.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

Nintedanib studies

Er zijn twee placebogecontroleerde fase-3 studies beschikbaar, de studies INPULSIS-1 en INPULSIS-2.²² De dosering van 150 mg nintedanib tweemaal daags in deze studies is gekozen op basis van de fase-2 dose-finding studie TOMORROW. De twee INPULSIS-studies zijn identiek qua opzet. De geïncludeerde patiënten hadden gemiddeld een FVC% van 80%. Ter vergelijking: IPF-patiënten die voor longtransplantatie in aanmerking kwamen hadden een gemiddelde FVC van 51%.² Patiënten die op basis van een HRCT-scan een beeld vertoonden overeenkomstig 'UIP' (usual interstitial pneumonia) konden geïncludeerd worden. Alle CT-scans werden centraal beoordeeld; 97,5% van de patiënten had een HRCT beeld dat overeen kwam met UIP. Patiënten met een 'possible UIP' HRCT beeld konden alleen ingesloten worden als een longbiopt een 'definitief' or 'mogelijk' UIP patroon vertoonde. De inclusie criteria voor de INPULSIS onderzoeken waren wat soepeler

dan de internationale richtlijnen die ten tijde van het opzetten van het onderzoek nog in ontwikkeling waren.¹¹

De primaire uitkomstmaat in de INPULSIS-studies is de FVC, uitgedrukt in de (berekende) absolute afname van de FVC over een jaar, bepaald door de hellingshoek van de afname te bepalen op basis van alle beschikbare meetgegevens per patiënt. De absolute afname van de FVC, het aantal acute IPF-exacerbaties, de SGRQ-score, de mortaliteit en het percentage responders waren secundaire eindpunten. Een FVC responder is een patiënt met een absolute afname in FVC van max. 5%, een drempel die indicatief is voor het verhoogde risico van mortaliteit. Criteria voor een exacerbatie waren in het studieprotocol van de INPULSIS-studies vastgelegd. Er is geen uniforme definitie voor een IPF-exacerbatie.²⁶ Verschil in interpretatie werd uitgesloten m.b.v. een geblindeerde beoordeling door een expert panel. 'Geadjudiceerde exacerbaties' omvat IPF-exacerbaties die door het panel als 'zeker' of 'waarschijnlijk' werden geclassificeerd.

In de INPULSIS onderzoeken is –in tegenstelling tot bij het pirfenidon onderzoek– geen gebruik gemaakt van de 6-MWT. De uitvoering van deze test is in de praktijk lastig en moeilijk te standaardiseren tussen de verschillende centra, waardoor de test minder betrouwbaar is bij multicenter studies. Daarnaast is de prognostische waarde beperkt.⁹

Resultaten studies nintedanib versus placebo

Tabel 1 laat de resultaten van de INPULSIS-studies zien. De primaire uitkomstmaat voor het effect op de longfunctie was de berekende jaarlijkse afname van de FVC in ml. De jaarlijkse afname van het longvolume wordt met 49% geremd (gepoolde data). Ook andere manieren om de achteruitgang in longfunctie te objectiveren (zoals de absolute afname van de FVC en het percentage responders, te weten patiënten met <5% of <10% afname van de FVC) laten in beide onderzoeken consistent een gunstig effect zien. In beide INPULSIS studies is het percentage responders significant hoger dan in de placebogroep, zowel bij een drempel van 5% als bij een drempel van 10%. De grootte van het effect van nintedanib op de longfunctie is in beide INPULSIS onderzoeken vergelijkbaar (zie tabel 2). Het verschil tussen de nintedanib-arm en de placebo-arm neemt toe in de tijd; er is geen indicatie voor een maximaal effect, of afname van de werkzaamheid in de tijd.²²

Conclusie: nintedanib remt de afname van FVC (ml/jaar) met 49% ten opzichte van placebo.

In het INPULSIS-2 onderzoek werd een statistisch significante afname gezien van het risico op een 'door de onderzoekers gerapporteerde exacerbatie'; in INPULSIS-1 werd geen verschil gezien. De gepoolde resultaten laten een niet-significante afname zien (HR 0,64. BI 0,39-1,05; p=0,08). Voor het eindpunt 'geadjudiceerde exacerbaties' werd voor de gepoolde data een significante afname gezien van het aantal exacerbaties (HR 0,32. BI 0,16-0,65; p<0,001).²⁷

Conclusie: nintedanib vermindert mogelijk de kans op door de onderzoekers gerapporteerde acute IPF-exacerbaties met 36% (p=0,08). Nintedanib vermindert de kans op een geadjudiceerde exacerbatie met 68% (p=0,001).

INPULSIS-2 liet een klein effect zien op de mate van achteruitgang in de SGRQ-score voor kwaliteit van leven in het voordeel van nintedanib; INPULSIS-1 liet geen verschil zien. Een mogelijke verklaring voor het verschil tussen beide studies is dat de scores in het INPULSIS-2 onderzoek positief beïnvloed werden door het kleinere aantal acute exacerbaties in de nintedanib-arm.

Conclusie: De behandeling met nintedanib heeft geen klinisch relevant effect op de

kwaliteit van leven bij IPF.

De kans op overlijden in de onderzochte populaties is gering en de INPULSIS studies waren te klein en te kort qua follow-up om een verschil in mortaliteit aan te tonen. Wel laten de resultaten van alle overlevingseindpunten consistent een numeriek verschil ten gunste van nintedanib zien. Na 52 wkn werd een afname gezien van de kans op overlijden van 30% en een afname van 26% van de kans op overlijden door respiratoire oorzaken (gepoolde data).

Conclusie: De studies zijn te klein om een uitspraak te doen over een effect op overleving, er zijn wel aanwijzingen voor een lagere mortaliteit en mortaliteit door respiratoire oorzaak in de nintedanib groep.

Resultaten studies pirfenidon versus placebo

De evidentie voor de effecten van pirfenidon is besproken in het beoordelingsrapport uit 2012 van Zorginstituut Nederland.⁶ De WAR van het Zorginstituut Nederland heeft haar beoordeling gebaseerd op vier destijds beschikbare placebogecontroleerde studies met pirfenidon bij milde/matige IPF. Dit waren CAPACITY-1 en CAPACITY-2 en de studies beschreven in de publicaties van Azuma en Taniguchi.^{23 24 25} De conclusie over pirfenidon in dit rapport luidde:

“Er zijn onvoldoende gegevens over een eventueel effect van pirfenidon op de overleving van patiënten met IPF. Ook een effect op de longfunctie is onzeker; twee van de beschikbare studies zijn methodologisch zwak en de bevindingen in de twee CAPACITY-studies zijn niet consequent statistisch significant en nauwelijks klinisch relevant. Hoewel de onderbouwing gebrekkig is, wijzen enkele van de bevindingen in de richting van effectiviteit van pirfenidon ten opzichte van alleen goede ondersteunende zorg”.

De evidentie voor pirfenidon is sindsdien uitgebreid door de publicatie over de ASCEND-studie die klinisch relevante gegevens heeft opgeleverd.²⁰ Dit onderzoek vergeleek pirfenidon 2403 mg met placebo gedurende 52 wkn. De diagnose IPF werd gesteld conform criteria van de internationale richtlijnen.¹¹ Primair eindpunt in de ASCEND-studie was de afname van FVC als percentage non-progressors (patiënten met stabiele longfunctie) en percentage non-responders (patiënten met longfunctieverlies >10% of die zijn overleden). Andere FVC-gerelateerde (secundaire) eindpunten waren de absolute afname van de FVC in ml en de berekende jaarlijkse afname van de FVC in ml ('linear slope'). De belangrijkste secundaire eindpunten waren de afstand in de 6-MWT en PFS (tijd tot >10% achteruitgang in longfunctie of afname van loopafstand \geq 50 meter of overlijden). Additionele secundaire eindpunten waren: kortademigheid (score op UCSD SoBQ¹), mortaliteit en IPF-gerelateerde mortaliteit tot 28 dgn na afloop van het onderzoek. De primaire follow-up tijd van de ASCEND-studie wijkt af van de CAPACITY-studies (52 wkn versus 72 wkn). Het vooraf gespecificeerde statistische analyseplan van de ASCEND-studie omvatte daarom ook een evaluatie van het effect op mortaliteit en IPF-gerelateerde mortaliteit in de gepoolde populatie van de twee CAPACITY-studies en de ASCEND-studie, ter verhoging van de statistische power van het bewijs en om het effect van pirfenidon nauwkeuriger te kunnen schatten. Voor de update van de beoordeling van pirfenidon maakt dit rapport daarom gebruik van de resultaten van deze drie studies die qua opzet ook het meeste aansluiten bij de INPULSIS-studies met nintedanib. De studies over pirfenidon van Azuma et al en Taniguchi et al hanteren een geheel afwijkende uitkomstmaat (SpO₂, zuurstofsaturatie tijdens looptest) en worden daarom uitgesloten van de beoordeling (zie paragraaf 3.1).^{23 24}

Tabel 2 vermeldt de resultaten van de CAPACITY 1 en 2 studies met pirfenidon.²⁵

¹ University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire

Afname FVC

In CAPACITY 1 verminderde pirfenidon de afname van de FVC (primaire uitkomstmaat) met 35%, in CAPACITY 2 met 6% vergeleken t.o.v. placebo. Het lijkt erop dat de uiteenlopende bevindingen in FVC% na 72 wkn kunnen worden toegeschreven aan de heterogeniteit van ziekteprogressie (FT-rapport Esbriet).⁶ Na pooling van beide identieke onderzoeken bleek er wel een statistisch significant absoluut verschil van 2,5% in FVC-afname te zijn tussen de pirfenidon- en placebo-armen na 72 wkn. Dit kwam neer op een vermindering van de afname in FVC met 22,8% over 72 wkn (HR=0,77).

De ASCEND-studie hanteerde een andere primaire uitkomstmaat dan de CAPACITY-studies en een andere follow-up tijd dan de CAPACITY-studies, namelijk 52 wkn. De primaire uitkomstmaat was het percentage non-progressors en percentage non-responders. Wel zijn de afname van de FVC in ml na 52 wkn bekend en de 'linear slope of decline'. Op grond daarvan kan het percentage 'afname' over 52 wkn berekend worden: resp. 45% en 42%.^{20 29} Er is geen vermelding van de gemeten FVC waarden. Daarnaast is een complicatie dat voor de ontbrekende FVC waarden bij overleden patiënten de waarde "0" is ingevoerd. Het effect van deze handelwijze is dat de afname van de longfunctie veel hoger lijkt dan deze in werkelijkheid is: in de placebo arm wordt een afname van 428 ml vermeld, terwijl dat in de overige studies rond 200 ml per jaar ligt. Ook de absolute afname van 235ml in de pirfenidon arm en de 'linear slope of decline' van de FVC in beide armen liggen aanzienlijk hoger dan in andere onderzoeken. Mogelijk wordt door het gebruik van nul-waarden bij overleden patiënten de relatieve afname verder vertekend, omdat in de placebo-arm meer mensen overleden en dus relatief meer nul-waarden vóórkomen. Door deze registratiemethode bij overleden patiënten scoort de longfunctie-afname in de ASCEND-studie waarschijnlijk hoger dan in de CAPACITY-studies.³¹

Mortaliteit

Uit de twee CAPACITY studies (72 wkn follow-up) volgt voor totale mortaliteit een HR van 0,77 (p=0,3) in de met pirfenidon behandelde patiënten. Uit de ASCEND studie (52 wkn follow-up) resulteerde voor totale mortaliteit een HR van 0,55 (p=0,1). Een meta-analyse op basis van de 52 wkn data van de drie studies liet een significant effect voor pirfenidon zien voor het eindpunt mortaliteit (HR 0,52; p=0,01) evenals voor IPF-gerelateerde mortaliteit (HR 0,32; p=0,006).²⁰ Uit een meta-analyse van de FDA gebaseerd op de gegevens van de volledig beschikbare follow up duur (120 wkn) blijkt echter een niet-significante HR van 0,75 (BI 0,51-1,11) voor het eindpunt mortaliteit.²⁸

Conclusie: De vergelijkbaarheid van de pirfenidon-studies onderling is beperkt; geen van de studies hanteerde exact dezelfde primaire uitkomstmaat. Het effect van pirfenidon op de achteruitgang van de longfunctie (FVC-afname) bij IPF varieert sterk in de afzonderlijke onderzoeken (met resp. 6%, 35% en 42-45% vs placebo). Interpretatie van de uitkomsten wordt gecompliceerd door verschillen in de wijze waarop de eindpunten werden berekend en gepresenteerd. Ook voor de secundaire eindpunten acute IPF-exacerbaties en kwaliteit van leven zijn de studies niet goed vergelijkbaar. In een meta-analyse op basis van de 52-wkn data werd een significant effect gerapporteerd op het eindpunt mortaliteit en op de IPF-gerelateerde mortaliteit. Deze winst werd na 120 wkn follow-up echter niet meer gemeten.

Gunstige effecten van nintedanib in vergelijking met pirfenidon

De vergelijking tussen nintedanib en pirfenidon is alleen mogelijk op basis van een indirecte vergelijking tussen de placebogecontroleerde studies met nintedanib enerzijds en de placebogecontroleerde studies met pirfenidon anderzijds. De resultaten van de afzonderlijke studies waarop de indirecte vergelijking is gebaseerd

zijn weergegeven in **tabel 3**. Voor nintedanib zijn dit de twee placebo-gecontroleerde INPULSIS onderzoeken (INPULSIS 1 & 2) en voor pirfenidon de studies CAPACITY 1 & 2 en het ASCEND-onderzoek. Met beide middelen zijn in onderzoek ongeveer evenveel patiënten behandeld. In totaal werden 638 patiënten met nintedanib behandeld (vs placebo n= 423) en 623 patiënten met pirfenidon (vs. placebo n= 624). De vergelijkbaarheid van de studies met nintedanib enerzijds en met pirfenidon anderzijds is beperkt; er zijn verschillen in primaire uitkomstmaten en in follow-up duur. Zo wordt in de pirfenidon onderzoeken de FVC-afname op een andere manier gepresenteerd en wordt op een andere manier gecorrigeerd voor ontbrekende data.

Alleen door studieresultaten te converteren in vergelijkbare uitkomstmaten is een vergelijking mogelijk.

Tabel 1: Gunstige effecten van nintedanib 150 mg BID en placebo bij volwassenen met idiopathische pulmonale fibrose na 52 wkn²²

	INPULSIS-1			INPULSIS-2			GEPOOLD		
	nintedanib (n = 309)	placebo (n = 204)	verschil tov placebo [BI]; p	nintedanib (n = 329)	placebo (n = 219)	verschil tov placebo [BI]; p	nintedanib (n = 638)	placebo (n = 423)	verschil tov placebo [BI]; p
primaire eindpunt									
Jaarlijkse afname FVC in ml	114,7	239,9	125,3 ml [77,7;172,8]; ↓ 52,2%; p<0,001	113,6	207,3	93,7 ml [44,8;142,7]; ↓ 45,2%; p<0,001	113,6	223,5	109,9 ml [75,9;144,0]; ↓ 49,2%; p<0,001
secundaire eindpunten									
Percentage patiënten met FVC-afname < 5%	52,8	38,2	p=0,001	53,2	39,3	p=0,001	53,0	38,8	p<0,001
Percentage patiënten met FVC-afname < 10%	70,6	56,9	p<0,001	69,6	63,9	p<0,18	70,1	60,5	p<0,001
Acute IPF-exacerbaties in % (rapportage onderzoekers)	6,1	5,4	HR 1,15 [0,54;2,42]; p=0,67	3,6	9,6	HR 0,38 [0,19;0,77]; p=0,005	4,9	7,6	HR 0,64 [0,39;1,05]; p=0,08
Geadjudiceerde IPF-exacerbaties in %							1,9%	5,6%	HR 0,32 [0,16;0,65]; p=0,001
SGRQ totaal score	4,34	4,39	-0,05 [-2,50;2,40]; p=0,97	2,80	5,48	-2,69 [-4,95;-0,43]; p=0,02	3,63	4,96	-1,43 [-3,09;0,23]; p=0,09

Mortaliteit in %	3,9	4,9		7,6	9,6		5,5	7,8	HR 0,70 [0,43;1,12]; p=0,14
Mortaliteit met respiratoire oorzaak in %							3,8%	5,0%	HR 0,74 [0,41;1,34]; p=0,14
Absolute afname FVC in ml	95,1	205,0	109,9 ml [71,3;148,6]; p<0,001	95,3	205,0	109,8 ml [70,9;148,6]; p<0,001	94,5	205,0	110,6 ml [83,2;137,9]; p<0,001

Tabel 2: Gunstige effecten van pirfenidon 2403 mg/dag en placebo bij volwassenen met idiopathische pulmonale fibrose na 72 wkn^{6 25}

	CAPACITY-1			CAPACITY-2			CAPACITY-1 EN 2 gepoold		
	pirfenidon (n = 174)	placebo (n = 174)	verschil tov placebo [BI]; p	pirfenidon (n = 171)	placebo (n = 173)	verschil tov placebo [BI]; p	pirfenidon (n = 345)	placebo (n = 347)	verschil tov placebo p
<i>primaire uitkomstmaat</i>									
gem. FVC (%)									
- beginwaarde in ml	74,5	76,2		74,9	73,1		8,5	11,0	
- afname in FVC in %	8,0	12,4	↓ 35,3% relatief; ↓ 4,4% absoluut [0,7;9,1]); p= 0,001	9,0	9,6	↓ 6,5% relatief ↓ 0,6% absoluut [-3,5;4,7]); p=0,5	8,5	11,0	↓ 22,8% relatief ↓ 2,5% absoluut p= 0,005
<i>opvallende secundaire uitkomstmaten*</i>									
% patiënten met FVC-afname ≥ 10%	20	35	p=0,001	23	27	p=0,44	21	31	p=0,003
HR progressie-vrije overleving [95% BI]†	0,64 [0,44;0,95]		p=0,02	0,84 [0,58;1,22]		p=0,36	0,74 [0,57;0,96]		p=0,03
FVC: geforceerde vitale capaciteit									
HR: hazardratio									
BI: Betrouwbaarheids Interval									
*: In beide studies waren er ook na pooling geen statistisch significante verschillen op de secundaire uitkomstmaten: afname in diffusiecapaciteit van de long voor koolmonoxide (DL _{CO}), verandering in dyspnoe-score, verandering in laagste zuurstofsaturatie tijdens de 6-minutenlooptest, en tijd tot ziekteprogressie.									
†: Progressie was gedefinieerd als: FVC-afname met ≥ 10%, DL _{CO} -afname met ≥ 15%, of overlijden.									

Tabel 3 Gunstige effecten van nintedanib en pirfenidon in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij volwassenen met idiopathische pulmonale fibrose (nb: de behandelduur in de INPULSIS- en de ASCEND-studie is 52 wkn^{20,22}; in de CAPACITY-onderzoeken 72 wkn²⁵)

	INPULSIS 1 & 2 (gepoolde data)			CAPACITY 1 & 2 (gepoolde data)			ASCEND		
	<i>nintedanib</i> (n=638)	<i>placebo</i> (n=423)	<i>verschil tov placebo [BI];</i> <i>p</i>	<i>pirfenidon</i> (n = 345)	<i>placebo</i> (n =347)	<i>verschil tov placebo [BI];</i> <i>p</i>	<i>pirfenidon</i> (n =278)	<i>placebo</i> (n =277)	<i>verschil tov placebo [BI];</i> <i>p</i>
(afgeleide) primaire uitkomstmaat in alle onderzoeken: eindpunten gerelateerd aan afname longvolume									
gem. absolute afname van de FVC in ml	95	205	↓ 54% p<0,001				235	428	↓ 45%* p< 0,001
jaarlijkse afname van de FVC† in ml	114	224	↓ 49% p<0,001				164	280	↓ 42%*§ p< 0,001
afname van de FVC in %				8,5	11,0	↓ 22,8% relatief ↓ 2,6% absoluut p= 0,005			
percentage responders (afname FVC <10%)	70	61	p<0,001	79¥	69	BI[4,3;13,9] p=0,003	93,5‡	82,3	niet bekend
secundaire uitkomstmaten									
Mortaliteit in %	5,5	7,8	HR 0,70: BI [0,43;1,12] p=0,14	8,0	10	HR 0,77: BI [0,47;1,28] p=0,315	4,0	7,2	HR 0,55: BI [0,26;1,15] p=0,1

*: Dit zijn secundaire uitkomsten. De data voor de FVC veranderingen behorende bij het primaire eindpunt worden in de publicatie niet vermeld. De hier gegeven waarden zijn mogelijk vertekend door het gebruik van nul-waarden voor overleden patiënten (zie toelichting in de tekst).

†: Linear slope of decline (berekende jaarlijkse afname van de FVC in ml bepaald op basis van alle beschikbare meetgegevens)

§: In de oorspronkelijke publicatie worden andere waarden genoemd. Deze zijn achteraf gecorrigeerd²⁹.

¥: De publicatie geeft alleen het percentage non-responders; voor de vergelijking zijn deze omgezet in het percentage responders.

‡: Het secundaire eindpunt progressievrije overleving is in de ASCEND studie samengesteld uit o.a. het percentage patiënten met >10% achteruitgang in longfunctie; dit percentage is geconverteerd in het percentage met <10% achteruitgang voor de vergelijking met nintedanib.

3.2.2

Discussie

De in- en exclusiecriteria in de INPULSIS onderzoeken met nintedanib waren ruimer dan in het CAPACITY onderzoek met pirfenidon dat op haar beurt weer ruimere criteria hanteerde dan het ASCEND onderzoek. Het gevolg hiervan is dat de patiënten in de ASCEND studie ernstiger verschijnselen hadden, resulterend in een gemiddeld slechtere longfunctie bij inclusie (FVC% 68%), dan patiënten in de CAPACITY studies (FVC% 75%) en INPULSIS studies (FVC% 80%). Zie **bijlage 1**. In de pirfenidon onderzoeken wordt de FVC-afname op een andere manier gepresenteerd en wordt op een andere manier gecorrigeerd voor ontbrekende data dan in de nintedanib-studies. De met nintedanib onderzochte populatie is daarmee een bredere afspiegeling van de IPF-populatie in de dagelijkse praktijk.

Afname van de longfunctie (FVC)

Nintedanib remt de afname van het longvolume met circa 50%. Het effect is consistent aanwezig in alle onderzoeken. Er is geen sprake van een maximaal effect of afname van de werkzaamheid in de tijd. Het effect van pirfenidon op de achteruitgang van de longfunctie varieert sterk in de afzonderlijke onderzoeken (6%, 35% en circa 40-45% vermindering t.o.v. placebo). Het effect van nintedanib op de afname van de longfunctie lijkt groter dan dat van pirfenidon.

Afname van de longfunctie – percentage responders/non-responders

De INPULSIS-studies met nintedanib-studies hebben als secundair eindpunt het percentage responders bepaald (FVC-afname < 5 resp. < 10%). In de pirfenidon onderzoeken is met name gekeken naar het percentage non-responders (≥10% FVC-afname of overlijden) en non-progressors (geen afname in FVC). In **tabel 3** is daarom het (afgeleide) percentage responders opgenomen. Grote verschillen in respons in de placeboarmen van de verschillende studies (61%, 69% en 83% responders) geven aan dat de studies niet goed vergelijkbaar zijn. De vergelijkbare (ten opzichte van placebo statistisch significante) absolute reducties zijn echter een aanwijzing voor een vergelijkbare werkzaamheid van nintedanib en pirfenidon ((9% nintedanib; 10% en 11% pirfenidon).

Exacerbaties

Nintedanib vermindert de kans op geadjudiceerde exacerbaties met 68%. Voor pirfenidon is geen informatie beschikbaar voor dit effect.

Kwaliteit van leven

Nintedanib laat in INPULSIS-2 een gering positief effect op kwaliteit van leven zien (verschil van -2,69 punten, $p=0,02$). Een verschil van 4 punten wordt als klinisch relevant beschouwd.¹⁹ De gepoolde data van de INPULSIS-studies laten geen statistisch significant verschil zien ten opzichte van placebo. Voor pirfenidon zijn geen data over het effect op kwaliteit van leven beschikbaar.

Mortaliteit

Geen van de afzonderlijke studies laat een significant effect zien op de totale mortaliteit. Waarschijnlijk is de sample size te klein en de follow-up van de studies te kort (52-72 wkn), terwijl IPF-gerelateerde mortaliteit zich pas na enkele jaren manifesteert (mediane overleving IPF is 2-3 jaar). Ongeveer een half jaar (26 wkn) na start van de behandeling divergeren de overlevingscurves van de nintedanib-arm en de placebo-arm; over het eerste jaar van behandeling vermindert nintedanib de kans op overlijden met 30% ($p=0,14$).

Uit de afzonderlijke CAPACITY- en ASCEND-studies bleken voor pirfenidon HR's voor totale mortaliteit van 0,77 ($p=0,315$) resp. 0,55 ($p=0,1$) ten opzichte van placebo.

In een vooraf gespecificeerde analyse van de totale mortaliteit in de gepoolde populaties van de ASCEND en de CAPACITY studies (n=1247) reduceerde pirfenidon het risico op overlijden na 52 wkn met 48% in vergelijking met placebo (HR 0,52; BI [0,31;0,87]; p= 0,01). Een analyse door de FDA gebaseerd op de volledige follow-duur (120 wkn) kwam voor pirfenidon uit op een HR van 0,75 (BI [0,51;1,11]) ten opzichte van placebo.²⁸ In de gepoolde populatie van de studies met pirfenidon bleek het risico op IPF-gerelateerde dood na 52 wkn met 68% te zijn gereduceerd in de pirfenidon-arm ten opzichte van de placebo-arm (HR 0,32; BI [0,14;0,76]; p= 0,006).²⁰

3.2.3

Conclusie

De gunstige effecten van nintedanib zijn beoordeeld op basis van twee placebogecontroleerde studies met een follow-up duur van 52 wkn. Hoewel de studies met nintedanib qua opzet niet goed vergelijkbaar zijn met de beschikbare pirfenidon-studies lijken de effecten van nintedanib en pirfenidon voor de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische pulmonale fibrose vergelijkbaar te zijn. De met nintedanib onderzochte populatie komt meer overeen met de IPF-populatie in de dagelijkse praktijk dan de met pirfenidon onderzochte patiëntenpopulatie. Nintedanib remt de afname van het longvolume met circa 50%. Dit effect is consistent aanwezig in alle onderzoeken terwijl het effect van pirfenidon op de achteruitgang van de longfunctie sterk varieert in de afzonderlijke onderzoeken (6%, 35% en circa 40-45% vermindering t.o.v. placebo). Het effect van nintedanib op de afname van de longfunctie is beter onderbouwd dan het effect van pirfenidon en lijkt wat groter. Nintedanib vermindert de kans op geadjudiceerde exacerbaties met 68%. De behandeling met nintedanib laat geen klinisch relevant effect zien op de kwaliteit van leven, voor pirfenidon is geen informatie beschikbaar over deze eindpunten. Voor het eindpunt mortaliteit werd in het eerst jaar van behandeling met nintedanib een trend gezien voor een afname van de kans op overlijden jaar (HR 0,70; p=0,14). Voor pirfenidon liet een meta-analyse op basis van 52 wkn data een HR zien van 0,52 (p=0,01); uit een meta-analyse gebaseerd op 120 wkn follow-up data bleek voor pirfenidon een HR van 0,75 (BI [0,51;1,11]).

3.3

Ongunstige effecten

3.3.1

Evidentie

Tabel 4 geeft een overzicht van de bijwerkingen van nintedanib afgezet tegen de bijwerkingen van pirfenidon toegepast voor de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF).^{12 16 22}

Tabel 4: Ongunstige effecten van nintedanib vergeleken met pirfenidon bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose bij volwassenen

	<i>nintedanib</i>	<i>pirfenidon</i>
meest frequent	diarree (62%) misselijkheid (24%) braken (12%) buikpijn (15%) verminderde eetlust (11%) gewichtsverlies (10%) verhoogde leverenzymen (14%)	misselijkheid (32,8%) huiduitslag (27,8%) vermoeidheid (22,3%) diarree (21,7%) dyspepsie (16,8%) fotosensitiviteit (12,2%)
ernstig	Tot nu toe niet bekend	Tot nu toe niet bekend

3.3.2 *Discussie*

Nintedanib^{12 22}

Diarree is de meest voorkomende bijwerking van nintedanib en treedt op bij ruim 60% van de patiënten. In 3,3% van de gevallen was sprake van ernstige diarree. Deze diarree is meestal goed te behandelen met loperamide. In enkele gevallen (ca. 10% van patiënten) is dosisreductie aan de orde tot minimaal 2x daags 100 mg. Maximaal 5% van de patiënten staakt de behandeling vanwege diarree. Andere klinisch relevante gastro-intestinale bijwerkingen van nintedanib zijn misselijkheid, braken, verminderde eetlust en gewichtsverlies. Misselijkheid of braken was voor 3% van de patiënten reden om te stoppen met de behandeling. Verhoogde leverenzym-waarden traden op bij 13,6% van de nintedanib gebruikers. Een stijging tot >3x Upper Limit of Normal (ULN) werd gezien bij 5% van de patiënten. Deze stijging ging echter niet gepaard met klinische manifeste verschijnselen en was in alle gevallen reversibel. Verder werd voor nintedanib een potentieel relevante, maar niet-significante, toename gezien van het aantal myocard infarcten (1,6% versus 0,5% in INPULSIS-1 en 1,5% versus 0,5% in INPULSIS-2). Er zijn echter geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige of fatale cardiale complicaties.²² In de klinische onderzoeken kwamen ernstige bijwerkingen bij nintedanib even vaak voor als bij placebo (31% en 30% in de nintedanib armen vs. 27% en 33% bij placebo.²²

*Pirfenidon*¹⁶

Bij pirfenidon is misselijkheid de meeste gemelde bijwerking. Behandeling met antiemetica, verlaging van de dosering of staken van de behandeling kan nodig zijn. Daarnaast melden gebruikers van pirfenidon zeer vaak huiduitslag en vaak fotosensitiviteit.¹⁶ In de klinische onderzoeken kwamen ernstige bijwerkingen bij pirfenidon niet vaker voor dan in de placebo-arm.

3.3.3 *Conclusie*

Ernstige bijwerkingen doen zich bij nintedanib en pirfenidon voor in een frequentie die vergelijkbaar is met die van placebo. Beide middelen hebben voor de patiënt hinderlijke gastro-intestinale bijwerkingen die bij een deel van de patiënten dosisaanpassing noodzakelijk maken of in sommige gevallen leiden tot staken van de behandeling. Bij nintedanib treedt vaker diarree op, terwijl bij pirfenidon meer misselijkheidsklachten voorkomen. Bij behandeling met pirfenidon treden daarnaast frequent huiduitslag en overgevoeligheid voor zonlicht op. Het bijwerkingenprofiel van nintedanib verschilt op punten van dat van pirfenidon maar qua ernst en frequenties van de bekende bijwerkingen kan geen voorkeur worden uitgesproken op populatieniveau. Op basis van hiervan kunnen de ongunstige effecten van nintedanib en pirfenidon als vergelijkbaar worden beschouwd.

3.4 **Ervaring**

De ervaring met nintedanib en met pirfenidon is weergegeven in **tabel 5**.

Tabel 5: Ervaring met nintedanib vergeleken met pirfenidon.

	<i>nintedanib</i>	<i>pirfenidon</i>
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	Sinds 2015 in EU	Sinds 2012
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		

3.4.1

Conclusie

Wereldwijd zijn in het klinisch onderzoek voor IPF in totaal 1529 IPF-patiënten behandeld met een of meer doses nintedanib in verschillende doseringen. In de registratiestudies zijn ruim 700 patiënten gedurende 1 jaar behandeld met 150mg nintedanib tweemaal daags.^{21 22} Nintedanib is in de VS (FDA) geregistreerd voor behandeling van IPF en sinds oktober 2014 op de markt.³⁰ In Nederland hebben drie centra ervaring opgedaan met nintedanib voor behandeling van IPF in fase-2 en fase-3 onderzoek bij resp. 16 en 21 patiënten. In het compassionate use programma wordt vanaf februari 2015 ervaring opgedaan bij 29 patiënten. Nintedanib wordt eveneens onderzocht voor een aantal oncologische indicaties. In totaal zijn hierbij 2262 patiënten behandeld met nintedanib, waarvan 140 gezonde vrijwilligers. De ervaring met nintedanib is beperkt en is vrijwel uitsluitend gebaseerd op klinisch onderzoek. Inmiddels is met pirfenidon beperkte ervaring opgedaan. In Nederland worden ca. 200 patiënten met pirfenidon behandeld.

3.5

Toepasbaarheid^{12 16}

Contra-indicaties

Voor nintedanib gelden geen contra-indicaties. Pirfenidon is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van fluvoxamine, bij ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte en bij ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt.

Specifieke groepen

Nintedanib is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met nintedanib en tot ten minste 3 mnd na de laatste dosis. Borstvoeding moet worden gestaakt. Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van pirfenidon bij zwangeren en over de uitscheiding van pirfenidon in moedermelk. Uit voorzorg wordt het gebruik tijdens de zwangerschap afgeraden.

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. Gelijktijdig gebruik van CYP1A2-remmers en -inductoren dient te worden vermeden. De kans op geneesmiddelinteractie via het CYP-systeem is gering. Pirfenidon wordt voornamelijk omgezet door CYP1A2. Gelijktijdig gebruik van CYP1A2-remmers en -inductoren dient te worden vermeden.

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. Voor pirfenidon geldt dat blootstelling aan zonlicht (inclusief zonnelampen) moet worden vermeden i.v.m. mogelijke foto-sensitiviteitsreacties.

3.5.1 *Conclusie*

Zowel pirfenidon als nintedanib kunnen breed toegepast worden. De patiëntenpopulaties bij wie de middelen gebruikt kunnen worden verschillen niet wezenlijk, behalve dat nintedanib ook is geregistreerd voor patiënten met ernstige IPF.

3.6 **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van nintedanib is weergegeven in **tabel 6**.

Tabel 6: Gebruiksgemak van nintedanib vergeleken met pirfenidon

	<i>nintedanib</i>	<i>pirfenidon</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	Twee maal daags	Drie maal daags

3.6.1 *Discussie*

Zowel nintedanib als pirfenidon moeten worden ingenomen met voedsel (tijdens of direct na de maaltijd) om misselijkheid te voorkomen.¹² Pirfenidon moet worden ingeslopen in 3 stappen over 2 wkn tot een dosering van driemaal daags 3 capsules (3 x 801 mg).¹⁶ Bij nintedanib wordt direct gestart met de standaarddosering van tweemaal daags 1 capsule (2 x 150 mg).¹²

3.6.2 *Conclusie*

Er is geen noemenswaardig verschil in gebruiksgemak tussen nintedanib en pirfenidon. De toediening van beide middelen is oraal. De behandeling met nintedanib kan meteen met de beoogde dosering worden gestart, die met pirfenidon moet in twee weken en drie stappen worden opgehoogd tot de beoogde dosering.

3.7 **Eindconclusie therapeutische waarde**

De beoordeling van de therapeutische waarde van nintedanib voor de behandeling van volwassenen met idiopathische pulmonale fibrose ten opzichte van pirfenidon is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen placebogecontroleerde studies met nintedanib en met pirfenidon. Hieruit blijkt dat de gunstige effecten van nintedanib vergelijkbaar zijn met die van pirfenidon. Nintedanib remt de afname van het longvolume met circa 50% op basis van twee studies. Dit effect is consistent aanwezig in de studies terwijl het effect van pirfenidon op de achteruitgang van de longfunctie sterk varieert in de drie afzonderlijke studies (6%, 35% en circa 40-45% vermindering t.o.v. placebo). Het effect van nintedanib op de afname van de longfunctie is beter onderbouwd dan het effect van pirfenidon en lijkt wat groter. Nintedanib vermindert de kans op geadjudeerde exacerbaties met 68% en laat geen klinisch relevant effect zien op de kwaliteit van leven, voor pirfenidon is geen informatie beschikbaar over deze eindpunten. Voor het eindpunt mortaliteit werd in het eerste jaar van behandeling met nintedanib een trend gezien voor afname van de kans op overlijden (HR 0,70; p=0,14). Een meta-analyse van de pirfenidon-studies laat een HR zien van 0,51 (p=0,01) op het eindpunt mortaliteit. Het bijwerkingenprofiel van beide middelen is vergelijkbaar qua ernst en frequenties. Beide middelen hebben gastro-intestinale bijwerkingen die soms dosisaanpassing noodzakelijk maken of incidenteel leiden tot staken van de behandeling. Bij nintedanib treedt vaker diarree

op, bij pirfenidon vaker misselijkheidsklachten. Bij behandeling met pirfenidon treden daarnaast frequent huiduitslag en overgevoeligheid voor zonlicht op. Ernstige bijwerkingen doen zich bij nintedanib en pirfenidon voor in een frequentie vergelijkbaar met die van placebo. Samenvattend luidt de eindconclusie dat bij de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose bij volwassenen nintedanib een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van pirfenidon.

4 Afkortingenlijst

6-MWT	6-minute walk test (6-minuten looptest)
BSC	best supportive care (beste ondersteunende behandeling)
BI	Betrouwbaarheidinterval
DLco	maat diffusiecapaciteit (transport van zuurstof van de long naar het bloed)
FDA	US Food and Drug Administration
FGF(R)	Fibroblast Growth Factor (Receptor)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
FVC	forced vital capacity (geforceerde expiratoire vitale capaciteit, ook omschreven als 'longvolume')
GVS	Geneesmiddelenvergoedingsstelsel
HR	hazard ratio
IPF	idiopathische pulmonale fibrose
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
PFS	Progression Free Survival
PDGF(R)	Platelet Derived Growth Factor (Receptor)
QoL	quality of life (kwaliteit van leven)
RR	relatief risico
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire (kwaliteit van leven vragenlijst voor longaandoeningen)
UCSD SOBQ	University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire
VEGF(R)	Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)
WAR	Wetenschappelijke AdviesRaad

5 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 **Nieuw advies**

Op basis van beperkte 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 geadjuceerde acute IPF-exacerbatie. Behandeling met nintedanib dient te worden ingesteld door artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van IPF.

6 Literatuur

- 1 Barlo NP, Moorsel CHM van, Bosch JMM, et al. Idiopathische pulmonale fibrose; beschrijving van een Nederlands cohort. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:B425.
- 2 Ten Klooster L, van Moorsel CHM et al. Hoge sterfte van patiënten met idiopathische pulmonale fibrose op Nederlandse longtransplantatiewachtlijst. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A3752. 1-7.
- 3 Korthagen NM. Apoptotic and immunological markers in idiopathic pulmonary fibrosis evolving concepts of pathogenesis [proefschrift]. Utrecht; 2012.
- 4 Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis: an integral model. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189 (10): 1161-72.
- 5 ORPHANET. The portal for rare diseases and orphan drugs. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- 6 Farmacotherapeutisch rapport pirfenidon (Esbriet®), Zorginstituut Nederland. 2012. <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2013/1309-pirfenidon-esbriet/1309-pirfenidon-esbriet/pirfenidon+%28Esbriet%29.pdf>.
- 7 Nintedanib for IPF. Final Scope NICE. Maart 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag491/documents/idiopathic-pulmonary-fibrosis-nintedanib-id752-final-scope2>.
- 8 Notulen Consultatiebijeenkomst van Boehringer-Ingelheim met drie IPF-experts over nintedanib bij IPF. 20 november 2014.
- 9 Position paper 'diagnostiek en behandeling van Idiopathische Pulmonale Fibrose' bij: 'An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management'. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).
- 10 GVS rapport 13/16 pirfenidon (Esbriet®).
- 11 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
- 12 Samenvatting van de productkenmerken (Ofev®)
- 13 EMA Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. 7 mei 2013. EMA/COMP/194212/2013.
- 14 European Public Assessment Report Ofev® nintedanib
- 15 Samenvatting van de productkenmerken (Vargatef®)
- 16 Samenvatting van de productkenmerken (Esbriet®)
- 17 Du Bois RM, Weycker D, Albero 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.
- 18 Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011. *Eur Respir J*. 2011;37:743-6.
- 19 Yorke J, PW Jones, JJ Swigris. Development and validity testing of an IPF-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Thorax* 2010; 65: 921-6.
- 20 King, TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM* 2014; 370: 2073-92 (+ supplementary addendum DOI: 10.1056/NEJMoa1402582 (PDF updated August

- 20, 2014)).
- 21 Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM* 2011; 365: 1079-87.
 - 22 Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med* 2014; 370: 2071-82 (+ supplementary addendum DOI: 10.1056/NEJMoa1402584).
 - 23 Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-7.
 - 24 Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-9.
 - 25 Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-9.
 - 26 Ryerson CJ, Collard HR. Acute exacerbations complicating interstitial lung disease. *Curr Opin Pul Med* 2014; 20(5): 436-41.
 - 27 Suissa S, P Ernst. The INPULSIS enigma: exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax Online First*, 9 Dec 2014 as 10.1136/toraxjnl-2014-206598.
 - 28 FDA. US Prescribing Information Esbriet®
 - 29 Correctie op de publicatie King 201415. *NEJM* 2014; 371:1172. (18 september 2014)
 - 30 FDA approves Ofev to treat idiopathic pulmonary fibrosis. October 15, 2014. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm418994.htm>
 - 31 Lederer DJ, Bradford WZ, Fagan EA, et al. Sensitivity analyses of the change in Forced Vital Capacity in a phase 3 trial of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015 Apr 9. doi: 10.1378/chest.14-2817. [Epub ahead of print]

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Follow-up duur	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Nintedanib studies							
Richeldi, 2014 ²²	gerandomiseerde dubbelblinde fase-3 studie; <i>INPULSIS-1</i> (studie1199.32) (A2) ITT	n=513 n=204 PCB n=309 NIN	- man 81% - leeftijd gem. 66,9 - FVC % voorspeld 79,5%	NIN 150 mg BID versus PCB	52 wkn	primair - jaarlijkse afname FVC* in ml secundair - SGRQ-scoreΔ - acute IPF exacerbaties	
Richeldi, 2014 ²²	gerandomiseerde dubbelblinde fase-3 studie; <i>INPULSIS-2</i> (studie 1199.34) (A2) ITT	n=548 n=219 PCB n=329 NIN	- man 77,8% - leeftijd gem. 66,4 - FVC % voorspeld 80,0%	NIN 150 mg BID versus PCB	52 wkn	primair - jaarlijkse afname FVC* in ml secundair - SGRQ-scoreΔ - acute IPF exacerbaties	

Pirfenidon studies							
Noble, 2011 ²⁵	gerandomiseerde dubbelblinde fase-3 studie; <i>CAPACITY-1</i> (studie 004) (A2) ITT	n=348 (n=174 PIR 2403mg)	- man 71% - leeftijd gem. 66 - FVC % voorspeld 74,5%	PIR 801 mg TID versus PCB	72 wkn	primair - afname percentage FVC* voorspeld secundair - verslechtering IPF (samengesteld eindpunt met o.a. exacerbaties) - dyspneu (> 20 punten verslechtering UCSDSoBQ‡ score) - mortaliteit	
Noble, 2011 ²⁵	gerandomiseerde dubbelblinde fase-3 studie; <i>CAPACITY-2</i> (studie 006) (A2) ITT	N=344 (n=171 PIR 2403 mg)	- man 71% - leeftijd gem. 67 - FVC % voorspeld 74,9%	PIR 801 mg TID versus PCB	72 wkn	identiek aan CAPACITY 1	

King, 2014 ²⁰	gerandomiseerde dubbelblinde fase-3 studie <i>ASCEND</i> (A2) ITT	n= 555 (n=278 PIR 2403 mg)	<ul style="list-style-type: none"> - man 79,9% - leeftijd gem. 68,4 - FEV1/FVC ratio < 80% - minimaal 150 m lopen in 6-MWT - gemidd. FVC % voorspeld 67,8% 	PIR 801 mg TID Versus PCB	52 wkn	<p>primair</p> <ul style="list-style-type: none"> - verandering in het percentage van de voorspelde FVC* of overlijden na 52 wkn <p>secundair</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6- MWT¥ - dyspneu (> 20 punten verslechtering UCSDSoBQ‡ score) - progressievrije overleving (tijd tot: >10% afname FVC, >50m afname 6-MWT of mortaliteit) 	Op verzoek van de FDA
<p>† SpO₂ = arteriële zuurstofsaturatie bij pulsoximetrie</p> <p>* (F)VC = (geforceerde) vitale capaciteit</p> <p>‡ UCSDSoBQ = University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire, instrument om mate van dyspneu te meten</p> <p>¥ 6-MWT = 6 minutes walking test</p> <p>Δ SGRQ = Saint George's Respiratory Questionnaire, instrument om QoL te meten bij longaandoeningen</p> <p>§ DLco = longdiffusiecapaciteit voor koolmonoxide</p>							<p>NIN = nintedanib</p> <p>PCB = placebo</p> <p>PIR = pirfenidon</p> <p>BID = 2x daags</p> <p>TID = 3x daags</p> <p>QD = 4x daags</p>

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Azuma, 2005 ²³	<ul style="list-style-type: none">- Onderzoek naar pirfenidon hanteerde een ander primair eindpunt: SpO2 = arteriële zuurstofsaturatie bij pulsoximetrie- Afwijkende dosering- Onderzoek voortijdig afgebroken
Taniguchi, 2010 ²⁴	<ul style="list-style-type: none">- Onderzoek naar pirfenidon hanteerde afwijkend inclusie criterium- Mogelijk niet vergelijkbare populatie (uitsluitend Japans)- Onderzoek hanteerde ander primair eindpunt (SpO2 en VC)
Richeldi, 2011 ²¹	<ul style="list-style-type: none">- fase-2 dose-finding studie (TOMORROW studie)

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG		Samenvatting van de productkenmerken nintedanib ¹²
EMA / CBG		European Public Assessment Report (EPAR) nintedanib ¹⁴
ATS/ERS/JRS/ALAT		An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic Pulmonary Fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management ¹¹
NVALT		NVALT Position Paper diagnostiek en behandeling van Idiopathische Pulmonale Fibrose ⁹

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 22 juni 2015
25^e vergadering van de werkgroep Geneesmiddelen

Agendapunt 4

5 **nintedanib (Ofev[®]), 1A;**

FT-rapport

Inleiding

10 Het betreft de eerste bespreking. Nintedanib (Ofev[®]) is een nieuw geneesmiddel, uit de klasse van tyrosinekinaseremmers, dat sinds 2014 geregistreerd is voor de behandeling van milde tot ernstige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen. Daarnaast is nintedanib in januari 2015 als Vargatef[®] ook geregistreerd voor behandeling van een bepaald type longkanker. Voor behandeling van IPF heeft nintedanib de status van weesgeneesmiddel. Het bepalen van de therapeutische waarde is gebaseerd op een vergelijking tussen nintedanib en pirfenidon voor de behandeling van IPF op basis van een indirecte vergelijking tussen de placebogecontroleerde studies met nintedanib en pirfenidon. 15 De primaire uitkomstmaten in deze studies waren niet exact gelijk. Het Zorginstituut heeft daarom voor de beoordeling gebruik gemaakt van afgeleide resultaten en van secundaire uitkomstmaten.

FT-rapport

20 Discussie

De referent is het eens met de indirecte vergelijking die is uitgevoerd en de concept-conclusie gelijke therapeutische waarde ten opzichte van pirfenidon. In het FT-rapport staat dat pirfenidon voor patiënten met milde tot matige IPF is geregistreerd en zich onderscheidt van middelen zoals acetylcysteïne, prednison, 25 azathioprine en cyclofosfamide, die effectief zijn bij diverse longaandoeningen, maar waarvan de werkzaamheid bij IPF niet is aangetoond. De referent vraagt of deze middelen ook daadwerkelijk voor deze indicatie zijn bestudeerd. Het Zorginstituut geeft aan dat deze middelen niet voor deze indicatie zijn geregistreerd, maar voordat pirfenidon op de markt kwam wel werden voorgeschreven. Dit zal nu niet meer het geval zijn. Het Zorginstituut past dit aan in het rapport en zoekt na of deze middelen voor deze indicatie zijn bestudeerd. 30 In dezelfde paragraaf over de behandeling waarmee vergeleken wordt staat: 'De enige alternatieve behandeloptie bij ernstige IPF is longtransplantatie. Met name vanwege de relatief hoge leeftijd bij diagnosestelling, co-morbiditeit en een gebrek aan donoren, komt in de praktijk slechts een zeer beperkt deel van de patiënten hiervoor in aanmerking. 35 Nintedanib is daarom geen alternatief voor longtransplantatie. Pirfenidon is echter wel een alternatief voor patiënten die niet voor longtransplantatie in aanmerking komen. Dit wordt anders in het rapport geformuleerd. Bij de tabellen staat boven kolom 4 dat het de hazard ratio betreft terwijl hier een verschil wordt aangegeven. 40 De referent stelt voor om in tabel 4, waarin de ongunstige effecten van nintedanib worden vergeleken met pirfenidon bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose bij volwassenen, ook de percentages en de bijwerkingen uit de placebo arm op te nemen. In de conclusie wordt niets gezegd over pirfenidon en wordt alleen ingegaan op nintedanib. De referent stelt voor om ook de conclusies over pirfenidon op te nemen. 45 Bij de contra-indicatie wordt toegevoegd dat ook pirfenidon, net als nintedanib, tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd is. Voor pirfenidon staat dit onder het kopje 'specifieke groepen' vermeld. In tabel 1 en tabel 2 worden dezelfde middelen vergeleken. Een WAR-lid stelt voor om daarom de beschrijving van de middelen in de titel gelijk te trekken. 50 Diarree is de meest voorkomende bijwerking van nintedanib en treedt op bij ruim 60% van de patiënten. Een WAR-lid vraagt naar de graad van deze bijwerking en stelt voor om hier meer over in het rapport op te nemen omdat dit een hinderlijke bijwerking is. Doordat tabel 4 uitgebreid wordt met de bevindingen uit de placebo arm wordt dit punt hierin ook nader uitgewerkt.

55 FT-rapport

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

5 De WAR onderschrijft het concept-advies van het Zorginstituut dat nintedanib een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van pirfenidon. Normaliter worden de concept-rapporten van een 1A beoordeling (clustering), behalve aan de fabrikant, niet uitgestuurd naar de belanghebbende partijen. Omdat voor pirfenidon prijsarrangementen en -afspraken gelden alsmede afspraken in een register zijn gemaakt over start- en stopcriteria wordt het concept-rapport in ieder geval ook aan de NVALT uitgestuurd.