

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_136: Nintedanib (Ofev)
til behandling av progressiv
kronisk fibroserende interstitiell
lungesykdom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

08-10-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

SAMMENDRAG: VURDERING AV OFEV (NINTEDANIB)

Hva er Ofev (nintedanib)?

Ofev (nintedanib) er et legemiddel som blir brukt for å behandle voksne med interstitielle lungesykdommer. Felles for de interstitielle lungesykdommene som er aktuelle for behandling med Ofev er at de kan medføre gradvis økende fibrose, arrdannelse, i lungene og tap av lungefunksjon. Selv om sykdommene har ulike bakenforliggende årsaker, brukes progressivt fibroserende interstitielle lungesykdommer, forkortet PF-ILD, som fellesbetegnelse for sykdomsgruppen. En av sykdommene som faller innunder denne betegnelsen er idiopatisk lungefibrose, IPF. Alle pasienter som får denne diagnosen, vil gradvis få mer arrvev i lungene. For andre interstitielle lungesykdommer vil mengden arrvevsdannelse variere. Hvilken behandling pasienter med PF-ILD får i dag avhenger av den underliggende sykdommen, men for mange av sykdommene benyttes det betennelsesdempende og immundempende legemidler. Ofev vil komme i tillegg til dagens behandling.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

Hva er interstitiell lungefibrose? Du kan lese om sykdommen på helsenorge.no.

Hvor alvorlige er progressivt fibroserende interstitielle lungesykdommer?

Siden pasienter med PF-ILD taper lungefunksjon over tid, vil de oppleve en stadig forverring av åndenød, redusert livskvalitet og ha risiko for tidlig død. De fleste som rammes er middelaldrende og eldre, men siden PF-ILD betegner mange ulike lidelser vil både alder ved diagnose og forventet forløp og alvorlighetsgrad til pasientgruppen variere. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har snakket med anslår at den gjennomsnittlige tiden fra pasientene får de første symptomene til de dør kan være alt fra 2 år til 20 år, avhengig av blant annet underliggende sykdom og behandlingseffekt.

Hvilken pasientgruppe er aktuell for behandling med Ofev?

Det er bare pasienter med progressiv arrvevsdannelse i lungene som er aktuelle for behandling med Ofev. Virkestoffet i Ofev, nintedanib, blokkerer aktiviteten til noen enzymer kjent som tyrosinkinaser. Disse enzymene aktiverer flere prosesser involvert i danningen av arrvev i lungene. Ved å blokkere enzymene bidrar Ofev til å redusere mengden arrvev som blir dannet og kan dermed være med på å bremse symptomutviklingen ved sykdommen.

Hva er nytten av Ofev?

Ofev er vist å kunne bremse nedgangen i lungefunksjon over tid hos pasienter med PF-ILD. Behandling med Ofev gjør dermed at pasientene kan beholde lungefunksjonen lenger enn dersom de ikke får denne behandlingen.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av Ofev har blitt undersøkt i flere studier hvor behandling med Ofev har blitt sammenlignet med placebo, narremedisin. De kliniske studiene har inkludert over 1000 pasienter med IPF og over 650

pasienter med andre arvevdsdannende lungesykdommer. I studiene var hovedmålet for effekt lungefunksjon hos pasientene etter et års behandling med Ofev. Lungefunksjon ble målt ved å måle forsert vitalkapasitet, FVC, hos pasientene. Forsert vitalkapasitet er den maksimale mengden luft pasienten klarer å puste ut etter å ha tatt et dypt innpust. Dette vil reduseres etter hvert som pasientens lungefunksjon blir dårligere.

I studiene hadde pasienter som ble behandlet med Ofev mindre nedgang i lungefunksjon enn pasienter som fikk placebo. Dette betyr at Ofev bremset forverringen av sykdommen. Etter behandling var gjennomsnittlig nedgang i lungefunksjon hos pasientene som fikk Ofev omtrent halvert sammenlignet med de som fikk placebo. Forskjellen var noe mindre i studiene av pasienter som hadde IPF enn i studien av pasienter som hadde andre PF-ILD-sykdommer.

Legemiddelfirmaet Boehringer-Ingelheim har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Ofev påvirker sykdomsutviklingen og livskvaliteten hos pasienter med PF-ILD.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiene og beregningsmodellen som Boehringer-Ingelheim har sendt inn, og norske kliniske eksperter har bidratt med innspill til vurderingen. Vi har vurdert en rekke forutsetninger som Boehringer-Ingelheim har lagt til grunn for å beregne hvor stor nytte pasientene har av behandling med Ofev. Studiene viser en klinisk relevant reduksjon i tapet av lungefunksjon i det tidsrommet som er studert, altså minst et år. I beregningsmodellen er tapet av lungefunksjon benyttet for å anslå nytten av behandlingen i et livstidsperspektiv. Siden pasientene vil dø dersom tapet av lungefunksjon blir stort nok er det i modellen lagt til grunn at pasientene dør når lungefunksjonen når en nedre grense. Basert på tilgjengelig litteratur og innspill fra de kliniske ekspertene mener Legemiddelverket at beregningsmodellen er rimelig.

Hvor mye koster Ofev?

Det koster omtrent 28 000 kroner for en måneds behandling med Ofev. Dette tilsvarer rundt 336 000 kroner hvert år. Boehringer-Ingelheim kan velge å gi rabatt slik at de faktiske kostnadene for sykehusene blir lavere. Pasientene blir i utgangspunktet behandlet så lenge de lever eller til de avslutter behandlingen på grunn av bivirkninger.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som blir behandlet med Ofev beholder lungefunksjonen lenger, og dette gir bedre livskvalitet. Effekten er god i oppfølgingsperioden, men vi vet lite om langtidseffekten. Med unntak av IPF vet vi også lite om effekten av Ofev ved hver av de ulike sykdommene som gir arrdannelse i lungene. Dette må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

For å kunne vurdere nytte og kostnad ved bruk av Ofev må vi regne om prisen til det vi kaller kostnaden for et «godt leveår» (på fagspråket «kvalitetsjustert leveår»). Med et godt leveår mener vi et år helt uten sykdom. Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger brukt mot ulike sykdommer.

Selv med god behandling vil ikke arrdannelse i lungene kunne kureres. En person med PF-ILD vil derfor ha lavere livskvalitet enn en person helt uten sykdom og vil derfor få færre «gode leveår» enn en helt frisk person. Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Ofev vil være rundt 960 000 kroner.

Hvem bestemmer om Ofev skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å beregne et estimat for forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår» er avhengig av alvorlighetsgraden til sykdommen. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene i de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Ofev (nintedanib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Ofev i henhold til bestilling ID2019_136: Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstiell lungesykdom (PF-ILD) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Boehringer-Ingelheim (BI).

Behandling i norsk klinisk praksis

Siden pasientgruppen med PF-ILD er svært heterogen, er behandlingsansvar og valg av behandlingsprotokoller langt på vei avhengig av etiologisk diagnose. Hovedtrekkene innebærer behandling av inflammatorisk komponent med systemiske kortikosteroider eller andre immundempende legemidler. Pasienter med sykdommen idiopatisk lungefibrose, IPF, har i dag tilgang på behandling med både nintedanib og et annet antifibrotisk legemiddel, pirfenidon.

Pasientgrunnlag i Norge

Det foreligger ikke norske tall for forekomsten av PF-ILD, men basert på klinikerinnspill og salgstall for nintedanib og pirfenidon til IPF, regner Legemiddelverket med at opp mot 400 nye pasienter kan være aktuelle for behandling årlig. Dette anslaget inkluderer ikke pasienter som i dag får nintedanib-behandling grunnet IPF (318 pasienter i 2020). Legemiddelverket mener at størrelsen på pasientpopulasjonen med PF-ILD i Norge er svært usikker.

Alvorlighet og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Beregning av alvorlighetsgrad med utgangspunkt i dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for PF-ILD på ca. 12 kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Nytten av nintedanib har blitt undersøkt i flere randomiserte, placebokontrollerte studier. INPULSIS 1 og 2 inkluderte over 1000 pasienter med IPF, mens 650 pasienter med ikke-IPF PF-ILD var inkludert i INBUILD-studien. Legemiddelverket mener det er særlig relevant å se på resultatene fra INBUILD-studien, siden denne studien gir estimater for PF-ILD-pasienter uavhengig av etiologisk diagnose. Det er også av interesse å se denne effekten opp mot resultatene fra INPULSIS-studiene hvor nintedanib er undersøkt hos pasienter med IPF. I alle studiene var hovedutfallsmålet reduksjon i lungefunksjon fra grunnlinjen hos pasientene etter et års behandling med nintedanib. Nedgangen i lungefunksjon ble målt som forsert vitalkapasitet, FVC, hos pasientene. Nedgangen i FVC over 52 uker var signifikant mindre (109,9 og 107,0 ml/år i hhv. INPULSIS- og INBUILD-studiene) hos pasienter som fikk nintedanib, sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Dette tilsvarer en relativ behandlingseffekt på hhv. 49 og 57 %. Studiene viste ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom behandlingsarmene.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene assosiert med bruk av nintedanib er diaré, kvalme og oppkast, abdominalsmerter, nedsatt appetitt, vekttap og økte leverenzymverdier. I løpet av den 52-uker lange studieperioden i INBUILD avsluttet 24 % av pasientene behandlingen prematurt. Dette skyldtes i all hovedsak gastrointestinale bivirkninger.

Legemiddelverket mener at effekt og sikkerhet er godt dokumentert innen studieperioden, men det er usikkerhet rundt langtidseffekten av behandlingen. Siden svært få pasienter døde i løpet av de kliniske studiene, mener Legemiddelverket at overlevelsedataene er for usikre til å kunne benyttes som beregningsgrunnlag i den helseøkonomiske analysen. Imidlertid er dataene for tap av lungefunksjon egnet til å kunne anslå nytten av nintedanibbehandling. Siden pasientene vil dø dersom tapet av lungefunksjon blir stort nok, kan nedgang i lungefunksjon dessuten brukes til å anslå dødsfall som følge av lungefibrose. Basert på tilgjengelig litteratur og innspill fra de kliniske ekspertene mener Legemiddelverket at denne antagelsen er klinisk plausibel.

Kostnadseffektivitet

I innsendt dokumentasjon har BI levert en helseøkonomisk modell for pasienter med ikke-IPF PF-ILD, altså pasientene som per i dag ikke har tilgang på behandling med nintedanib. Siden INBUILD-studien er mest relevant for denne pasientgruppen, er det data fra denne studien som i all hovedsak utgjør grunnlaget for den helseøkonomiske modellen. Selv om Legemiddelverket mener det også er relevant å se på effektdata for IPF-pasienter, er nintedanib et legemiddel rettet spesifikt mot lungefibrosen, og effekten antas å være relativt uavhengig av underliggende diagnose. Legemiddelverket mener de kliniske dataene understøtter denne antagelsen og godtar BIs tilnærming med et beregningsgrunnlag basert på studiedata fra INBUILD.

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i Boehringer Ingelheims grunnanalyse, bortsett fra følgende:

- Endret verdien på nyttetapet ved gastrointestinale bivirkninger fra -0,034 til -0,068
- Endret frekvensen av diaré, oppkast og kvalme i henhold til INBUILD-studien
- Endret oppstartsdosen for nintedanib fra en antatt fordeling på 21 % på 100 mg BID og 79 % på 150 mg BID, til at alle pasienter starter behandling med nintedanib på anbefalt dose i henhold til preparatomtalen på 150 mg BID.
- Anvendt 59 001 NOK som kostnad for livets slutfase, i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, i motsetning til BIs verdi på 259 760 NOK, hentet fra en engelsk publikasjon.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva per pasient. Diskonterte tall.

	Nintedanib	SoC	Differanse
Totale kostnader	1 159 391	168 223	991 168
Totale QALYs	4,06	2,91	1,15
Totale leveår	6,51	4,87	1,64
Merkostnad per vunnet QALY			~958 410
Merkostnad per vunnet leveår			604 063

Boehringer-Ingelheims grunnanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets grunnanalyse

	Nintedanib	SoC	Differanse
Totale kostnader	1 218 255	316 627	901 628
Totale QALYs	4,16	2,97	1,19
Totale leveår	6,51	4,87	1,64
Merkostnad per vunnet QALY			758 114
Merkostnad per vunnet leveår			549 716

De forutsetningene som har størst innvirkning og betydning for resultatet er:

- Sannsynlighet for progresjon
- Sannsynlighet for behandlingsavbrudd
- Inputdata for nyttevekter

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har regnet på budsjettvirkninger for 3 scenarier:

1. Budsjettvirkningene av at Ofev blir besluttet tatt i bruk for hele pasientgruppen med PF-ILD.
2. Budsjettvirkninger av at Ofev blir besluttet å ikke bli tatt i bruk for ikke-IPF PF-ILD-pasienter, men bruken til pasienter med IPF fortsetter med tilsvarende økning som observert siden 2015.
3. Budsjettvirkninger av at Ofev blir besluttet å ikke bli tatt i bruk for hele pasientgruppen med PF-ILD, herunder følgelig en utfasing av Ofev til pasienter med IPF over tid.

Basert på data og antagelser er det i budsjettscenario 1 estimert at å behandle aktuelle pasienter innenfor den fullstendige indikasjonsordlyden (PF-ILD) med Ofev (nintedanib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 210 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. For budsjettscenario 2 er det estimert at å videreføre behandlingen for pasienter med IPF vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 85 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. For budsjettscenario 3 er det estimert at å ikke innføre Ofev (nintedanib) til nye pasienter, og følgelig å fase ut behandling med Ofev (nintedanib) til

pasienter IPF med vil ha en synkende budsjettkonsekvens, hvor det i det femte budsjettåret vil være en legemiddelutgift på ca. 17 millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelkostnaden for nintedanib i budsjettanalysen for ikke-IPF PF-ILD-pasienter er på ca. 322 000 NOK med maksimal AUP inkl. mva, og er hentet fra innsendt modell fra BI. Reseptregisterdata på antall brukere og omsetning av nintedanib, gir en noe lavere kostnaden pr. pasient pr. år på ca. 200 000 NOK med maksimal AUP inkl. mva. Dersom legemiddelkostnaden fra Reseptregisteret legges til grunn, vil budsjettkonsekvensen for pasientgruppen med ikke-IPF PF-ILD ligge rundt 30 % lavere enn det som er beregnet av Legemiddelverket.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vurdert nytte, ressursbruk og alvorlighet for nintedanib til behandling av PF-ILD. Den helseøkonomiske modellen baserer seg på resultater fra INBUILD-studien for pasienter med ulike sykdommer som har til felles at de kan gi en progressiv interstitiell lungefibrose. I denne metodevurderingen har Legemiddelverket beregnet en IKER på omtrent 960 000 kroner per kvalitetsjusterte leveår. Resultatet er i all hovedsak styrt av at pasientene som får behandling med nintedanib har mindre tap av lungefunksjon enn pasienter som får dagens standardbehandling. Ved å legge pasientkarakteristikkene fra INBUILD til grunn i den helseøkonomiske analysen, mener Legemiddelverket at man kan forvente resultater som, i snitt, vil kunne være representative for norske PF-ILD-pasienter. Gitt heterogeniteten innad og mellom de ulike diagnosene som favnes av PF-ILD-begrepet vil man imidlertid vente betydelige variasjoner. I klinisk praksis vil nytten for den enkelte pasient variere på bakgrunn av flere faktorer, deriblant underliggende diagnose, og pasientpopulasjonen som her legges til grunn vil derfor representere en snittpasient. Pasienter med sykdommen IPF er ikke inkludert i beregningsgrunnlaget som inngår i den helseøkonomiske modellen. Denne pasientgruppen har i dag tilgang til behandling med nintedanib, men denne bruken er ikke tidligere metodevurdert. Legemiddelverket mener imidlertid, på bakgrunn av studiedata og kliniske innspill, at det er rimelig å forvente at kostnadseffektiviteten for pasienter med IPF ikke skiller seg vesentlig fra øvrige pasienter med progressiv lungefibrose.

INNHold

FORORD.....	2
SAMMENDRAG: VURDERING AV OFEV (NINTEDANIB)	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHold	10
LOGG	12
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING	14
1.2 KRONISK PROGRESSIV FIBROSERENDE INTERSTITIELL LUNGESYKDOM (PF-ILD)	15
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	19
1.4 BEHANDLING AV PROGRESSIV FIBROSERENDE INTERSTITIELL LUNGESYKDOM	19
1.4.1 <i>Behandling med nintedanib</i>	19
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	20
1.4.3 <i>Komparator</i>	21
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	23
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	24
3 PICO.....	30
3.1 PASIENTPOPULASJON	30
3.2 INTERVENSJON	35
3.3 KOMPARATOR	39
3.4 UTFALLSMÅL	40
3.4.1 <i>Effekt</i>	40
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	50
3.4.3 <i>Livskvalitetsdata</i>	53
4 ØKONOMISK ANALYSE	59
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	59
4.1.1 <i>Modellbeskrivelse</i>	59

4.1.2	<i>Analyseperspektiv</i>	62
4.1.3	<i>Kostnader og ressursbruk</i>	63
4.2	RESULTATER.....	68
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	68
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	68
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	70
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	71
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	72
6	OPPSUMMERING	74
	REFERANSER.....	76
	APPENDIKS 1: OPPRINNELIG DOKUMENTASJON OG HELSEØKONOMISK MODELL.....	78
	APPENDIKS 2: VARIABLER I REGRESJONSLIGNINGER.....	93
	APPENDIKS 3: RESSURSBRUK OG KOSTNADER	96
	APPENDIKS 4: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	100
	APPENDIKS 5: BUDSJETTBEREGNINGER.....	104
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	104
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	104
	<i>6.1.1 Estimat av kostnadsutvikling</i>	106
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	109

LOGG

Bestilling:	ID2019_136: Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Boheringer Ingelheim
Preparat:	Ofev
Virkestoff:	Nintedanib
Indikasjon:	Idiopatisk lungefibrose (IPF). Andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype.
ATC-nr:	L01X E31
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen:	15-01-2015 og 13-07-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket:	19-12-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket:	16-12-2020
Klinikere kontaktet for første gang:	25-09-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket:	26-10-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon:	02-07-2020, 10-09-2020, 04-03-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket:	14-08-2020, 16-12-2020, 11-06-2021
Rapport ferdigstilt:	08-10-2021
Saksbehandlingstid:	297 dager hvorav 100 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 197 dager.
Saksutredere:	Ida Kommandantvold Gudrun Seeberg Boge Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Tesfaye Madebo/ Bas Jeroen de Romijn, Stvg. uni. sykehus Øystein Rasch-Halvorsen, St. Olavs hospital Øystein Fløtten, Haukeland universitetssykehus Annette Kristiansen, Oslo universitetssykehus Marit Wilskow, Nordlandsykehuset
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaikes informasjonskriterie
AUP	Apotekenes utsalgsspris
BI	Boehringer-Ingelheim
BIC	Bayesiansk informasjonskriterie
CTD-ILD	Autoimmune bindevevsassosierte ILDer
DBL	Data base lock
DLCO	Diffusjonskapasitet for CO i lungene
EMA	Det europeisk legemiddelbyrået
FVC	Forsert vitalkapasitet
HP	Kronisk hypersensitivitetspneumonitt
HR	Hasardratio
HRCT	Høyoppløsningscomputertomografi
IIP	Ikke-klassifiserbar idiopatisk interstitiell pneumoni
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ILD	Interstitiell lungesykdom
iNiSP	Idiopatisk ikke-spesifikk interstitiell pneumoni
IPF	Idiopatisk lungefibrose
ITT	Intention to treat
K-BILD	King's Brief Interstitial Lung Disease (sykdomsspesifikt måleinstrument)
KI	Konfidensintervall
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PF-ILD	Progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RHF	Regionalt helseforetak
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire (sykdomsspesifikt måleinstrument)
SSc-ILD	Systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom
TTD	Tid til behandlingsavbrudd («Time to treatment discontinuation»)
TTFAE	Tid til første akutte eksaserbasjon
UIP	Usual interstitial pneumonia

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av nintedanib i henhold til bestilling ID2019_136, og godkjent preparatomtale for Ofev (nintedanib) til behandling av kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom med en progressiv fenotype.

Bestillingsordlyden for ID2019_136 fra Bestillerforum RHF, som ligger til grunn for metodevurdering er i sin helhet: *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom.*

Nintedanib fikk opprinnelig innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i januar 2015, indisert til behandling av den progressive, fibroserende interstitielle lungesykdommen, idiopatisk lungefibrose (IPF). Indikasjonen for nintedanib fra 2015, altså IPF, ble inntil februar 2019 finansiert gjennom individuell stønad og folketrygden etter søknad til Helfo. Nintedanib har aldri blitt metodevurdert av Legemiddelverket for noen indikasjon. I februar 2019 ble finansieringsansvaret for nintedanib overført til de regionale helseforetakene, som betyr at videre forskrivning foregår i spesialisthelsetjenesten via H-resept-ordningen (1). I november 2019 ble det utarbeidet et metodevarsel for nintedanib til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom (PF-ILD); Metodevarselet var basert på INBUILD-studien som lå til grunn for søkt indikasjonsutvidelse for nintedanib til å også gjelde PF-ILD-pasienter med andre bakenforliggende årsaker enn IPF. I januar 2020 ble bestillingsordlyden som sitert i første avsnitt besluttet av Bestillerforum RHF.

I juli 2020 fikk nintedanib innvilget utvidelse av indikasjonen noe som betyr at nintedanib nå er indisert til alle pasienter med PF-ILD, uavhengig av bakenforliggende årsak. Det har imidlertid vært utfordrende for Legemiddelverket å definere pasientgruppen som er aktuell for denne metodevurderingen siden det ikke foreligger en konsensus for hvordan en *progressiv fibroserende fenotype* skal defineres i klinisk praksis, samt at PF-ILD- begrepet er relativt nytt og lite kjent for andre enn spesialister innen fagområdet.

Nytten av nintedanib til PF-ILD har blitt undersøkt i flere randomiserte, placebokontrollerte studier. Effekten av nintedanib er i INPULSIS-studiene undersøkt hos pasienter med IPF, som per i dag har tilgang til behandling med nintedanib, mens INBUILD-studien gir estimater for pasientpopulasjonen som per i dag ikke har tilgang til slik behandling. I den originale dokumentasjonspakken fra BI inngikk kun data fra INBUILD-studien. I INBUILD ble pasienter med en fastsatt IPF-diagnose ekskludert siden disse allerede hadde blitt studert i INPULSIS-studien.

Den første helseøkonomiske modellen ble sendt inn av BI i juni 2020. Legemiddelverket hadde da en rekke innvendinger til selve dokumentasjonspakken og forutsetningene for modellen. Innvendingene fra Legemiddelverket angikk både kvaliteten på den innsendte dokumentasjonen, modellering av nytte og kostnader, samt betraktninger angående manglende dokumentasjon for IPF-populasjonen og INPULSIS-studiene. Siden denne bestillingen angår PF-ILD uavhengig av underliggende diagnose, etterspurte Legemiddelverket dokumentasjon fra BI for INPULSIS-studiene. I endelig dokumentasjon fra BI er derfor

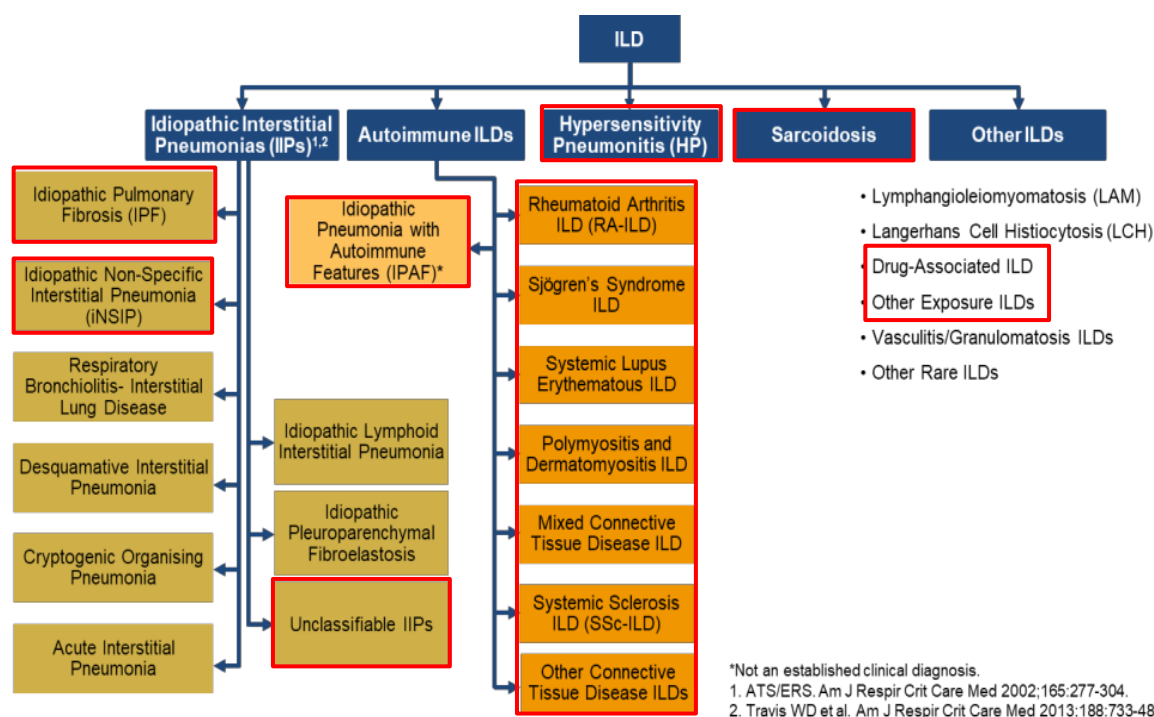
hovedvekten på INBUILD-studien og det er denne som ligger til grunn for de helseøkonomiske beregningene, men INPULSIS-studiene inngår som supplerende dokumentasjon for å også belyse nytten av nintedanibbehandling hos subpopulasjonen med IPF.

Fullstendig oppdatert dokumentasjonspakke ble godtatt av Legemiddelverket i desember 2020. Etter en videre valideringsprosess av denne gav Legemiddelverket tilbakemelding på at de kliniske dataene for totaloverlevelse ikke gav grunnlag for å modellere meroverlevelse på en slik måte som BI hadde gjort. Etter drøfting med Legemiddelverket sendte BI inn en ny modell hvor nytten av nintedanib primært er modellert basert på en nedgang i lungefunksjon. Denne ble først mottatt av Legemiddelverket i juni 2021 og ligger til grunn i den videre vurderingen i denne metodevurderingen. Opprinnelig modell er beskrevet i Appendiks 1.

Det er store likhetstrekk i sykdomsmekanismer og sykdomsforløp, uavhengig av underliggende type av PF-ILD, og virkningsmekanismen for nintedanib retter seg spesifikt mot den fibroserende prosessen. Ved å legge INBUILD-studien til grunn i den helseøkonomiske analysen, mener Legemiddelverket at man kan forvente resultater som, i snitt, vil kunne være representative for norske PF-ILD-pasienter. Gitt heterogeniteten innad og mellom de ulike diagnosene som favnes av PF-ILD-begrepet vil man imidlertid vente betydelige variasjoner på pasientnivå. I klinisk praksis vil derfor nytten for den enkelte pasient variere på bakgrunn av flere faktorer, deriblant underliggende etiologisk diagnose. Resultatene for kostnadseffektivitet kan følgelig forventes å representere sykdomsprosessen *progressiv lungefibrose*, men ikke spesifikke etiologiske diagnoser.

1.2 KRONISK PROGRESSIV FIBROSERENDE INTERSTITIELL LUNGESYKDOM (PF-ILD)

Interstitiell lungesykdom, ILD, er en fenotypisk diagnose karakterisert av betennelse og/eller arrdannelse (fibrose) i lungevevet som omfatter en stor og heterogen gruppe av mer enn 200 ulike lungesykdommer (2). Sykdommen kan blant annet forårsakes av eksponering for skadelige stoffer i yrkessammenheng, være medikamentutløst eller skyldes autoimmune lidelser (blant annet systemisk sklerose, revmatoid artritt). I mange tilfeller kan ikke en spesifikk årsak identifiseres, såkalt idiopatisk sykdom (3, 4). Se Figur 1 for en oversikt over klassifisering av ulike etiologiske ILD-diagnoser.



Figur 1. Klassifisering av interstitielle lungesykdommer basert på etiologi (figur fra BI).

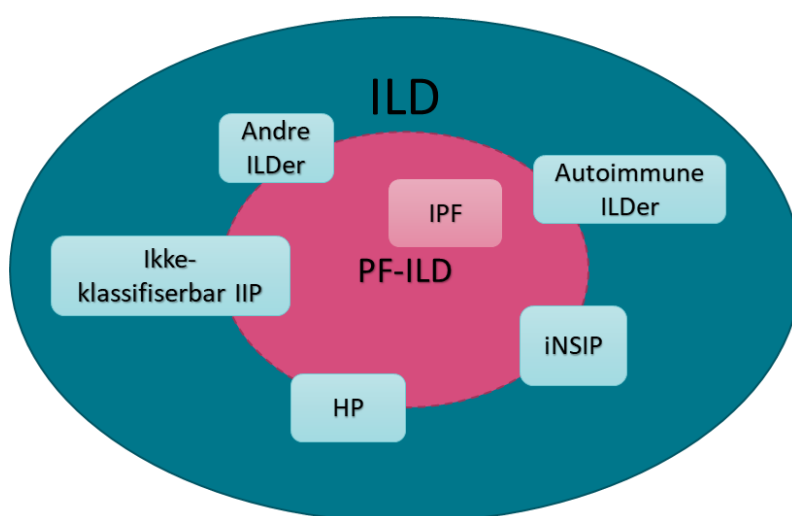
Sykdommer merket i rød ramme er de som oftest er assosiert med fibrose som kan føre til progressiv fibroserende ILD.

Flere av ILD-tilstandene karakteriseres av dannelse av fibrose i alveolene i lungene (se markering i Figur 1). Det fibrotiske vevet forstyrrer normal lungefunksjon og fører til redusert gassutveksling av karbondioksid og oksygen. Åndenød og kronisk tørrhoste er de vanligste symptomene ved fibroserende ILD. Jo mer utbredt fibrose som er tilstede i lungene, jo tyngre blir det å puste for pasienten (3). Pasienter som har et såkalt UIP¹-lignende fibrotisk mønster i lungevevet, vist ved høyoppløselig CT (HRCT), har ofte mer aggressiv sykdom med hurtigere tap av lungefunksjon sammenlignet med pasienter med andre fibrotiske mønstre på lungevevet (5).

Noen pasienter med ILD utvikler en progressiv fenotype karakterisert av stadig økende mengde fibrotisk vev til tross for behandling, såkalt progressiv fibroserende ILD, PF-ILD. Pasienter med PF-ILD har et progressivt tap av lungefunksjon over tid, med stadig forverring av åndenød, tap av livskvalitet og økt risiko for tidlig død (6). En progressiv fenotype er karakteristisk for en av de vanligste interstitielle lungesykdommene, idiopatisk lungefibrose, IPF, men også pasienter med andre kroniske fibroserende ILD-sykdommer kan være progressivt fibroserende (6, 7). En forenklet fremstilling av interstitielle lungesykdommer med risiko for å utvikle progressiv fibrose er vist i Figur 2. Dette inkluderer blant annet idiopatisk ikke-spesifikk interstitiell pneumoni (iNiSP), ikke-klassifiserbar idiopatisk interstitiell pneumoni

¹ UIP: "Usual interstitial pneumonia"

(IIP), autoimmune bindevevsassosierte ILDer (såkalt CTD-ILD, inkluderer bl.a. revmatoid artritt-assosiert ILDer og systemisk sklerose-assosiert ILDer), kronisk sarkoidose (i figuren klassifisert under andre ILDer) og kronisk hypersensitivitetspneumonitt (HP).



Figur 2: Forenklet fremstilling av interstitielle lungesykdommer som kan være assosiert med en progressiv fibroserende fenotype. Andre ILDer inkl. bl.a. sarkoidose og eksponeringsrelatert ILDer. Autoimmune ILDer inkluderer bl.a. revmatoid artritt-assosiert ILDer og systemisk sklerose-assosiert ILDer. Forkortelser: HP – hypersensitivitetspneumonitt, IIP – idiopatisk interstitiell pneumoni, ILDer – interstitielle lungesykdommer, iNSIP – idiopatisk ikke-spesifikk interstitiell pneumoni, IPF – idiopatisk lungefibrose, PF – progressiv, fibroserende.

Den nøyaktige andelen av pasienter med ILDer, ekskludert IPF, som utvikler progressiv fibrose er svært usikker og varierer mellom de ulike sykdommene. En europeisk undersøkelse estimerte andelen til mellom 18 og 32 % (8). Dette samsvarer med resultatene fra en annen nylig publisert undersøkelse av Wuyts et al. (2020) besvart av 40 europeiske lungeleger og revmatologer, hvorav to norske. I denne undersøkelsen oppga legene at i snitt 32 % av pasientene med ikke-IPF fibroserende ILDer hadde en progressiv fenotype (9). Disse tallene er også i tråd med anslagene til det kliniske miljøet som Legemiddelverket har vært i kontakt med, men de norske klinikerne poengterer at estimatene er usikre siden det ikke eksisterer noen konsensus for hvordan en progressiv fenotype skal defineres. Vurderingen baseres på en kombinasjon av utvikling av respirasjonsfysiologiske variabler, symptomer og bildediagnostikk hos ILDer-pasienter som allerede står på optimal behandling. I motsetning til øvrige PF-ILDer-pasienter hvor både tidspunkt og andel av pasientene som utvikler fibrose varierer, er progressiv lungefibrose et av kriteriene for å bli diagnostisert med IPF. Alle IPF-pasienter vil derfor ha progressiv lungefibrose fra diagnosetidspunktet.

I den europeiske spørreundersøkelsen nevnt over av Wuyts et al. 2020, var gjennomsnittstiden 2,3 år fra symptomdebut til progressiv fibrose ble diagnostisert hos pasienter med PF-ILDer (IPF ekskludert) (9). Dette er i samsvar med informasjon fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med som anslår at det kan ta alt fra 1 til 5 år fra pasienten først får symptomer til diagnosen PF-ILDer stilles. Pasienter med PF-ILDer viser

store likheter i sykdomsmekanismer og sykdomsforløp, uavhengig av underliggende type ILD (10). Begrepet PF-ILD er imidlertid relativt nytt og omfatter heterogene sykdomskategorier. Mye er derfor fremdeles ukjent.

Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at symptomer på ILD ofte oppstår i 60-års alderen, men påpeker at siden pasientgruppen er heterogen er det stor variasjonsbredde og mye usikkerhet. I spørreundersøkelsen nevnt over var estimert medianoverlevelse 5 til 6,5 år fra symptomdebut for pasienter som utviklet progressiv lungefibrose (IPF-ekskludert) (8). Disse tallene er i samsvar med erfaringene til klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med, hvor det også påpekes at variasjonen er stor (anslagsvis 2 til 20 år) som følge av den betydelige heterogeniteten i sykdomskategorier, forløp og respons på behandling. Det trekkes frem at pasienter med sarkoidose muligens har en noe bedre prognose enn øvrige tilstander, men at variasjonen innen hver enkelt diagnose er mer fremtredende enn variasjonen mellom diagnosene. Forventet levetid for pasienter med IPF er angitt å være omtrent 2 til 4 år, altså noe kortere enn for øvrige PF-ILD-sykdommer. En betydelig andel (20-25 %) av pasientene med IPF er imidlertid fremdeles i live etter 10 år (11, 12). Pasienter med progressiv fibrose av andre årsaker enn IPF og som har et ikke-UIP-mønster, har bedre prognose enn pasienter med UIP-mønster eller pasienter med IPF, uavhengig av underliggende etiologisk ILD-diagnose.

Pasientgrunnlag

Det foreligger ikke nasjonale tall i Norge for forekomsten av PF-ILD, men klinikerne Legemiddelverket har konferert med henviser til en publikasjon med europeiske data som anslår en prevalens mellom 0,22 og 2,0 per 10 000, hvorav omtrent halvparten har en IPF-diagnose (13). Dette tilsvarer mellom 120 og 1080 personer med PF-ILD i Norge, ekskludert IPF. Basert på en dansk publikasjon (14) som angir en insidens av ILD på 6,6 per 100 000/år i 2009 og tallene fra Wijisenbek et al. (2019), har BI estimert en årlig insidens på omtrent 64 nye pasienter med ikke-IPF PF-ILD og en prevalens på 429 pasienter. Boehringer Ingelheim har ikke levert estimer for den totale PF-ILD-populasjonen med IPF inkludert. Legemiddelverket mener at størrelsen på pasientpopulasjonen med PF-ILD i Norge er svært usikker, men mener på bakgrunn av tilgjengelige kilder at estimatene fra BI for ikke-IPF PF-ILD er rimelige.

Siden nintedanib er tilgjengelig i klinisk praksis til IPF-pasienter, kan salgstillene benyttes for å estimere pasientpopulasjonen for denne gruppen. Ifølge Reseptregisteret fikk 318 personer utlevert nintedanib i 2020. Imidlertid er også pirfenidon godkjent til pasienter med mild til moderat IPF og det ventes at pasientgrunnlaget for nintedanib og pirfenidon er overlappende. Det var 170 pasienter som fikk utlevert pirfenidon i 2020. En studie har vist at omtrent 50 % av IPF-pasienter mottar antifibrotisk behandling (nintedanib og pirfenidon) (15). Dette tilsier at den totale pasientpopulasjonen med IPF i Norge kan være i underkant av 1000 personer. Til sammenligning anslår de spurte lungelegene i undersøkelsen av Wuyts et al. at 73 % av pasienter med ikke-IPF-PF-ILD kan være aktuelle for antifibrotisk behandling (9). Siden mekanismene som fører til lungefibrose ved IPF og øvrige PF-ILD-tilstander er samsvarende, antar BI at andelen pasienter som vil motta nintedanibbehandling hos øvrige pasienter med progressiv lungefibrose vil være omtrent som for pasienter med IPF, altså rundt 50 %. Tallene fra spørreundersøkelsen er usikre, og selv om estimatene er usikre, mener Legemiddelverket at anslaget til BI er rimelig siden det baseres på

en studie av pasienter som faktisk har mottatt behandling. Imidlertid vil nintedanib være eneste tilgjengelige antifibrotiske behandling for pasienter med ikke-IPF PF-ILD, og det er derfor naturlig at alle pasienter som får antifibrotisk behandling vil bli behandlet med nintedanib. Legemiddelverket antar på bakgrunn av resonnementene ovenfor at en eventuell innføring av nintedanib til øvrige PF-ILD-pasienter vil føre til at antallet pasienter som behandles med nintedanib årlig vil øke, for deretter å ligge stabil på inntil 400 pasienter med ikke-IPF-PF-ILD.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgrad. Nærmere omtale finnes i Appendix 4.

Beregning av alvorlighetsgrad med utgangspunkt i dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for pasienter med PF-ILD (ikke IPF) på ca. 12 kvalitetsjusterte leveår. Dette baserer seg på den helseøkonomiske modellen som inkluderer studiedata fra INBUILD-studien hvor pasienter med IPF er ekskludert.

1.4 BEHANDLING AV PROGRESSIV FIBROSERENDE INTERSTITIELL LUNGESYKDOM

1.4.1 Behandling med nintedanib

- *Indikasjon*
Behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne pasienter. Behandling av andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype hos voksne. Behandling avsystemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD) hos voksne.
- *Virkningsmekanisme*
Nintedanib hemmer aktiviteten av en gruppe enzymer som kalles tyrosinkinaser. Disse enzymene er til stede i enkelte reseptorer i lungecellene, hvor de aktiverer flere prosesser som er involvert i dannelsen av fibrose. Ved å hemme disse enzymene, bidrar nintedanib til å redusere dannelsen av fibrotisk vev i lungene og kan dermed bremse sykdomsutviklingen ved fibroserende lungesykdom.
- *Dosering*
Anbefalt dose er 150 mg 2 ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom. Nintedanib er kapsler til oral bruk. Bivirkninger håndteres ved symptomatisk behandling, dosereduksjon og midlertidig behandlingsavbrudd, inntil aktuell bivirkning tillater fortsatt behandling. Behandling kan gjenopptas med full eller redusert dose på 100 mg 2 ganger daglig. Dersom redusert dose ikke tolereres, bør behandlingen seponeres.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene ved behandling med nintedanib inkluderer diaré, kvalme, oppkast, magesmerter, nedsatt appetitt, økte nivåer av leverenzymmer i blodet og vekttap.

For utfyllende informasjon om nintedanib, se preparatomtalen (16).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ingen spesifikke behandlingsretningslinjer for pasienter med progressiv lungefibrose. Nintedanib er som omtalt i avsnitt 1.1, allerede tatt i bruk hos subpopulasjonen av pasienter med IPF. Tilsvarende er pirfenidon, et annet antifibrotisk legemiddel med indikasjon til behandling av mild til moderat IPF, tilgjengelig til denne pasientgruppen. For øvrige PF-ILD-pasienter finnes det per i dag ingen andre legemidler med indikasjon spesifikt til behandling av lungefibrose.

Siden pasientgruppen med PF-ILD er svært heterogen, er behandlingsansvar og valg av behandlingsprotokoller langt på vei avhengig av etiologisk diagnose, og typisk fordelt mellom revmatologer og lungeleger, hvor revmatologene i all hovedsak har ansvar for behandling av de bindevevsassosierte sykdommene. Noen pasienter vil bare observeres, men basert på undersøkelsen av Wuytz et al. (2020), er denne andelen trolig liten (6 % i undersøkelsen) (9). Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med oppgir at behandling av progressiv lungefibrose avhenger av underliggende diagnose, men hovedtrekkene innebærer behandling av inflammatorisk komponent med systemiske kortikosteroider eller andre immundempende legemidler. Flere immundempende legemidler er aktuelle, inkludert syklofosamid, azatioprin og mykofenolat mofetil. Avhengig av etiologisk diagnose vil også biologisk behandling være aktuelt, f.eks. anti-CD20-antistoffet rituksimab. Klinikerne trekker frem at behandling med kortikosteroider er særlig aktuelt til pasienter med kronisk HP, sarkoidose og NSiP, mens undergruppen med bindevevsassosiert ILD som regel vil motta behandling for grunnsykdommen. Klinikerne oppgir videre at behandlingen i hovedsak følger prinsippene angitt i publikasjonen av Maher et al. (2019) (17). I undersøkelsen av Wuytz et al. (2020) oppga legene at systemiske kortikosteroider, mykofenolat mofetil og azatioprin ble benyttet til henholdsvis 45, 39 og 25 % av pasientene med progressiv lungefibrose. I tillegg fikk 30 % av pasientene oksygenbehandling (9). Det er uklart hvor stor effekten av dagens behandling er, men klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med beskriver at dagens behandling generelt har begrenset effekt mot progresjon og tap av lungefunksjon. Innspillene fra klinikerne viser også at klinisk praksis varierer; enkelte oppgir at de vil fortsette pasientene på dagens tilgjengelige behandling til tross for at de utvikler en progressiv fibrose, mens andre kun vil anbefale behandling med glukokortikoider forsøksvis og seponere dersom pasienten ikke responderer.

Lungetransplantasjon kan være aktuelt for enkelte pasienter med endestadium av kronisk, livstruende lungesykdom, kort forventet levetid og høy sannsynlighet for overlevelse etter transplantasjon. I norsk klinisk praksis er lungetransplantasjoner sentralisert til Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og det gjennomføres omtrent 30 transplantasjoner årlig, hvorav klinikerne estimerer at rundt 20 % (tilsvarende omtrent 6 pasienter årlig) skyldes lungefibrose. Innspillene fra klinikerne tilsier videre at de fleste av disse har IPF.

Ved utredning for lungetransplantasjon gjøres det omfattende undersøkelser for å avdekke kontraindiserende tilstander som alvorlig sykdom i andre organsystemer, pågående røyking eller aktivt rusmisbruk, alvorlig overvekt eller underernæring eller annen generell svekkelse som innebærer betydelig begrenset funksjonsnivå med begrenset potensiale for rehabilitering. I tillegg vektlegges alder. Dersom pasienten vurderes som aktuell for lungetransplantasjon settes pasienten på venteliste, men om transplantasjon kan gjennomføres avhenger også av om det blir tilgjengelige egnede organer. Utvikling av endestadiums respirasjonssvikt hos pasienter under 60 år taler sterkt for henvisning til transplantasjonsvurdering. Hos pasienter med lungefibrose anbefales tidlig henvisning til vurdering for transplantasjon grunnet uforutsigbart forløp med fare for rask forverring. Det vil si at de som er aktuelle bør henvises allerede når symptomer/reduert lungefunksjon som følge av lungesykdommen er identifisert. Klinikerne forteller videre at det ikke skilles spesifikt mellom de ulike årsakene til fibroserende lungesykdommer i vurderingen av egnethet for transplantasjon. Unntaket er systemiske lidelser med interstitiell lungesykdom; der gjøres det en individuell vurdering som omfatter affeksjon av andre organer, bindevev og muskulatur. Dersom det er tegn til annen organaffeksjon er man tilbakeholdne med å tilby transplantasjon.

1.4.3 Komparator

Vanlig brukte legemidler som inngår i dagens behandling av pasientgruppen er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3. Oversikt over vanlig brukte legemidler i behandlingen av PF-ILD (tabell modifisert fra BI).

Legemiddel	Klasse	Virkningsmekanisme
Prednisolon eller andre kortikosteroider	Kortikosteroider	Ulike virkninger på metabolismen, modifierer kroppens immunrespons
Syklofosamid	Antineoplastisk og immunmodulerende middel	Cytotoksiske effekter og suppresjon av B- og T-celler
Mykofenolatmofetil	Immunsuppressivt middel	Inhibering av inosin-monofosfat-dehydrogenase
Metotreksat	Antineoplastisk middel, sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel	Ulike virkningsmekanismer inkl. inhibering av purin-metabolisme-enzymene og nedregulering av B- og T-celler
Azatioprin	Andre immunsuppressive midler	Imidasolderivat som konverteres intracellulært til purin-thio-analoger
Rituksimab	Antineoplastisk middel, sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel	Monoklonalt antistoff mot CD20 på B-celler

Pirfenidon	Immunsuppressivt middel	Uklart, multiple målceller. Antifibrotiske og antiinflammatoriske egenskaper
-------------------	-------------------------	---

Til forskjell fra nintedanib, er dagens behandling for pasienter med progressiv lungefibrose i hovedsak rettet mot å begrense inflammasjon og ikke spesifikt mot fibrose. Separate vurderinger for hver enkelt diagnose som er assosiert med risiko for å utvikle progressiv lungefibrose faller utenfor denne metodevurderingen. Siden pasientgruppen som blir rammet av progressiv lungefibrose er svært heterogen, og behandlingsvalg henger sammen med underliggende diagnose, utelukker ikke Legemiddelverket at enkelte av behandlingene som benyttes i dag i noen grad kan bli erstattet ved innføring av nintedanib. Det er imidlertid ikke mulig å gjøre samlede vurderinger av i hvor stor grad dette vil forekomme. Det er likevel relevant å påpeke at siden pasienter med IPF i dag har tilgang til antifibrotisk behandling, hvor de enten blir behandlet med nintedanib eller pirfenidon, kan pirfenidon være aktuell komparator for denne spesifikke gruppen. For gruppen PF-ILD som helhet mener imidlertid Legemiddelverket at behandling med nintedanib i hovedsak vil komme i tillegg til dagens standard støttebehandling, og at dagens behandlingsoalternativer i liten grad vil fortrennes. I henhold til de kliniske studiene har Legemiddelverket derfor valgt *ingen aktiv behandling* som komparator i metodevurderingen.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Nintedanib fikk opprinnelig innvilget MT til behandling av IPF i januar 2015 på bakgrunn av resultater fra to dobbeltblindede, randomiserte fase III-studier, INPULSIS-1 og INPULSIS-2. I juli 2020 fikk nintedanib indikasjonsutvidelse til å gjelde alle pasienter med PF-ILD uavhengig av bakenforliggende årsak. Indikasjonsutvidelsen ble innvilget på bakgrunn av resultater fra den dobbeltblindede, randomiserte, kontrollerte fase III-studien INBUILD. Boehringer-Ingelheim (BI) leverte opprinnelig kun dokumentasjon for INBUILD-studien, men siden Legemiddelverket mener at både INBUILD og INPULSIS-studiene er relevante for denne metodevurderingen har vi etterspurt dokumentasjon for INPULSIS-studiene.

I innsendt dokumentasjon har BI utført et systematisk litteratursøk for å identifisere studier av andre behandlinger til pasienter med ikke-IPF PF-ILD som kunne muliggjøre en indirekte sammenligning mellom nintedanib og dagens behandling til pasientgruppen. Det systematiske litteratursøket ble gjennomført i august 2019 og søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Legemiddelverket mener at pasientgruppen med IPF også er relevant for å belyse nytten av nintedanib til pasienter med PF-ILD og derfor burde vært inkludert i litteratursøket, men siden det ikke gjøres spesifikke vurderinger for ulike subpopulasjonene av PF-ILD mener vi det systematiske litteratursøket er tilstrekkelig og har derfor ikke etterspurt et oppdatert litteratursøk.

Gjennom litteratursøket ble én studie av pirfenidon identifisert som kunne være egnet for en indirekte sammenligning mot nintedanib. Ifølge BI hadde imidlertid den identifiserte studien svært kort oppfølgingstid (24 uker), og ettersom PF-ILD er en kronisk livslang tilstand ville ikke en indirekte sammenligning mellom nintedanib og pirfenidon basert på denne studien vært egnet til å trekke konklusjoner om relativ effekt mellom behandlingene. På grunn av dette ble det ikke utført en indirekte sammenligning mellom nintedanib og pirfenidon. Siden pirfenidon kun er innført til behandling av mild til moderat IPF i Norge, og at nintedanib for øvrige pasienter med PF-ILD i all hovedsak vil komme i tillegg til dagens standardbehandling med immunsuppressive og anti-inflammatoriske legemidler, har ikke Legemiddelverket etterspurt ytterligere sammenligninger mot pirfenidon.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 4. Oversikt over relevante studier

Studie	INPULSIS 1&2 (18) NCT01335464 og NCT01335477	INBUILD (5) NCT02999178
Design	Fase III randomiserte dobbelblinde, placebokontrollerte, identiske studier	Fase III randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie
Populasjon	Voksne (≥40 år) med bekreftet IPF-diagnose siste 5 år. FVC ≥ 50 % av predikert verdi, DLCO 30-79 % av predikert verdi, HRCT siste 12 mnd. (INPULSIS-1 n=515 + INPULSIS-2 n=551 = ITT n=1066)	Voksne (≥18 år) med bekreftet fibrotiskILD som på tross av behandling hadde opplevd forverring av lungefunksjon, luftveissymptomer og/eller økt omfang av lungefibrose de siste 24 månedene før screening. Eksklusjonskriterium var fastslått IPF-diagnose. FVC ≥ 45 % av predikert verdi, DLCO 30-79 % av predikert verdi (ITT n=663).
Intervensjon	Nintedanib 150 mg administrert peroralt to ganger daglig (n=309+329=638 ¹)	Nintedanib 150 mg administrert peroralt to ganger daglig (n=332)
Komparator	Placebo (n=204+219=423)	Placebo (n=331)
Primære utfallsmål	Årlig reduksjonsrate i FVC	Årlig reduksjonsrate i FVC
Sekundære utfallsmål	Endring fra utgangsnivået i totalscore på SGRQ ved 52 uker og tiden til første akutte IPF-eksaserbasjon.	Tid til første akutte eksaserbasjon eller død, tid til død, absolutt endring fra baseline i totalskår på K-BILD, tid til sykdomsprogresjon eller død.

¹Antallet pasienter som mottok minst én behandlingsdose, antallet er derfor lavere enn i ITT-populasjonen (alle randomiserte pasienter inkl.).

Forkortelser: DLCO=diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, FVC=forsert vitalkapasitet, ILD=interstitiell lungesykdom; HRCT= høyoppløsningscomputertomografi, K-BILD=King's Brief Interstitial Lung Disease, SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire

Pågående studier:

BI opplyser om følgende relevante pågående studier:

- NCT03820726: Åpen forlengelsesstudie av pasienter fra INBUILD, som undersøker langtidseffekten av behandling med nintedanib hos pasienter med PF-ILD. Estimert ferdigstillelse i august 2022.
- NCT04093024: Fase III-studie som doseeksponering og sikkerhet av nintedanib blant barn og ungdom med fibroserende ILD.

INPULSIS-studiene

Den kliniske effekten av nintedanib er undersøkt hos pasienter med IPF i INPULSIS-1 og INPULSIS-2 (18), to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studier med identisk design. Pasienter med forsert vitalkapasitet (FVC) under 50 % av forventet verdi eller diffusjonskapasitet av karbonmonoksid (DLCO, korrigert for hemoglobin) under 30 % av forventet verdi, ble ekskludert fra studiene. Pasienter som sto på annen ILD-behandling (inkl. høydose prednisolon, azatioprin, N-acetylcystein) ble ekskludert. Pasientene ble randomisert i forholdet 3:2 til behandling med 150 mg nintedanib eller placebo to ganger daglig i 52 uker. Dosereduksjon til 100 mg var tillatt ved bivirkninger. Effekt og sikkerhet ble vurdert ved undersøkelser i uke 2, 4, 6, 12, 24, 36 og 52, samt en oppfølgingskontroll 4 uker etter studieslutt.

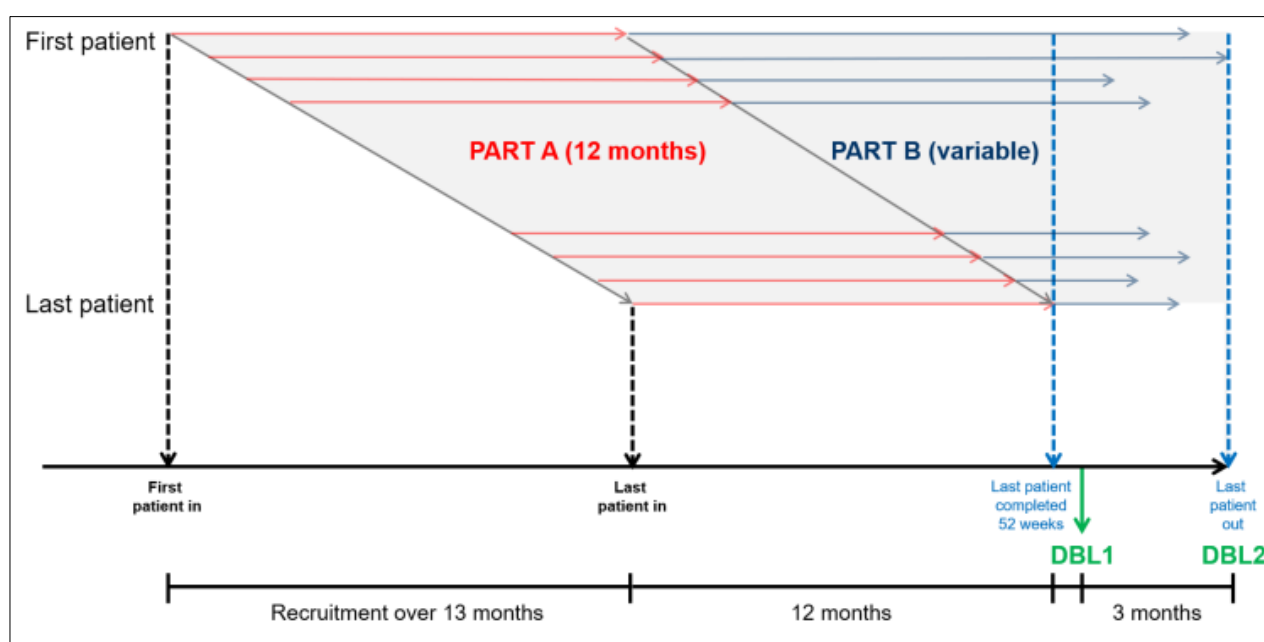
Pasienter som fullførte hele 52-ukers behandlingsperioden i INPULSIS og oppfølgingskontrollen kunne inkluderes i oppfølgingsstudien INPULSIS-ON (19). Tiden uten behandling mellom INPULSIS og INPULSIS-ON var mellom 4 og 12 uker. Formålet med INPULSIS-ON var å karakterisere langtidssikkerhet og toleranse av nintedanib hos IPF-pasienter.

INBUILD-studien

Klinisk effekt av nintedanib hos pasienter med annen kronisk fibroserende ILD med en progressiv fenotype er undersøkt i INBUILD (20), en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie som undersøkte effekten av behandling med nintedanib mot placebo. Studien inkluderte pasienter med bekreftet ILD (uansett type) som på tross av annen legemiddelbehandling hadde opplevd forverring av lungefunksjon, luftveissymptomer og/eller økt fibrose i lungene de siste 24 månedene før screening. Ettersom effekten av nintedanib til behandling av pasienter med IPF var undersøkt i INPULSIS, var pasienter med IPF ekskludert fra INBUILD. Pasientene i studien ble randomisert 1:1 til å motta enten nintedanib eller placebo, stratifisert etter UIP-lignende mønster. Annen medikamentell ILD-behandling (azatioprin, syklosporin, mykofenolat mofetil, takrolimus, systemiske kortikosteroider, syklofosamid, rituksimab) måtte være seponert 1 – 6 måneder før studiestart, avhengig av medikament for deltagelse.

INBUILD-studien hadde et todelt design: Del A bestod av de første 52 ukene av studien. I denne fasen av studien var pasientene inne til vurdering av effekt og sikkerhet ved uke 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 30, 36, 44 og 52. Del B begynte etter uke 52 og var en studiefase av variabel lengde hvor pasientene fortsatte å motta behandlingen de opprinnelig var blitt randomisert til. I denne fasen var pasientene inne til undersøkelse hver 16. uke. Den primære effektanalysen i studien ble utført etter et datakutt på tidspunktet da den siste randomiserte pasienten fullførte del A av studien, «database lock» 1 (DBL1). Ettersom pasientene i studien på dette tidspunktet hadde ulike mengder data fra del B av studien, omfatter resultater fra hele studieperioden (dvs. både del A og B) kun tid-til-hendelse- og sikkerhetsdata. Den siste analysen (DBL2) av studien ble utført ca. 3 måneder etter DBL1. Opprinnelig dokumentasjon fra BI var basert på DBL1. Siden det forelå et nyere datakutt etterspurte Legemiddelverket oppdatering av

dokumentasjonen basert på disse dataene. I det videre er det resultater fra DBL2 som vurderes og som ligger til grunn for den helseøkonomiske modellen, imidlertid er forskjeller i resultater på viktige utfallsmål mellom DBL1 og DBL2 omtalt i Appendiks 1. Studiedesign og tidspunkt for effektanalysene i INBUILD er oppsummert i Figur 3. Pasienter som fullførte studien uten å prematurlt avslutte den blinde studiebehandlingen, fikk mulighet til å gå over i en åpen forlengelsesstudie av INBUILD som fremdeles pågår.



Figur 3: Studiedesign og tidspunkter for database lock i INBUILD.

Legemiddelverkets vurdering

Tre randomiserte kliniske studier utgjør dokumentasjonsgrunlaget for denne metodevurderingen. Etter forespørsel fra Legemiddelverket har BI levert en systematisk sammenstilling av INPULSIS- og INBUILD-studiene (se Tabell 5).

Tabell 5. Systematisk sammenligning av pivotale kliniske studier med kommentarer (tabell modifisert fra BI)

	INPULSIS-1 og 2	INBUILD	Kommentarer fra BI
Inklusjonskriterier for diagnose	IPF	Ikke-IPF ILD	Mens INPULSIS-studiene kun inneholder pasienter med én enkeltdiagnose (IPF), har INBUILD pasienter med mange ulike diagnoser som har en PF-ILD-fenotype.

Stuedsteder	205 steder i 27 land	153 steder i 15 land	Begrenset betydning.
Parallele studier	Ja (INPULSIS®-1, INPULSIS®- 2)	Nei	Parallele studier for INPULSIS ble etterspurt av FDA (US) for å sikre reproduerbare data etter fase II-studien.
Randomiserte pasienter	N=1066	N=663	Høyere pasientantall i INPULSIS pga. to parallelle studier
Intervensjon	Nintedanib 150mg 2 ganger daglig	Nintedanib 150mg 2 ganger daglig	Ingen forskjell.
Komparator	Placebo	Placebo	Ingen forskjell.
Lengde på og planlagt avslutning av blindet, randomisert behandling	52 uker	Studien var sammensatt av to deler for hver pasient (A og B). Del A på 52 uker og del B som en behandlingsperiode av varierende lengde etter 52 uker til studieslutt eller til behandlingen blir seponert. Studien avsluttes når siste randomiserte pasient fullfører siste planlagte kontroll.	For INBUILD, DBL-II analysen inkluderer data for opptil 104 uker for enkelte pasienter ("overall trial"). Hovedpublikasjonen fra studien (Flaherty et al. 2019) inkluderer kun analyse fra DBL-I (52 uker). Dette samsvarer med den originale INPULSIS-publikasjonen.
Datakutt	52 uker (21 November 2013)	Første datakutt etter 52 uker (A og B) analysert når siste pasient fullførte uke 52. Andre datakutt (A og B, inkl. data for opptil 104 uker), se Figur 3.	Se kommentar over.
Kontrollbesøk	0, 2, 4, 6, 12, 24, 36, 52 og ved oppfølgingskontroll uke 56	0, 2, 4, 6, 12, 24, 36, 52 og hver 16. uke så lenge pasienten ble værende i studien (opptil 104).	Identisk plan for kontroller første 52 uker gjør det mulig med en direkte sammenligning mellom INBUILD og INPULSIS.
Tilleggsbesøk	18, 30, 44 uker for laboratorieprøver	Ingen	Begrenset siden disse prøveresultatene ikke er benyttet i beregningen av primære eller sentrale sekundære utfallsmål.

Primært utfallsmål	Årlig nedgang i FVC (ml/år)	Årlig nedgang i FVC (ml/år)	Ingen forskjell.
Metode for å beregne primært utfallsmål	Random koeffisients regresjonsmodell med alder, kjønn, og høyde inkl. som kovariater, og behandlingseffekt målt ved å benytte de estimerte stigningstallene i hver gruppe.	Random koeffisients regresjonsmodell alder, kjønn, høyde, baseline FVC og HRCT-mønster som kovariater og behandlingseffekt målt ved å benytte de estimerte stigningstallene i hver gruppe.	Er ikke riktig å kombinere data fra INBUILD og INPULSIS i en enkelt modell siden den statistiske metode benyttet for å beregne primærutfallsmålet er forskjellig. Imidlertid var det kun baseline FVC og HRCT-mønster som er ulik og den statistiske tilnærmingen er derfor omtrent tilsvarende.
Sentrale sekundære utfallsmål	- Tid til første akutte eksaserbasjon over 52 uker - Endring fra baseline i SGQR over 52 uker - Sikkerhet	- Absolutt endring fra baseline i K-BILD ved uke 52 - Tid til første akutte eksaserbasjon eller død over 52 uker - Tid til død over 52 uker - Sikkerhet	Data for akutte eksaserbasjoner kan ikke sammenlignes direkte siden de sekundære utfallsmålene er ulikt definert.
Randomiseringsmetode	3:2 (nintedanib:placebo)	1:1 (nintedanib:placebo)	Selv om ratioene er forskjellige, er antallet pasienter i placeboarmen i INPULSIS tilstrekkelig til å analysere og sammenligne de to studiene.

Siden studiene er dobbeltblinde og placebokontrollerte kjenner verken pasienter eller utprøvere hvilken behandling som ble gitt. Et blindet design reduserer derfor sannsynligheten for systematiske skjevheter. Hovedutfallsmålet i studiene er et objektivt, anerkjent mål for lungekapasitet (21) og sekundærutfallsmålene (særlig tid til død og tid til første akutte eksaserbasjon) er også relevante i vurderingen av relativ effekt. Sett i lys av at nintedanib er tiltenkt som livslang behandling, er varigheten av studiene svært begrenset. Den korte behandlingstiden gjør det utfordrende å vurdere langtidseffekten av behandling med nintedanib (se avsnitt 3.4.1).

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3. Legemiddelverket mener at forskjeller mellom pasientpopulasjoner og kliniske effektdata fra INPULSIS-studiene og INBUILD-studiene må belyses for at Legemiddelverket skal kunne gjøre en vurdering om INBUILD-studien alene er egnet som grunnlag for å vurdere relativ effekt av nintedanib i norsk klinisk praksis for en samlet PF-ILD-populasjon. Siden de helseøkonomiske

beregningene i denne metodevurderingen (se 1.4.3) omhandler pasienter som i dag *ikke* har tilgang til behandling med nintedanib, mener Legemiddelverket at det er rimelig å basere den helseøkonomiske modellen på data fra INBUILD. For å gi et helhetlig og representativt bilde av nytten for norske pasienter med progressiv lungefibrose, som også inkluderer IPF-pasienter, mener vi imidlertid at det er relevant å inkludere INPULSIS-studiene i de videre drøftingene av pasientpopulasjon. I mangel på relevante eksterne kilder (f.eks. registerdata) er data fra INPULSIS-studiene også nyttige som støtte i vurderingen av studieresultater og ekstrapolering av forløpsdata fra INBUILD. Siden pasienter med IPF ikke er inkludert, vil beregningsmodellen som kun baseres på INBUILD-studien ikke kunne brukes til å direkte beregne kostnadseffektiviteten for IPF-pasienter. Imidlertid er det ventet at variasjon i prognose og forløp innen hver enkelt diagnose vil være større enn variasjonen mellom de ulike etiologiske ILD diagnosene som gir progressiv lungefibrose, og resultatene for kostnadseffektivitet kan forventes å representere et snitt for sykdomsprosessen *progressiv lungefibrose*, men ikke spesifikke etiologiske diagnoser.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med poengterer at det enda er liten erfaring med å stille diagnosen PF-ILD i norsk klinisk praksis, og at hvilke kriterier som legges til grunn for diagnosen vil kunne variere. Symptomene på ILD er gjerne vage initialt og kommer gradvis. Klinikerne anslår at symptomer i all hovedsak oppstår hos pasienter over 50 år, med snittalder trolig rundt 60 år. Heterogeniteten i pasientgruppen illustreres av den store variasjonen i gjennomsnittsalder ved diagnose for de ulike grunntilstandene, denne spenner fra 36 år ved blandet bindevevsrelatert sykdom til opp mot 68 år for uklassifiserbar idiopatisk interstitiell pneumoni (IIP) og IPF (14, 22, 23). Siden det ikke eksisterer noen nasjonal eller internasjonal konsensus for hvordan en progressiv fibroserende fenotype skal defineres, baseres diagnosen på at man ser forverring av fibrose over tid hos pasienter som allerede står på optimalisert behandling for grunnsykdommen. Det går gjerne flere år fra symptomdebut til sykdommen defineres som progressivt fibroserende. Alderen for pasienter når de blir diagnostisert med progressiv lungefibrose ventes følgelig å være høyere enn alderen på diagnosetidspunktet for de ulike etiologiske grunntilstandene. Basert på klinikerinnspill er trolig snittalder ved behandlingsstart for pasienter med ikke-IPF PF-ILD tidlig i 60-årene, men her er det stor variasjonsbredde. Grunnet usikkerheten i definisjonskriterier finnes det i realiteten ikke en etablert og velavgrenset norsk pasientpopulasjon med PF-ILD. Dette gjelder imidlertid ikke for IPF, siden denne sykdommen har klare diagnostiske kriterier og per definisjon er progressiv fibroserende.

Innsendt klinisk dokumentasjon

INBUILD-studien inkluderte voksne pasienter diagnostisert med fibroserende ILD (ikke inkludert IPF). I INBUILD-studien måtte pasientene ha fibrose som dekket mer enn 10 % av lungevolumet. I løpet av de siste 24 månedene før screening måtte pasientene, på tross av behandling oppfylle minst ett av følgende kriterier:

- En relativ nedgang i forventet forsert vitalkapasitet ($FVC^{3\%pred.4}$) på minst 10 %
- En relativ nedgang i forventet forsert vitalkapasitet på 5 % – <10 % i kombinasjon med forverring av respiratoriske symptomer *eller* økt omfang av fibrose vist ved HRCT
- Forverring av respiratoriske symptomer *og* økt omfang av fibrose vist ved HRCT

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

³ FVC: Forsert vitalkapasitet. Det største volumet pasienten klarer å puste ut når lungene er helt fylt med luft.

⁴ $FVC^{3\%pred}$: Sammenligning av pasientens FVC med referanseverdier basert på et representativt utvalg av friske, aldri-røykende personer. Angis som en prosentandel av forventet FVC-verdi, gitt pasientens etnisitet, kjønn, alder og høyde.

Pasientene måtte i tillegg ha forventet FVC på minst 45 %, og DLCO⁵ på 30–<80 %. Pasienter som hadde mottatt behandling med azatioprin, cyklosporin, mykofenolatmofetil, takrolimus og/eller orale kortikosteroider (>20 mg/dag) de siste 4 ukene før randomisering, syklofosamid de siste 8 ukene før randomisering, eller rituksimab de siste 6 månedene før randomisering, var ekskludert fra studien. Etter utprøvers vurdering kunne imidlertid pasientene initiere behandling med disse legemidlene etter 6 måneder fra studiestart dersom pasientene hadde opplevd klinisk signifikant forverring. Det vil si at det i studiens siste halvdel var både pasienter som mottok antiinflammatorisk/immunsuppressiv behandling, og pasienter som ikke gjorde det. I INPULSIS-studiene var en IPF-diagnose hovedkriteriet for å bli inkludert.

Baseline pasientkarakteristika for pasientene i INBUILD og INPULSIS-studiene er oppsummert i tabellen under.

Tabell 6. Sammenligning av pasientkarakteristika i pivotale kliniske studier og antagelser rundt norsk klinisk praksis, samt kommentarer, innsendt fra BI.

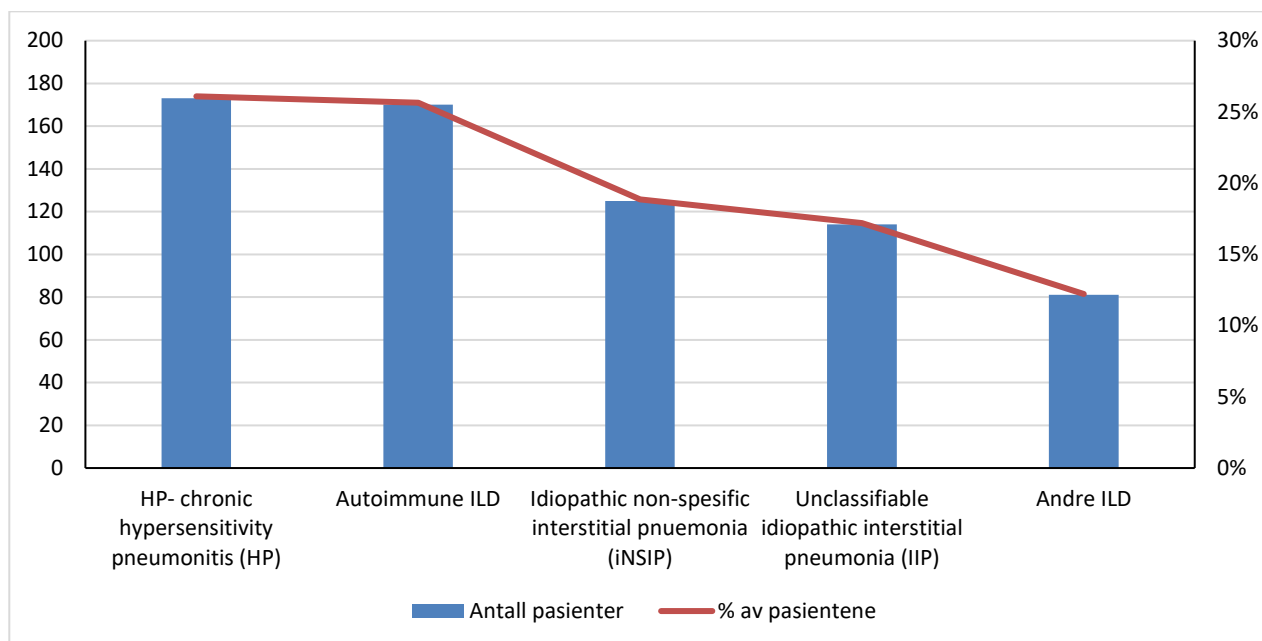
Pasient-karakteristikk ved baseline	IPF		Øvrige PF-ILD		Brukt i modell	Diskusjon av forskjeller
	INPULSIS	Norsk klinisk praksis	INBUILD	Norsk klinisk praksis		
Alder, i år	66,8	65-80	65,8	40-80	65,8	Ingen vesentlig forskjell
Menn, %	79,2	80	53,7	50	53,7	Andel i modell gjenspeiler andel i INBUILD. Andelen menn med IPF er høyere
BMI, kg/m ² , gj.snitt	27,8	23-25	28,2	20-25	NA	Konsekvensen av en noe lavere BMI i Norge sammenlignet med i studiene er ukjent.
<i>Etnisitet, %</i>						
Hvite	57,5	90	73,6	80	NA	Norsk populasjon mer homogen enn studiepopulasjonen. Uvisst om dette har betydning.
<i>Lungefunksjon</i>						
FVC, ml, gj.snitt	2721	2500-3000	2330.5	2500-3500	NA	Lungefunksjonen til norske pasienter er tilsvarende som studiepopulasjonene.
FVC, % pred.	79,6	65-80	69	65-90	68,99	
DLCO, %, gj.snitt	47,2	40-70	46,2	40-80	NA	

⁵ DLCO: Lungenes diffusjonskapasitet av karbonmonoksid. Test som måler pasientens evne til å transportere oksygen fra lungeblærene til hemoglobinet i de røde blodlegemene.

Røyker, %	72,1	50-80	51	50	NA	Ingen signifikant forskjell
Pasient-karakteristikker ved baseline	IPF		Øvrige PF-ILD		Brukt i modell	Diskusjon av forskjeller
	INPULSIS	Norsk klinisk praksis	INBUILD	Norsk klinisk praksis		
<i>Kriterier for sykdomsprogresjon i 24 måneder før screening</i>						
Rel. red. i FVC ≥ 5 % og < 10% komb. med forverring av sympt. el. Forøket fibrose på HRCT	Ukjent	Ukjent	31,2	Ukjent	31,2	Alle pasienter med PF-ILD er ventet å ha < 100% predikert FVC siden sykdommene per definisjon er progressive.
Forøket fibrose på HRCT	100%	100%	100%	100%	NA	Alle pasienter med PF-ILD har pulmonær fibrose.
Forøkede resp. sympt. og forøket fibrose på HRCT	Ukjent	Ukjent	18,5	Ukjent	NA	Klinisk ventes de fleste pasienter å ha resp. symptomer. Enkelte pasienter kan la være å rapportere en økning pga. andre komorbiditeter med større innvirkning på livskvaliteten.
Klinisk sign. red. i FVC % pred. på $\geq 10\%$	Ukjent	Ukjent	50,1	Ukjent	NA	I klinisk praksis vil pasienter med IPF ha ≥ 10 % red. i FVC pred. ved diagnosetidspunktet. Dette er trolig noe mindre for øvrige PF-ILD-pasienter.

Antagelser fra Bohringer-Ingelheim, blant annet basert på innspill fra klinikere.

Fordelingen mellom de ulike ILD-diagnosene i studiepopulasjonen i INBUILD er vist i Figur 4.



Figur 4: Fordeling av pasientene fra INBUILD blant undergrupper av PF-ILD. N=663

Innsendt helseøkonomisk modell

Ifølge BI ble karakteristikkene som inngår i modellen (ekskl. kjønn) valgt på bakgrunn av at de ble vist å være statistisk signifikante i minst én regresjonsanalyse som ble utført for å informere den helseøkonomiske modellen. Kjønn ble inkludert som en tilleggsvariabel ettersom dette ble ansett å ha klinisk interesse. Gjennomsnitt og standardavvik for den simulerte modellpopulasjonens baselinekarakteristika (Tabell 7) er basert på tilsvarende verdier fra den samlede studiepopulasjonen i INBUILD.

Tabell 7: Oppsummerte baselinekarakteristikker til den simulerte modellpopulasjonen, basert på data fra INBUILD.

Parameter	Gjennomsnitt	Standardavvik
Alder ved baseline (år)	65,75	9,77
Andel menn (%)	53,7	
FVC%pred ved baseline	68,99	15,62
Nyttevekt	0,69	0,23
UIP-lignende mønster (%)	62,1	
PGGR1_marginal (%) ¹	31,2	
PGGR1_worsening (%) ²	18,6	
Tid siden diagnose ble stilt (år)	3,77	3,75

¹Andel med reduksjon i FVC%pred 5–<10 % kombinert med forverring av respiratoriske symptomer eller økt omfang av fibrose siste 24 måneder før screening.

² Andel med reduksjon i FVC%pred på minst 10 % siste 24 måneder før screening.

Korrelasjon mellom kovariatene blir opprettholdt ved hjelp av en varians-kovarians-matrise (Tabell 8) som skal sørge for at karakteristikaene til de genererte pasientene er i samsvar med det som ble observert i INBUILD.

Tabell 8: Varians-kovarians-matrise for modellpopulasjonens baselinekarakteristika, basert på INBUILD-data.

	Alder	Kjønn	FVC%pred	Nyttevekt	UIP	PGGR1_marginal	PGGR1_worsening	Tid siden diagnose ble stilt
Alder	95,6590	0,4878	18,5296	0,1184	1,3849	-0,1007	-0,4351	-1,8373
Kjønn	0,4878	0,2489	0,2486	0,0089	0,0377	0,0115	0,0066	-0,1938
FVC%pred	18,5296	0,2486	243,6234	0,3794	0,9978	0,8311	0,6143	-1,1072
Nyttevekt	0,1184	0,0089	0,3794	0,0520	0,0109	0,0020	0,0008	-0,0458
UIP	1,3849	0,0377	0,9978	0,0109	0,2352	0,0234	-0,0089	-0,0252
PGGR1_marginal	-0,1007	0,0115	0,8311	0,0020	0,0234	0,2157	-0,0578	-0,0631
PGGR1_worsening	-0,4351	0,0066	0,6143	0,0008	-0,0089	-0,0578	0,1502	0,0241
Tid siden diagnose ble stilt	-1,8373	-	-1,1072	-0,0458	-0,0252	-0,0631	0,0241	14,0497

Legemiddelverkets vurdering

Siden det ikke finnes en entydig definisjon av PF-ILD, foreligger det ingen konsensus om hvilke diagnosekriterier som skal benyttes i norsk klinisk praksis i dag. Blant klinikerne som Legemiddelverket har konferert med er det enighet om at en PF-ILD-diagnose stilles på bakgrunn av sykdomsprogresjon til tross for optimal behandling hos pasienter med ILD, men at det kan ventes noe variasjon i hvilke kriterier som legges til grunn for å stille diagnosen i klinisk praksis. De mener imidlertid at det i all hovedsak virker rimelig å legge kriteriene som er benyttet i INBUILD-studien til grunn for å stille en PF-ILD-diagnose. Basert på innspillene fra klinikerne mener derfor Legemiddelverket at det er hensiktsmessig å legge kriteriene fra INBUILD til grunn.

De norske klinikerne mener videre at det er vanskelig å vurdere om fordelingen mellom sykdommene som er representert i INBUILD er representative for klinisk praksis grunnet uklar sykdomsdefinisjon, manglende registerdata og kort erfaring med begrepet. I all hovedsak mener de at fordelingen mellom de underliggende etiologiske diagnosene som er vist i Figur 4 virker representativ. Dette støttes av vurderingen til eksperter som EMA har konferert med i forbindelse med indikasjonsutvidelsen til nintedanib (24). Siden de ulike ILD-diagnosene som kan utvikle en progressiv fibroserende fenotype har tilsvarende underliggende mekanismer for fibroseutviklingen og i tillegg er sjeldne, mener EMA at det er rimelig å ekstrapolere resultatene fra de underliggende ILD-sykdommene som var representert i studien til andre varianter av ILD med en progressiv fenotype.

Det finnes ikke publiserte data som sammenligner pasientkarakteristikk mellom IPF og øvrige PF-ILD pasienter i Norge, men internasjonale registerstudier tilsier at IPF-pasienter er noe eldre og oftere menn. Dette kan blant annet skyldes at flere av pasientgruppene som faller inn under ikke-IPF PF-ILD-diagnosen, som for eksempel pasienter med bindevevsassosiert-ILD, er mye yngre på diagnosetidspunkt og oftere kvinner. Pasientene i INBUILD-studien var i snitt mellom 65 og 66 år og det var 3,5-4 år siden symptomer på ILD først inntraff. Dette tilsier at gjennomsnittspasienten var tidlig i 60-årene ved symptomdebut. Dette samsvarer relativt godt med innspillene Legemiddelverket har fått fra norske klinikere, og er også i

samsvar med snittalderen i INPULSIS-studiene. Imidlertid har klinikerne estimert at det i snitt tar mellom 2 og 5 år fra symptomdebut til diagnose for pasienter med ikke-IPF PF-ILD, og Legemiddelverket mener derfor at snittalderen i INBUILD-studien kan være et noe høyt numerisk anslag for når man kan vente at behandling vil iverksettes. Vi har likevel ikke andre kilder som gir en mer realistisk alder for behandlingsstart og har derfor valgt å beholde snittalderen fra studien uendret i modellen. Basert på tilbakemeldinger fra norske klinikere er det ikke grunnlag for å vente at andre pasientkarakteristikker vil skille seg vesentlig fra norsk klinisk praksis.

Som det kan ses av verdiene for forventet FVC og DLCO i Tabell 6 har pasientene i INPULSIS-studiene en noe bedre lungefunksjon ved studiestart enn pasientene i INBUILD-studien. Dette skyldes trolig at studiepopulasjonen i INPULSIS kvalifiserte for inklusjon i studien fra diagnosetidspunkt, noe som også reflekteres i den korte gjennomsnittlige tiden fra diagnose til studiestart i denne studien (1,6 år). Pasientene i INBUILD måtte derimot ha hatt progredierende fibrose over tid til tross for annen behandling for å bli inkludert. Følgelig kan det ventes at studiepopulasjonen i INPULSIS vil være tidligere i sykdomsforløpet enn i INBUILD. Klinikerne Legemiddelverket har konferert med mener at pasientkarakteristikkene til studiepopulasjonen i INBUILD er representativ for norske ikke-IPF PF-ILD-pasienter. Det godtas følgelig at disse verdiene legges til grunn i den helseøkonomiske analysen. Imidlertid påpeker klinikerne at pasientene inkludert i INBUILD-studien har relativt godt bevart lungefunksjon, med gjennomsnittlig FVC på hhv. 68 og 69 % og gjennomsnittlig DLCO på hhv. 44 og 48 % av forventet verdi. Dette innebærer at resultatene ikke nødvendigvis er overførbare til pasienter med vesentlig dårligere lungefunksjon enn studiepopulasjonen.

Legemiddelverket godtar data for pasientpopulasjonen som er lagt til grunn av BI i de helseøkonomiske analysene. Ved å legge pasientkarakteristikkene fra INBUILD til grunn, mener Legemiddelverket at man kan forvente resultater som, i snitt, vil kunne være representative også for norske pasienter med progressiv lungefibrose. Gitt heterogeniteten innad og mellom de ulike diagnosene som favnes av PF-ILD-begrepet vil man imidlertid vente betydelige variasjoner, og pasientpopulasjonen som her legges til grunn kan derfor ikke regnes som representativ for de ulike diagnosene alene. Av alle sykdommene som kan gi progressiv lungefibrose er IPF den klart vanligste enkelt diagnosen, og for norske IPF-pasienter vil pasientkarakteristikkene fra INPULSIS være mer representative enn INBUILD. Disse pasientene kan ventes en, i snitt, bedre lungefunksjon ved oppstart av nintedanib enn øvrige PF-ILD-pasienter. Imidlertid ventes det også en raskere progresjon av sykdomsforløpet enn hos pasienter med andre PF-ILD-sykdommer (mulig med unntak av pasienter med UP-mønster). Legemiddelverket vurderer at siden det for IPF-gruppen ventes en raskere progresjon hos pasienter som i utgangspunktet har noe bedre lungefunksjon enn snittet for øvrige diagnoser, vil disse faktorene trekke i ulik retning og kan grovt sett antas å jevne hverandre ut.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale er anbefalt dose nintedanib 150 mg administrert to ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom. Bivirkninger skal håndteres ved symptomatisk behandling, dosereduksjon

og midlertidige behandlingsavbrudd, inntil aktuell bivirkning tillater fortsatt behandling. Behandlingen kan da gjenopptas med full eller redusert dose på 100 mg to ganger daglig. Dersom redusert dose ikke tolereres, bør behandlingen seponeres (16).

Legemiddelverket forventer at behandling med nintedanib i norsk klinisk praksis blir utført i henhold til preparatomtalen.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientene i intervensjonsarmen i INBUILD og INPULSIS fikk 150 mg nintedanib administrert to ganger daglig. Ved bivirkninger kunne pasientene redusere dosen til 100 mg to ganger daglig, eller ha midlertidig behandlingsavbrudd.

I INBUILD-studien avsluttet 24 % av pasientene som fikk behandling med nintedanib behandlingen prematurt (før uke 52). Seponeringen skyldtes i all hovedsak bivirkninger. Diaré var den vanligste bivirkningen som førte til permanent dosereduksjon eller seponering. Tilsvarende mønster ble observert i INPULSIS-studiene. Se Tabell 9 for detaljer knyttet til dosereduksjon og behandlingsavbrudd.

Tabell 9. Dosereduksjon og behandlingsavbrudd i INPULSIS- og INBUILD

	INPULSIS		INBUILD	
	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)	Nintedanib (n = 332)	Placebo (n=331)
Pasienter med ≥ 1 dosereduksjoner, n (%)	178 (27.9)	16 (3.8)	112 (33.7)	18 (5.4)
Antall dosereduksjoner per pasient,				
1	163 (25.5)	16	98 (29.5)	16 (4.8)
2	13 (2.0)	0	14 (4.2)	2 (0.6)
>2	2 (0.3)	0	0	0
Pasienter med ≥ 1 behandlingsavbrudd, n (%)	151 (23.7)	42 (9.9)	110 (33.1)	34 (10.3)
Antall behandlingsavbrudd per pasient, n (%)				
1	113 (17.7)	39	74 (22.3)	28 (8.5)
2	30 (4.7)	3 (0.7)	29 (8.7)	5 (1.5)
≥ 2	8 (1.3)	0	7 (2.1)	1 (0.3)
Lengde på avbruddene, dager	25.1	25.6	16.5	12.0

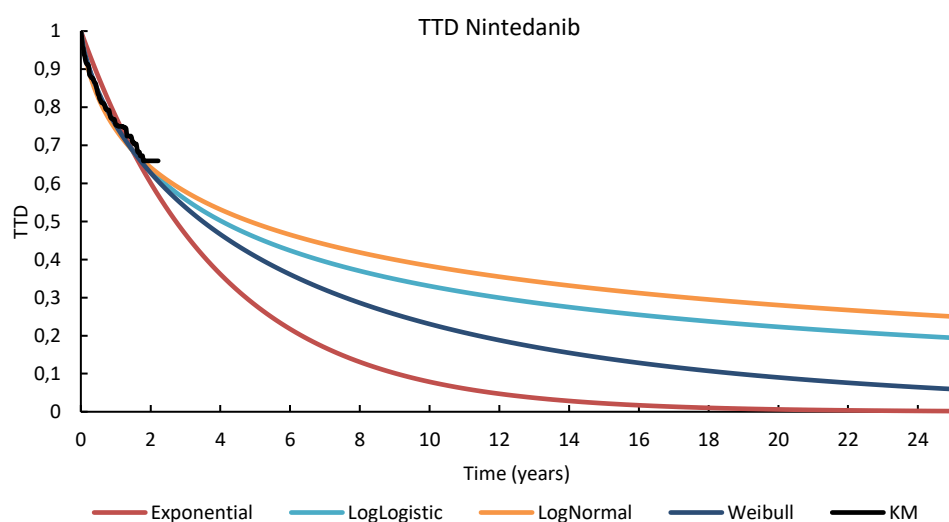
Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte helseøkonomiske modellen er behandlingens lengde modellert basert på data for behandlingsvarighet, «time to treatment discontinuation» (TTD), fra INBUILD-studien.

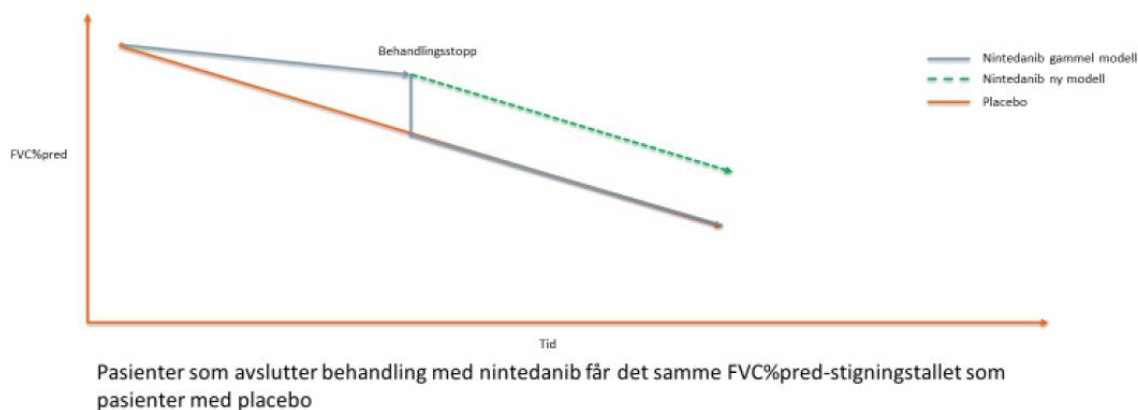
Tabell 10. Dosering og behandlingstid for nintedanib fra INBUILD og verdier benyttet inn i den helseøkonomiske modellen med vurdering fra BI

	Klinisk dokumentasjon	Brukt i modell	Forventet i norsk klinisk praksis
Dosering	150 mg to ganger daglig (INBUILD)	150 mg to ganger daglig (INBUILD)	150 mg to ganger daglig (forventet som foreslått i preparatomtalen og uttalelser fra kliniske eksperter). 100 mg dose vil bli brukt på pasienter som får bivirkninger og ikke tåler behandling.
Behandlingslengde	Livslang, eller til behandlingsavbrudd pga. bivirkninger.	Livslang, eller til behandlingsavbrudd pga. bivirkninger.	Livslang, eller til behandlingsavbrudd pga. bivirkninger.

Som det kan observeres fra Figur 5 var oppfølgingstiden med hensyn til behandlingsvarighet begrenset, og median TTD ble ikke nådd i løpet av studieperioden. Siden observasjonstiden i INBUILD-studien er kort, ble data for TTD ekstrapolert over den resterende tidshorizonten. BI har inkludert følgende parametriseringsfunksjoner for TTD: eksponentiell, Loglogistisk, Lognormal og Weibull. Øvrige parametriseringsfunksjoner ble ifølge BI ekskludert på bakgrunn av at de ble vurdert som lite klinisk plausible. BI har i sin grunnanalyse valgt å parametrisere TTD med eksponentiell funksjon, siden denne produserte de laveste AIC/BIC-verdiene.



Figur 5: Behandlingsvarighet (TTD) med Kaplan-meier (KM)-data for nintedanib fra INBUILD-studien (DBL2), samt tilhørende parametriseringer med ulike funksjoner for TTD.



Figur 6. Opprinnelig modell tildeler samme FVC som placebo til pasienter på nintedanib som avslutter behandling, mens ny modell i stedet gir pasienter som avslutter behandling med nintedanib samme FVC%pred-stigningstall som pasienter på placebo

I den helseøkonomiske modellen har BI, som vist i Figur 6, lagt inn en antagelse om at pasienter som avslutter behandling med nintedanib får det samme FVC%pred-stigningstallet som pasienter behandlet med placebo (stiplet, grønn linje i figuren). Dette er en endring fra opprinnelig modell og begrunnelse for endringen finnes i Appendiks 1.

Legemiddelverkets vurdering

Som det kommer frem av Tabell 9 avslutter et høyt antall pasienter behandlingen med nintedanib tidligere enn planlagt. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med poengterer at en helhetlig vurdering av lungefunksjonstester, røntgenfunn, symptombyrde, funksjonsnivå, bivirkninger og behandlingsetterlevelse som regel vil ligge bak en vurdering om å seponere behandling til den aktuelle pasientgruppen. Videre trekker de fram at det ikke er standard praksis i Norge å stoppe antifibrotisk behandling ved IPF på bakgrunn av hastigheten på progresjonen siden naturlig forløp for enkeltpasienter er usikkert og vi ikke har en klar definisjon på behandlingssvikt. Tilsvarende vurderinger antas å gjelde for øvrige pasienter med progressiv lungefibrose. I samsvar med dette viser studiedataene fra INBUILD at behandlingsavbruddene i all hovedsak skyldes bivirkninger. Seponering og dosereduksjon forekommer jevnt gjennom hele studieperioden (se Figur 5) og Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at behandlingsavbrudd vil forekomme også ved lengre behandlingsvarighet enn det som er undersøkt i de kliniske studiene.

Legemiddelverket mener at BIs argumentasjon for å benytte stigningstall for nedgang i FVC%pred. er rimelig og godtar dette. I innsendt modell har BI valgt eksponentiell kurve for framskrivning av TTD. Av de mulige parametriseringsfunksjonene er dette den framskrivningen som gir kortest behandlingsvarighet. Tatt i betraktning at nær 1 av 4 pasienter seponerer behandlingen i løpet av det første året, virker valget rimelig, men BI har ikke levert eksterne data som kan brukes til å validere antagelsen. Siden mange pasienter med PF-ILD er ventet å ha en overlevelse som er kortere enn 10 år, er andelen behandlingsavbrudd frem i tid av mindre betydning for resultatet av den helseøkonomiske modellen. For øvrig er dosering av nintedanib i studiene som ventet i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket godtar

innsendte data for intervensjon. For en utfyllende vurdering av modellering av behandlingsvarighet, Appendiks 1.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

For pasienter med mild til moderat IPF er pirfenidon, et annet antifibrotisk legemiddel, tilgjengelig, men for øvrige PF-ILD-pasienter finnes det per i dag ingen legemidler med indikasjon spesifikt til behandling av lungefibrose. Inflammatorisk komponent behandles med systemiske glukokortikoider og/eller immundempende legemidler som syklofosamid, azatioprin og mykofenolatmofetil. Avhengig av etiologisk diagnose vil også biologisk behandling være aktuelt, f.eks. anti-CD20-antistoffet rituksimab. Selv om pirfenidon er relevant komparator for pasienter med mild til moderat IPF gjør ikke Legemiddelverket i denne metodevurderingen vurderinger knyttet til de spesifikke komparatorerne for ulike etiologiske diagnoser. Se avsnitt 1.4.3 for fullstendig begrunnelse.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I INBUILD-studien fikk ikke pasientene i noen av studiearmene lov til å motta bakgrunnsbehandling med azatioprin, mykofenolatmofetil, takrolimus, rituksimab, syklofosamid eller glukokortikoider de første 6 månedene av studien. Etter 6 måneder kunne pasienter (i begge studiearmene) som hadde opplevd klinisk signifikant forverring av ILD starte opp behandling med disse legemidlene i kombinasjon med studiemedisin. I løpet av de første 52 ukene, startet 11 % av pasientene som fikk nintedanib på slik behandling. Den vanligste behandlingen var glukokortikoider. Bruken av slike medikamenter var jevnt over lavere i nintedanib-armen enn hos pasientene som fikk placebo (totalt 21 % i denne gruppen).

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Komparator i INBUILD-studien var ingen behandling for de fleste pasientene, mens enkelte pasienter fikk standard støttebehandling siste halvdel av studieperioden slik det er oppsummert ovenfor. BI har ikke inkludert noen av de nevnte legemiddelbehandlingene (se avsnitt 1.4.3 for full oversikt) i den helseøkonomiske modellen, og med hensyn til ressursbruk har de kun inkludert kostnader for undersøkelser og lignende.

Legemiddelverkets vurdering

Studiepopulasjonen i INBUILD-studien ble ikke behandlet med andre legemidler i hele eller deler av studieperioden (minimum 6 måneder). Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at det er usikkert om dette, og da særlig seponering av glukokortikoider, kan ha hatt innvirkning på prognose og dermed resultatene av studien. I en heterogen studiepopulasjon som i INBUILD, vil man vente at en andel av pasientene har et inflammatorisk bidrag og dermed noe effekt av immunsuppresjon, selv med PF-ILD-fenotype som per definisjon gir forverring til tross for optimal behandling. Klinikerne poengterer imidlertid at en stor andel (ca. 60 %) av studiepopulasjonen hadde radiologisk UIP-mønster og i denne gruppen er forventet effekt av immunsuppresjon mindre. I tillegg har behandling med glukokortikoider generelt en begrenset effekt ved flere av de underliggende diagnosene. En eventuell effekt er også i liten

grad dokumentert i den vitenskapelige litteraturen. Basert på disse argumentene vurderer Legemiddelverket at seponering av øvrig behandling ved studiestart trolig har hatt lite å si for størrelsen på den relative effekten mellom behandlingsarmene, men mener at tilbakeholdt behandling kan ha påvirket de absolutte effektstørrelsene til en viss grad. Disse vurderingene er imidlertid svært usikre siden det foreligger lite evidens i form av effekt av øvrige medikamenter i pasientgruppen.

Behandling med det antifibrotiske legemiddelet pirfenidon er i dag kun tilgjengelig for utvalgte IPF-pasienter i norsk klinisk praksis. Siden øvrige PF-ILD-pasienter ikke har behandlingsalternativer rettet mot selve den fibroserende prosessen, mener Legemiddelverket at en sammenligning med et annet antifibrotisk legemiddel som pirfenidon ikke er relevant for denne pasientgruppen. Innsendt dokumentasjon gir heller ikke grunnlag for å vurdere relativ effekt av nintedanib mot pirfenidon. Dette er i samsvar med Legemiddelverkets vurdering av relevant komparator for pasientpopulasjonen med PF-ILD som ligger til grunn for beregningene i den helseøkonomiske modellen. Til denne pasientgruppen forventes det at nintedanib i all hovedsak vil komme som et tillegg til dagens standardbehandling.

Legemiddelverket mener at det til tross for momentene drøftet over, er rimelig å godta BIs valg av *ingen aktiv behandling* som komparator.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Som nevnt er INBUILD-studien mest representativ for pasientene i norsk klinisk praksis som i dag ikke har tilgang til behandling med nintedanib, og det er denne studien som ligger til grunn for den helseøkonomiske modellen. Siden effekten av nintedanib i INPULSIS-studiene undersøkes hos en spesifikk subpopulasjon av PF-ILD, IPF, er det imidlertid relevant å se hen til disse resultatene for å muliggjøre en vurdering av om det er grunn til å anta at nytten ved nintedanibbehandling hos pasienter med IPF er vesentlig forskjellig fra øvrig PF-ILD-populasjon.

Tabell 11. Årlig reduksjonshastighet av FVC og mortalitet i INPULSIS- og INBUILD-studiene (med BIs vurdering av forskjellene som kommentar)

	INPULSIS		INBUILD®		Betydning av forskjeller
	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)	Nintedanib (n = 332)	Placebo (n=331)	
Pasienter screenet	1512		1010		Antallet randomiserte pasienter sammenlignet med antallet pasienter screenet var likt for begge studiene. Begge studiene hadde også en høy andel som fullførte hele den 52 ukers observasjonsperioden. Dette reduserer problemet med manglende data.
Pasienter randomisert	1066		663		
Pasienter behandlet	1061		663		
Pasienter som fullførte 52 uker, n (%)	885 (83,4)		625 (94,2)		
Årlig reduksjonsrate av FVC					

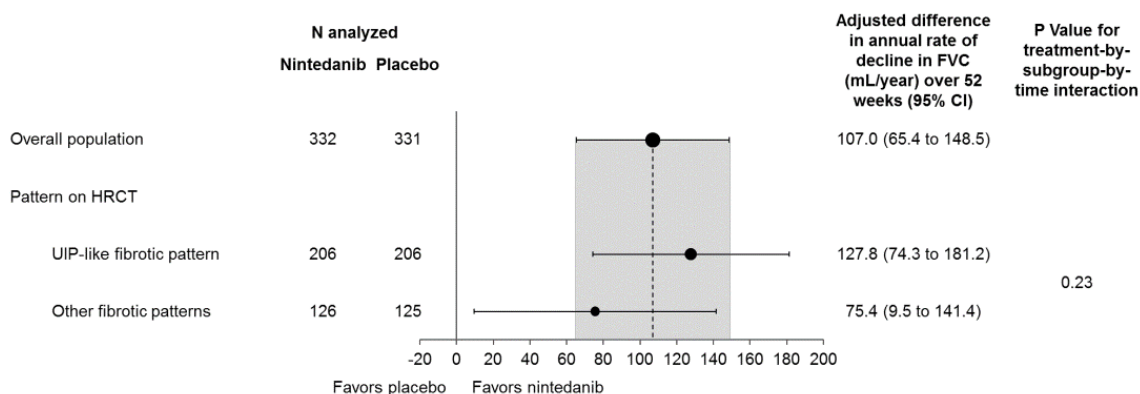
Gjennomsnittlig ml	113,6	223,5	80,8	187,8	Den relative prosentvise reduksjonen i nedgang i FVC mellom de to studiene er lik. Dette viser at nintedanib har en konsistent effekt på tvers av pasientpopulasjoner med ulike diagnoser. Det indikerer at nintedanib hindrer progresjon
ml/ årlig nedgang	109,9		107,0		
p-verdi	0,0001		0,0001		
95 % KI	75,9, 144,0		65,4, 148,5		
Relativ reduksjon %	49		57		
Mortalitet					Dødeligheten var lik i nintedanib-gruppene i INPULSIS og INBUILD. Imidlertid var ingen av studiene designet for å ha styrke til å vise en statistisk forskjell i mortalitet mellom behandlingsarmene.
Antall døde, n (%)	35 (5,5)	33	16 (4,8)	17 (5,1)	
HR (95%, CI)	0,70 (0,43, 1,12)		0,94 (0,47, 1,86)		
p-verdi	0.14		0.85		

Forkortelser: FVC – Forsert vitalkapasitet, HR – hasardratio, KI - konfidensintervall

Tap av lungefunksjon (reduksjonshastighet av FVC)

Den årlige reduksjonshastigheten av FVC (i ml) over 52 uker hos pasienter som fikk nintedanib, sammenlignet med pasienter som fikk placebo, ble signifikant redusert med 109,9 og 107,0 ml i hhv. INPULSIS- og INBUILD-studiene. Dette tilsvarer en relativ behandlingseffekt på 49 og 57 % i de to studiene (Tabell 11).

Tilsvarende resultater ble observert for undergruppen med et UIP-liknende fibrotisk mønster (n=206 i hver behandlingsarm) i INBUILD (20). I denne gruppen var den gjennomsnittlige årlige nedgangen i FVC redusert med 128 ml hos pasientene som fikk nintedanib sammenlignet med placebogruppen. Interaksjonen mellom HRCT-mønster (UIP vs. andre) og tid var ikke signifikant, noe som antyder at den relative årlige reduksjonshastigheten i FVC var konsistent uavhengig av fibrotisk mønster (Figur 7). Konsistente resultater for effekten av nintedanib ble også funnet i effektundergruppene: kjønn, aldersgruppe, etnisitet, forventet baseline FVC%pred og opprinnelig underliggende klinisk ILD-diagnose.



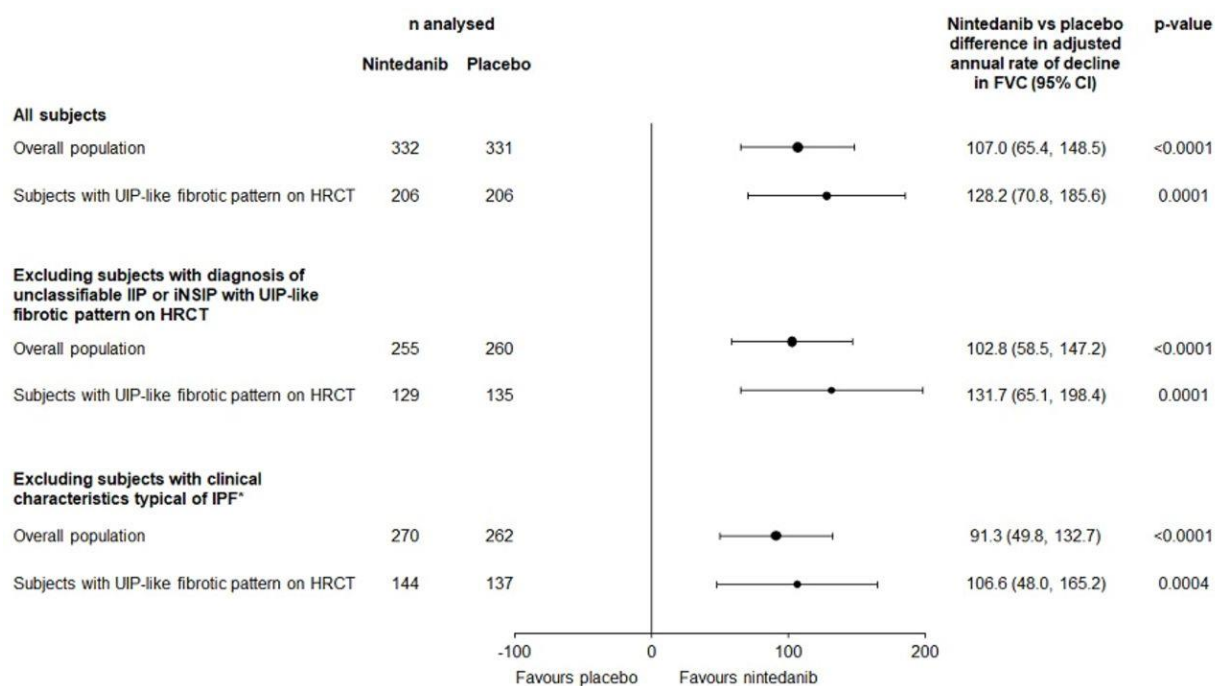
*Estimated based on a random coefficient regression model with fixed effects for baseline FVC, random effect of patient specific intercept and time, and including baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interactions.
bid = twice daily; CI = confidence interval; FVC = forced vital capacity; SE = standard error.

Figur 7. Årlig reduksjonshastighet i FVC (ml/år) etter HRCT-mønster fra INBUILD.⁶

Pasienter som fullførte den 52 uker lange behandlingsperioden i en av INPULSIS-studiene, fikk tilbud om åpen nintedanib-behandling i oppfølgingsstudien INPULSIS-ON (n=734). Median eksponeringstid for pasienter behandlet med nintedanib i både INPULSIS- og INPULSIS-ON-studiene, var 44,7 måneder. De undersøkte effektendepunktene inkluderte årlig reduksjonshastighet av FVC over 192 uker. Denne var i gjennomsnitt -135,1 ml/år hos alle behandlede pasienter.

Siden flere ikke-IPF PF-ILD-sykdommer er viktige differensialdiagnoser til IPF og deler radiologiske, patologiske og kliniske likheter med IPF, poengterer BI at det er klinisk viktig å forstå om effekten av nintedanib er lik hos IPF og øvrige PF-ILD-pasienter. For å undersøke hvor representative resultatene i INBUILD-studien er for pasienter med IPF har derfor Richedi et al. (25) gjennomført subgruppeanalyser av data fra studien hvor individer som har karakteristikk nært opptil IPF er ekskluderte. I den første analysen ble pasienter med uklassifiserbar UIP og iNSIP med et UIP-mønster på HRCT ekskludert uten at dette viste noen forskjell i behandlingseffekt (Figur 8). I den andre subgruppeanalysen ble pasienter med kliniske karakteristikk typisk for IPF (menn, alder over 65 år, nåværende/tidligere røyker, UIP-mønster på HRCT) ekskludert. Igjen var det ingen forskjell i behandlingseffekt mellom gruppene. BI mener disse subgruppeanalysene, sammen med analysene av totalpopulasjonen, indikerer at pasienter med IPF har en lignende effekt av behandling med nintedanib som pasienter med ikke-IPF PF-ILD, uavhengig av om underliggende diagnose har et sykdomsbilde som ligner IPF eller ikke.

⁶ Figur fra: 20. 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.



*Male, age >65 years, current or former smoker, with UIP-like fibrotic pattern on HRCT.
IIP, idiopathic interstitial pneumonia; iNSIP, idiopathic non-specific interstitial pneumonia; UIP, usual interstitial pneumonia.

Figur 8. Subgruppeanalyser fra INBUILD hvor pasienter med karakteristikk nær IPF er ekskluderte ⁷

Akutte eksaserbasjoner og dødelighet

I den samlede analysen av INPULSIS-studiene ble en numerisk lavere risiko for første akutte eksaserbasjon observert hos pasienter som fikk nintedanib (4,9 %) sammenlignet med placebo (7,6 %). Tilsvarende ble det observert en numerisk forskjell i INBUILD-studien på hhv. 6,9 % og 10,6 % hos pasienter som fikk nintedanib og placebo. Disse forskjellene var ikke statistisk signifikante. For hele INBUILD-studien var andelen pasienter som opplevde minst et tilfelle av det sammensatte endepunktet «tid til første akutte ILD-eksaserbasjon eller død», 13,9 % i nintedanib-gruppen og 19,6 % i placebogruppen. Hasardratio var 0,67 (95 % KI: 0,46; 0,98; p=0,0387). Risikoen for død var også numerisk noe lavere i nintedanib-gruppen sammenlignet med placebogruppen. I INPULSIS var HR for død over 52-ukersperioden i nintedanib vs. placeboarmene 0,70, mot 0,94 i INBUILD. For hele studieperioden (DBL2) var HR for død 0,78 i INBUILD (ca. 3 måneder med ekstra oppfølgingstid). Ingen av disse forskjellene var statistisk signifikante. Disse endepunktene er ikke undersøkt i INPULSIS-ON.

⁷ Figur fra: 25. Richeldi L, Wells AU, Cottin V, Crestani B, Molina Molina M, Goeldner R-G, et al. Does excluding subjects with features similar to IPF affect the results of the INBUILD trial of nintedanib? 2020;56(suppl 64):740.

Innsendt helseøkonomisk modell

Nedenfor presenteres effektdata med framskrivninger som er benyttet inn i den helseøkonomiske modellen. For ytterligere forklaringer av hvordan disse er innarbeidet i modellstrukturen og hvordan de påvirker resultatene i analysen, se Kap. 4. Legemiddelverkets fullstendige vurderinger finnes i Appendiks 1.

Tap av lungefunksjon

En regresjonsligning basert på *post hoc* analyser av data fra INBUILD-studien ble estimert for å predikere nedgangen i lungefunksjon (FVC%pred). Dette er den viktigste driveren i modellen. Progresjon under studieperioden ble definert som den datoen hvor man først observerte $\geq 10\%$ av absolutt nedgang i FVC%pred sammenlignet med grunnlinjen. I modellen ble dette representert ved en binær variabel som indikerte om pasienten hadde progrediert i den aktuelle syklusen. Hvis pasienten hadde progrediert i en syklus ville de bli markert som progredierte også i påfølgende sykluser.

Både uavhengige modeller hvor hver behandlingsarm modelleres separat og generaliserte modeller som analyserer armene sammen ved å se på relative forskjeller mellom behandlingsarmene ble vurdert av BI. Koeffisientene fra de uavhengige modellene ble brukt i den innsendte helseøkonomiske modellen fra BI, mens koeffisientene fra de generaliserte modellene er inkludert i scenarioanalyser (se Appendiks 1). Valget av uavhengig modell var ikke begrunnet i opprinnelig innsendt dokumentasjon, og ble følgelig etterspurt av Legemiddelverket. BI begrunner valget av uavhengige modeller for modellering av effekt med at de ønsker å være konsistente med modellering av forløpsdata for behandlingsvarighet hvor behandlingsarmene ble modellert separat (se avsnitt 3.2), samt at de uavhengige modellene gir mer konservative resultater enn den generaliserte siden de resulterer i færre leveår/kvalitetsjusterte leveår (LYs/QALYs).

Parameterne inkludert i modellen for nedgang i lungefunksjon ble selektert ved hjelp av baklengs stegvis regresjon. Den endelige modellen inkluderte behandling, risikofaktorer (HRCT-mønster, grunnlinje FVC%pred., alder, kjønn, etnisitet, kriterier for progressiv ILD, tid fra diagnose, underliggende ILD-diagnose) og en tidsavhengig variabel for pågående akutte ILD-eksaserbasjoner som forklaringsvariabler. Variabelen for pågående akutte ILD-eksaserbasjoner var ikke signifikant i seleksjonsprosessen, noe BI forklarer med det lave antallet slike hendelser i INBUILD-studien. Siden akutte eksaserbasjoner ble vurdert til å ha en sterk sammenheng med nedgang i lungefunksjon, valgte BI likevel å inkludere variabelen i modellen. Analysene inkluderte også interaksjonseffekter mellom tid og forklaringsvariablene dersom interaksjonene var signifikante i seleksjonsprosessen. En ustrukturert korrelasjonsmatriks ble benyttet og alle analysene inkluderte et «random» skjæringspunkt og stigningstall. I den helseøkonomiske modellen ble «random» effekter likevel kun inkludert i regresjonsanalysen for nyttevekter. Koeffisienter fra de uavhengige lineære regresjonsmodellene for placebo og nintedanib som utgjør BI sin grunnanalyse er vist i henholdsvis Tabell 12 og Tabell 13. Modellprosjeksjonene ble validert ved å simulere individuelle pasient FVC%pred-verdier fra «fixed», «random» og residualkomponentene på hvert tidspunkt basert på pasientnivådata. Figur 9 og Figur 10 viser de simulerte distribusjonene for hver arm mot de kliniske observasjonene fra INBUILD-studien.

Tabell 12. Uavhengig placebomodell; linære "mixed-effects" estimater (FVC%pred - første 52 uker)

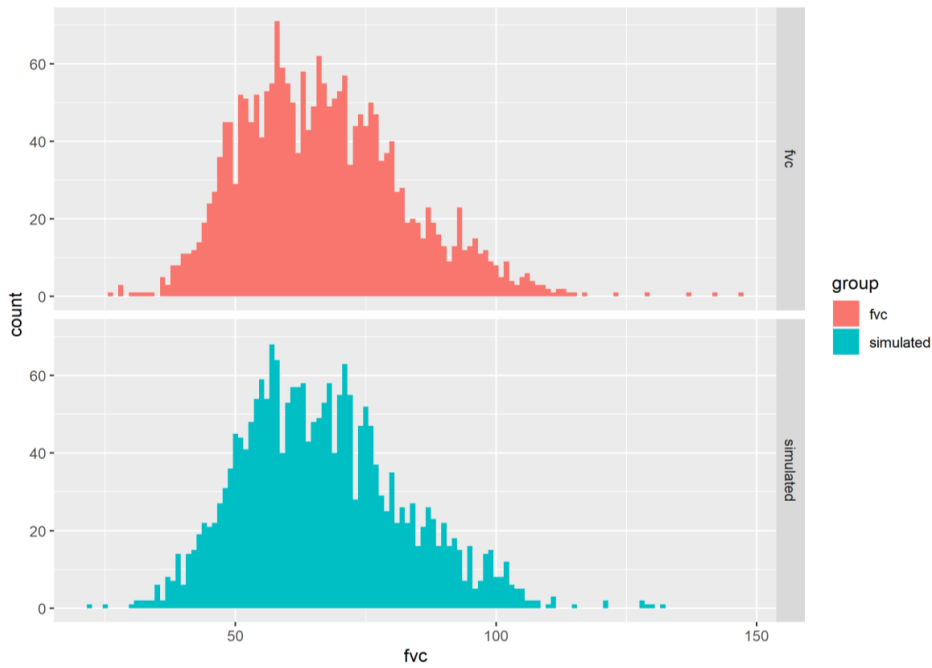
Variabeltype	Navn	Koeff.	p-verdi
fixed	(Intercept)	1,88	0,26
fixed	fvc_base	0,98	0,00
fixed	AGE	-0,01	0,50
fixed	PGGR1Marginal decline in FVC	0,32	0,53
fixed	PGGR1Worsening og respiratory	-0,09	0,88
fixed	acute_ild_exacerbation1	-7,00	0,00
fixed	AGE:analysis_year	-0,10	0,00
fixed	PGGR1Marginal decline in FVC	2,14	0,02
fixed	PGGR1Marginal decline in FVC	2,18	0,04
ran_pars	sd__(Intercept)	3,38	NA
ran_pars	cor__(Intercept).analysis_year	-0,05	NA
ran_pars	sd__analysis_year	5,83	NA
ran_pars	sd__Observation	3,27	NA

Abbreviations: FVC%pred: forced vital capacity percent predicted; PGGR: grouped criteria for progressive interstitial lung disease

Tabell 13. Uavhengig nintedanibmodell; linær "mixed-effects" estimater (FVC%pred - første 52 uker)

effect	term	estimate	p.value
fixed	(Intercept)	-0,17	0,91
fixed	fvc_base	0,99	0,00
fixed	AGE	0,01	0,74
fixed	acute_ild_exacerbation1	-4,03	0,01
fixed	AGE:analysis_year	-0,04	0,00
ran_pars	sd__(Intercept)	3,53	NA
ran_pars	cor__(Intercept).analysis_year	-0,16	NA
ran_pars	sd__analysis_year	7,14	NA
ran_pars	sd__Observation	3,01	NA

Abbreviations: FVC%pred: forced vital capacity percent predicted; SE: Standard error



Figur 9. Uavhengig placebomodell - simulerte og observerte verdier for FVC%pred.



Figur 10. Uavhengig nintedanib-modell - simulerte og observerte verdier for FCV%pred.

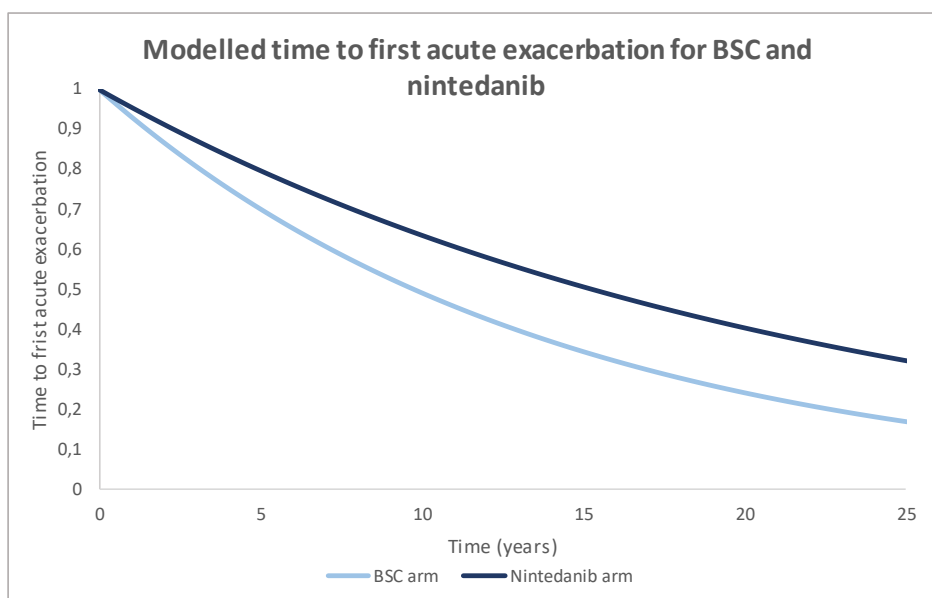
I opprinnelig innsendt dokumentasjon hadde ikke BI begrunnet metodikk for valg av variabler i de ulike regresjonsligningene som ligger til grunn for å beregne nedgang i FVC og nyttevekter. Siden regresjonsligningen for FVC er en sentral driver i den helseøkonomiske modellen, har Legemiddelverket etterspurt en begrunnelse. BIs generelle begrunnelse, samt spesifikke forhold knyttet til FVC%pred-ligningen følger her, se avsnitt 3.4.3 for nyttevekter.

I begrunnelsen trekker BI frem at formålet med den innsendte modellen er å ha prediktiv nøyaktighet for å best mulig kunne predikere resultatet for nye observasjoner. Dette skiller seg fra et formål om å finne en «sann» modell. Modeller som fører til gode prediksjoner kan ikke alltid forklare det observerte fenomenet, og modeller som forklarer det observerte fenomenet fører ikke alltid til de mest nøyaktige prediksjonene. BI har ikke trukket frem eksempler på dette. BI hevder videre at man i praksis ofte observerer at gode prediksjonsmodeller kan være dårlige forklaringsmodeller, og motsatt. Dette er viktig i forståelsen av koeffisientene; å designe en modell som presist forklarer den biologiske prosessen for PF-ILD er ikke formålet for den innsendte helseøkonomiske modellen. Basert på dette mener BI videre at koeffisientene og valg av variabler i de innsendte regresjonsmodellene ikke kan forstås i en kontekst hvor formålet er å beskrive eller forklare utviklingen i PF-ILD og at en slik forståelse vil være i strid med kausalteori. Det primære formålet med den stegvise regresjonsalgoritmen er å identifisere den beste modellen, gitt de uavhengige variablene som forklarer mest mulig av variansen i utfallsvariabelen. Følgelig mener BI at den eneste korrekte forståelsen av koeffisientene i de innsendte regresjonsmodellene er at dette er de variablene som forklarer størst mulig andel av variansen i utfallsvariabelen (FVC%pred) i det respektive datasettet. Gitt dette argumentet mener derfor BI at en forståelse av de ulike variablene ikke tilfører relevant informasjon da modellen kun er bygd med hensikt å predikere utfall og den biologiske forståelsen derfor ikke er relevant, men har likevel levert en oversikt over de ulike inkluderte variablene, se

Appendiks 2: Variabler i regresjonsligninger for detaljer. BI har også levert etterspurt diagnostikk (normalfordeling, uavhengighet, heteroskedastisitet, avvikende observasjoner, linearitet og additivitet) for å validere regresjonsligningene med hensyn til forutsetninger for validiteten til modellen.

Akutte eksaserbasjoner

Modelleringen av akutte eksaserbasjoner, altså en plutselig forverring i sykdomstilstand, baseres på parametrisk framskrivning av data fra INBUILD, hvorav nintedanib- og placeboarmene modelleres separat med eksponentiell kurve. Tilpasning til studiedata ble vurdert ved hjelp av AIC/BIC og visuell sammenligning mot tilgjengelig litteratur for IPF. Se Appendiks 1 for detaljer.



Figur 11. Parametrisering av tid til første akutte eksaserbasjon - eksponentiell funksjon

Legemiddelverkets vurdering

De helseøkonomiske beregningene baserer seg på effektdata fra INBUILD-studien. Dette er i henhold til Legemiddelverkets vurdering av at resultatene fra INBUILD er mest relevant for pasientgruppen som per i dag ikke har tilgang til behandling med nintedanib i norsk klinisk praksis. Studieresultatene viser at effekten av nintedanib på det primære endepunktet, nedgang i FVC, er rimelig konsistent på tvers av forhåndsspesifiserte undergrupper. Selv om INPULSIS-studiene, som undersøkte effekten hos pasientgruppen med IPF, ikke er inkludert i den helseøkonomiske modellen og det ikke er gjort noen formalisert sammenligning mot INBUILD, indikerer resultatene fra studiene samlet, samt subgruppeanalysene fra INBUILD publisert av Richedi et al. (2020), at nintedanib bremser tapet av lungefunksjon uavhengig av underliggende diagnose. Siden langtidsbehandling kun er undersøkt i en enarmet studie av pasienter med IPF (INPULSIS-ON) er det ikke mulig å vurdere effektstørrelse ved langtidsbehandling. Resultatene indikerer likevel at effekten av nintedanib vedvarer utover studieperioden i de pivotale studiene. Legemiddelverket er enig med BI i at resultatene fra INBUILD og

INPULSIS tilsier at effekten av nintedanibbehandling for pasienter med IPF ikke er vesentlig forskjellig fra øvrige pasienter med progressiv lungefibrose. Dette støttes også av subgruppeanalysene fra INBUILD. Flere av ILD-diagnosene som inngår i INBUILD-studien har pasientpopulasjoner som skiller seg vesentlig mer fra gjennomsnittet i studien enn det IPF-pasienter gjør, og siden effektforskjellene mellom INBUILD og INPULSIS-studiene er moderate, er det urimelig å vente at kostnadseffektiviteten til nintedanib til pasienter med IPF vil være vesentlig forskjellig fra øvrige PF-ILD-pasienter. Dette støttes også av at mekanismene for den fibrotiske prosessen er uavhengig av etiologisk diagnose. Basert på disse argumentene mener Legemiddelverket at effektestimaterne fra INBUILD som ligger til grunn i den helseøkonomiske modellen gir rimelige anslag for ventet effekt i norsk klinisk praksis. Det må likevel påpekes at modellen ikke er egnet for å estimere effektstørrelse i de ulike subgruppene og at resultatene som produseres derfor vil reflektere en gjennomsnittspasient med progressiv lungefibrose.

Legemiddelverket mener imidlertid at det foreligger usikkerhet i de absolutte effektestimaterne siden standard støttebehandling ikke var tillatt i minst halve studieperioden i INBUILD. Som drøftet i avsnitt 3.3 mener likevel klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med at denne forskjellen trolig er av liten betydning for de relative effektforskjellene.

Når det gjelder validering av regresjonsligningen for FVC%pred tilsier diagnostiske plott at forutsetningene om normalitet, linearitet, additivitet og homoskedastisitet i all hovedsak er oppfylt og korrelasjonsplottene med simulerte vs. observerte verdier tilsier at den uforklarte variansen er uavhengig av tid. Det ble observert en uteligger, men modellen ble kjørt uten denne pasienten med konsistente resultater. R domeffekten ble i den helseøkonomiske modellen utelatt for FVC%pred. På forespørsel fra Legemiddelverket har BI opplyst at dette skyldes at det er upraktisk å strukturere de ulike helsestadiene for hver enkelt verdi av FVC siden FVC er en kontinuerlig variabel. De har derfor valgt å utelate alle interaksjoner og kun la underliggende pasientkarakteristikker informere progresjonsprediksjonene. I modellen Legemiddelverket har validert er imidlertid FVC gruppert i intervaller og Legemiddelverket ville foretrukket å se hvordan inkludering av «random» effekter hadde innvirket på modellen. Legemiddelverket er likevel enig i BIs videre argumentasjon om at «random» effekter i all hovedsak tilfører større standardfeil og øker variasjonen i simuleringene. Det ville derfor økt antallet simuleringer som måtte kjøres for å sikre presise estimater. I begrunnelsen for metodikk for seleksjon av variabler til regresjonsligningene for FVC%pred. argumenterer BI sterkt for en tilnærming som utelukkende baseres på statistisk signifikans og tilpasning til observerte data. Samtidig tvinges det inn en variabel for akutte eksaserbasjoner basert på at dette er vurdert som rimelig ut fra patologien til sykdommen. Legemiddelverket mener at BI her motsier seg selv i argumentasjonen for å bygge en prediksjonsmodell uten å hensynta eller vurdere om inkluderte variabler er biologisk plausible, og mener det alltid bør vurderes om inkluderte variabler i predikeringsmodeller av biologiske endepunkter er rimelige. Uten en slik vurdering er risikoen for at man inkluderer biologisk irrelevante variabler som grunnet tilfeldigheter er statistisk signifikante, mens relevante variabler, som akutte eksaserbasjoner i dette tilfellet, kan risikere å feilaktig bli utelatt. Som det fremkommer i neste avsnitt mener imidlertid Legemiddelverket at det er rimelig å vente at akutte eksaserbasjoner påvirker hastigheten på tapet av lungefunksjon. Baklengs stegvis eliminasjon er også en standard metodikk for utvalg av variabler til multivariable

regresjonsmodeller og selv om Legemiddelverket ikke er enige i BIs argumentasjon for å begrunne utvalget, viser Figur 9 og Figur 10 stor grad av samsvar mellom observerte og simulerte resultater for FVC. Basert på dette godtar Legemiddelverket regresjonsligningene som grunnlag for modelleringen av tap av lungefunksjon.

Legemiddelverket anser resultatene for dødelighet som svært usikre. Dataene er umodne, men behandling med nintedanib gir likevel en numerisk nedgang i dødelighet i begge studiepopulasjonene. Legemiddelverket mener den relativt store effektforskjellen for totaloverlevelse mellom 52-ukersperioden (HR 0,94) og den bare tre måneder lengre totale studieperioden (HR 0,78) i INBUILD-studien illustrerer den store usikkerheten i punktestimaterne for dødelighet i de kliniske studiene. Klinikerinnspill tilsier imidlertid at observasjonsdata fra antifibrotisk behandling av IPF understøtter at behandlingen også kan bedre leveutsiktene for denne pasientgruppen. Dette kan være overførbart også til øvrige PF-ILD-sykdommer, men klinikerne påpeker at man for ikke-IPF PF-ILD må ta forbehold om at man, spesielt når lungesykdommen følger av systemisk sykdom (f.eks. bindevevsassosiert ILD), også har andre sykdomsprosesser som påvirker dødeligheten. På bakgrunn av dette gjør den store usikkerheten knyttet til effekt av nintedanibbehandling på totaloverlevelse, at OS-dataene er uegnet som grunnlag for å beregne kostnadseffektiviteten av nintedanibbehandling. Å bremse nedgangen i lungefunksjon er likevel ventet å føre til forlenget overlevelse. Siden denne effekten på sykdomsspesifikk overlevelse baseres på de langt sikrere resultatene for primærendepunktet fra INBUILD-studien, mener Legemiddelverket at det er rimelig å inkludere sykdomsspesifikk overlevelse i beregningen av kostnadseffektivitet. Basert på innspill fra klinikere godtar Legemiddelverket derfor at pasienter dør når FVC%pred kommer under 30 %, som modellert av BI.

Resultatene fra INBUILD viser en numerisk nedgang i risiko for akutte eksaserbasjoner, men forskjellene er ikke statistisk signifikante. Det samme ble observert i INPULSIS-studiene. Mangelen på statistisk signifikans kan skyldes det lave antallet hendelser i studien (type II-feil), men innsendt dokumentasjon gir ikke mulighet for å vurdere dette. Valg av ekstrapoleringsfunksjon for akutte eksaserbasjoner har svært liten innvirkning på resultatene av modellen og Legemiddelverket har derfor godtatt valg av eksponentiell kurve basert på BIs argumentasjon uten å gjøre en videre validering. Legemiddelverket har, basert på klinisk plausibilitet om en sammenheng mellom akutte eksaserbasjoner og lungefunksjon, godtatt at BI har inkludert akutte eksaserbasjoner i modellen. Legemiddelverket har imidlertid valgt å belyse hvordan kostnadseffektiviteten påvirkes dersom det ikke er forskjell i antall akutte eksaserbasjoner mellom behandlingsarmene i en scenarioanalyse, se avsnitt 4.2.3.

Legemiddelverket har anvendt innsendte effektdata for tap av lungefunksjon og akutte eksaserbasjoner fra INBUILD-studien tilsvarende i innsendt modell fra BI.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I preparatomtalen til nintedanib er bivirkninger fra de kliniske studiene og fra erfaring etter markedsføring rapportert (16). I innsendt dokumentasjon har BI levert en oversikt over

bivirkningsfrekvens i INBUILD og INPULSIS (Tabell 14), samt en sammenstilling av de vanligst forekommende bivirkningene. Bivirkninger ved lagtidsbruk av nintedanib er undersøkt i INPULSIS-ON.

Tabell 14: Oppsummering av bivirkningsprofilen i INBUILD og INPULSIS (52 uker)

	INBUILD		INPULSIS	
	Nintedanib (n = 332)	Placebo (n=331)	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)
Bivirkninger	317 (95,5)	296 (89,4)	609 (95,5)	379 (89,6)
Bivirkninger som førte til permanent seponering	65 (19,6)	34 (10,3)	123 (19,3)	55 (13,0)
Alvorlige bivirkninger*	60 (18,1)	73 (22,1)	174 (27,3)	99 (23,4)
Svært alvorlige bivirkninger**				
Fatale bivirkninger	11 (3,3)	17 (5,1)	37 (5,8)	31 (7,3)

Data fra første 52 uker av INBUILD for å kunne sammenlignes med INPULSIS.

*Adverse event that was incapacitating or caused an inability to work or perform usual activities.

**Adverse event that resulted in death, was life-threatening, resulted in hospitalisation or prolongation of hospitalisation, resulted in persistent or clinically significant disability or incapacity, was a congenital anomaly or birth defect, or was deemed to be serious for any other reason.

Tabell 15. De vanligst rapporterte bivirkningene i INBUILD og INPULSIS

	INBUILD		INPULSIS	
	Nintedanib (n = 332)	Placebo (n=331)	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)
Diaré	222 (66,9)	79 (23,9)	398 (62,4)	78 (18,4)
Kvalme	96 (28,9)	31 (9,4)	156 (24,5)	28 (6,6)
Bronkitt	41 (12,3)	47 (14,2)	67 (10,5)	45 (10,6)
Dyspné	36 (10,8)	44 (13,3)	49 (7,7)	48 (11,3)
Nasofaryngitt	44 (13,3)	40 (12,1)	87 (13,6)	68 (16,1)
Oppkast	61 (18,4)	17 (5,1)	74 (11,6)	11 (2,6)
Hoste	33 (9,9)	44 (13,3)	85 (13,3)	57 (13,5)
Blødninger	37 (11,1)	42 (12,7)	66 (10,3)	33 (7,8)
Nedsatt appetitt	48 (14,5)	17 (5,1)	68 (10,7)	24 (5,7)
Hodepine	35 (10,5)	23 (6,9)	43 (6,7)	19 (4,5)
Progresjon av sykdom	16 (4,8)	39 (11,8)	64 (10,0)	61 (14,4)
Utslitthet (fatigue)	33 (9,9)	20 (6,0)	40 (6,3)	33 (7,8)
Økning i ALT	43 (13,0)	12 (3,6)	20 (3,1)	1 (0,2)
Vektøkning	41 (12,3)	11 (3,3)	62 (9,7)	15 (3,5)
Økning i AST	38 (11,4)	12 (3,6)	16 (2,5)	1 (0,2)
Øvre luftveisinfeksjon	24 (7,2)	19 (5,7)	58 (9,1)	42 (9,9)
Buksmerter	34 (10,2)	8 (2,4)	56 (8,8)	10 (2,4)
Alvorlige kardiovaskulære hendelser*	12 (3,6)	11 (3,3)	23 (3,6)	11 (2,6)
Ulcer i huden	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	0

* Major adverse cardiovascular events were based on fatal adverse events in the MedDRA system organ classes "cardiac disorders" and "vascular disorders"; any fatal and non-fatal events in the subordinate standardised MedDRA query (SMQ)

“myocardial infarction” (broad); any fatal and non-fatal stroke events (based on selected MedDRA preferred terms); and the MedDRA preferred terms “sudden death”, “cardiac death” and “sudden cardiac death”.

I de kliniske studiene var diaré den hyppigst rapporterte bivirkningen. Hos de fleste pasientene var diaréen mild til moderat og ble håndtert ved symptomatisk behandling, dosereduksjon eller behandlingsavbrudd. Diaré var den bivirkningen som oftest første til permanent dosereduksjon og/eller behandlingsavbrudd av nintedanib, og var årsak til behandlingsavbrudd hos mellom 4 og 7 % av pasientene som fikk nintedanib i de kliniske studiene. Over to tredjedeler av pasientene som opplevde diaré rapporterte symptomstart i løpet av de første tre behandlingsmånedene. Som i hovedstudiene var diaré den vanligst observerte bivirkningen i INPULSIS-ON.

Innsendt helseøkonomisk modell

Ifølge BI bygger den helseøkonomiske modellen direkte på den kliniske dokumentasjonen fra INBUILD-studien. Bivirkninger inngår i modellen både som en nedgang i livskvalitet (nyttetap) som er forbundet med å oppleve de respektive bivirkningene, samt at det er tilknyttet kostnader til håndtering av bivirkningen. Et sett av kriterier ble utviklet for å selektere bivirkninger som skulle inkluderes i modellen, basert på alvorlighet og forekomst. Kriteriene var:

- 1) Bivirkningen måtte forekomme ofte, over 10 % i en av behandlingsarmene, uavhengig av alvorlighetsgrad.
- 2) Bivirkningen måtte forekomme på grunn av behandling/behandlingsrelatert.
- 3) Forekomsten måtte være minst 1.5 ganger oftere i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen

Basert på disse kriteriene ble bivirkningene i Tabell 16 inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 16: Bivirkninger som inngår i den helseøkonomiske modellen

Bivirkning	Placebo N (%)	Nintedanib N (%)
Pasienter	331 (100)	332 (100)
Pasienter med behandlingsrelaterte bivirkninger	126 (38,1)	262 (78,9)
Diaré	59 (17,8)	196 (59)
Kvalme	19 (5,7)	79 (23,8)
Oppkast	7 (2,1)	41 (12,3)
Økt alaninaminotransferase	8 (2,4)	35 (10,8)
Nedsatt appetitt	10 (3,0)	37 (11,1)

For bivirkningene var det tilknyttet et nyttetap. Selve verdien på nyttetapet er hentet fra den helseøkonomiske modellen for IPF slik den ble levert til metodevurdering i England, som ble begrunnet med at det var sammenlignbar sikkerhetsprofil og observerte bivirkninger for nintedanib i INPULSIS- og INBUILD-studiene. Analysene av bivirkningsdata og EQ-5D-data fra INPULSIS viste at pasienter som opplevde en alvorlig gastrointestinal bivirkning hadde et nyttetap på -0.068. Videre har BI antatt at pasienter som opplever en mindre alvorlig gastrointestinal bivirkning har et nyttetap på halve verdien av en alvorlig gastrointestinal bivirkning (-0.034), og det er denne verdien som BI har benyttet i modellen. BI har validert denne verdien opp mot en annen fase III studie, hvor nyttetapet for alvorlig diare (grad 3/4) lå på -0.042, og mener derfor at verdiene mellom -0.034 og -0.068 for gastrointestinale bivirkninger

fremstår rimelig (26). Det er ikke innarbeidet nyttetap for økning i ALT eller nedsatt appetitt, som BI begrunner med at disse hendelsene var av mild til moderat form og antatt asymptomatiske uten direkte oppfølgingsbehov. Nyttetapet er integrert i modellen som en sannsynlighet/risiko for forekomst i hver syklus (hver 30. dag) basert på det fullstendige antallet pasienter som opplevde en bivirkning gjennom den 52-ukers lange pivotale studieperioden. I hver syklus forekommer det derfor et fratrekk i livskvalitet basert på risikoen for en hendelse i den aktuelle 30-dagersperioden.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener bivirkningsprofilen til nintedanib er relativt konsistent på tvers av de kliniske studiene. Et unntak er økningen i leverenzymene som er mer uttalt i INBUILD enn i INPULSIS. Årsaken til denne forskjellen er ukjent og siden økningene hovedsakelig var reversible uten kliniske manifestasjoner (16), har ikke Legemiddelverket gått videre inn på dette. Det var ingen forskjell i forekomst av alvorlige eller fatale bivirkninger mellom behandlingsarmene, men bivirkninger førte ofte til behandlingsavbrudd/dosereduksjoner hos pasienter behandlet med i nintedanib. Bivirkninger av nintedanib er i all hovedsak knyttet til gastrointestinale symptomer av mindre alvorlighetsgrad og forekomsten av diaré er betydelig. Selv om de gastrointestinale bivirkningene i all hovedsak er mindre alvorlige, er de likevel plagsomme for pasienten, noe som reflekteres i den høye graden av behandlingsavbrudd som skyldes bivirkninger (se avsnitt 3.2).

Kriteriene til BI for utvalg av bivirkninger som inkluderes i modellen er svært restriktive. Det er kun behandlingsrelaterte bivirkninger som forekommer hos over 10 % av pasientene og hvor det er minst 50 % forskjell mellom behandlingsarmene som er inkludert. Dette fører til at nintedanib totalt sett gir et lavere nyttetap enn forventet i innsendt modell fra BI, siden flere bivirkninger som vil kunne gi et nyttetap for pasienten som følge av behandlingen er utelatt fra modellen. Videre er prosentandelen med gastrointestinale bivirkninger i modellen lavere enn det som er oppgitt i innsendt dokumentasjon fra BI og i preparatomtalen for INBUILD (se Tabell 15 vs. Tabell 16). BI har benyttet verdier for nyttetap innsamlet i INPULSIS, og slik det ble levert inn for metodevurdering i England, for alvorlige gastrointestinale bivirkninger, men har halvert dette uten annen begrunnelse enn at de fleste gastrointestinale bivirkningene var milde. Siden gastrointestinale bivirkninger i stor grad var årsak til behandlingsavbrudd, samt for å justere for de bivirkningene som ikke er modellert (f.eks. er buksmerter ikke blitt inkludert og ville ført til et økt nyttetap), har Legemiddelverket valgt å benytte nyttetapet fra INPULSIS direkte. Vi har derfor ikke godtatt halveringen i nyttetap fra BI. Videre har Legemiddelverket endret andelen bivirkninger til nivåene fra INBUILD. Siden behandlingsavbrudd er viktigste konsekvens av de gastrointestinale bivirkningene og allerede inngår i modellen som TTD, vurderes modelleringen av bivirkninger for øvrig som akseptabel, på tross av de svært restriktive utvalgs-kriteriene. Kostnadene ved bivirkningene inkluderer imidlertid kun kostnader for fastlegebesøk, og ingen aktiv behandling mot bivirkningen. Siden det ikke ventes at behandling av bivirkningene er assosiert med særlige kostnader, godtar Legemiddelverket likevel dette. Imidlertid tilsier dette at de reelle kostnadene for behandling av bivirkninger hos pasienter på nintedanib vil kunne være noe høyere enn angitt i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket har endret verdien på nyttetap for gastrointestinale bivirkninger fra -0,034 til -0,068 og har endret frekvensen av diaré, oppkast og kvalme i henhold til Tabell 15. For øvrig har ikke Legemiddelverket endret metodikken for innarbeidelse av bivirkninger i helseøkonomisk modell ytterligere.

3.4.3 Livskvalitetsdata

Innsendt dokumentasjon

I INBUILD er måleinstrumentet K-BILD⁸ benyttet til å måle helsestatus hos pasientene. Til forskjell fra SGRQ⁹ (benyttet i INPULSIS-studiene) som ble designet for andre lungesykdommer, er K-BILD spesifikt utviklet for ILD. K-BILD består av 15 spørsmål som vurderer tre separate domener relatert til helsestatus over de foregående to ukene; psykologiske (K-BILD-P; 7 spørsmål), kortpustethet og aktivitet (K-BILD-B; 4 spørsmål) og brystsymptomer (K-BILD-C; 3 spørsmål). Hvert spørsmål har en 7-punkts responsskala. For å avgjøre den endelige K-BILD-skåren, ble totalskåren og skåren på de tre domene omgjort til logit-skårer fra 0-100 hvor 100 representerer best mulig helse. Som validering av K-BILD viser BI til en observasjonsstudie av Szentes et al. (2018) hvor 229 pasienter tilhørende ulike ILD-subgrupper hadde tilsvarende trend for helserelatert livskvalitet for K-BILD som for EQ-5D (27).

Den justerte gjennomsnittlige endringen fra baseline i K-BILD-totalskår ved uke 52 i INBUILD var -0,79 enheter i placebogruppen og 0,55 i nintedanib-gruppen. Forskjellen mellom behandlingsgruppene var 1,34 (95 % KI: -0,31; 2,98; p=0,1115).

I INPULSIS-studiene ble SGRQ benyttet som måleinstrument og det er følgelig ikke mulig å sammenligne resultatene direkte med resultatene fra INBUILD. EMA har imidlertid vurdert effekten av nintedanib på helserelatert livskvalitet målt ved SGRQ-totalskår som moderat, men at forskjellen likevel indikerer mindre forverring i livskvalitet sammenlignet med placebo.

I tillegg til måleinstrumentene nevnt over ble EQ-5D-data samlet inn i INBUILD (Tabell 17). Data ble innsamlet på 5 ulike måletidspunkter i løpet av den 52 uker lange pivotale studieperioden. Ved siste besøk var det 546 besvarelser blant de opprinnelige 663 pasientene inkludert i studien. Det totale antallet besvarelser var 3038, henholdsvis 1498 i nintedanib-gruppen og 1540 i placebo-gruppen. Fordelt på de 5 besøkene var det totalt 162 manglende besvarelser blant deltakerne i nintedanib-gruppen, mens det i placebo-gruppen manglet 115. Antall manglende besvarelser for gruppene samlet var 277, av disse skyldes 227 seponering av behandling. Økning i manglende data over tid skyldes avbrutt behandling i studiens observasjonstid. Den viktigste årsaken til avbrutt behandling var bivirkninger og følgelig var antallet manglende besvarelser større i nintedanib-gruppen enn i placebo-gruppen.

⁸ King's Brief Interstitial Lung Disease

⁹ St. George's Respiratory Questionnaire

Tabell 17. EQ-5D nyttevekter fordelt på behandlingsarm over den totale studieperioden (52 uker)

	Pasienter	Observasjoner	Ubesvarte	Gjennomsnitt	Standardavvik	Min	Median	Max
Nintedanib	332	1498	162	0.68503	0.235802	-0.245	0.726	1
Placebo	331	1540	115	0.66915	0.232596	-0.427	0.698	1

Innsendt helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen benytter en regresjonsligning basert på EQ-5D-data innsamlet i INBUILD-studien. Modellen inkluderer nytte tap for behandlingsrelaterte bivirkninger. Reduksjon i livskvalitet som følge av uønskede gastrointestinale hendelser er hentet fra INPULSIS-studiene (se avsnitt 3.4.2).

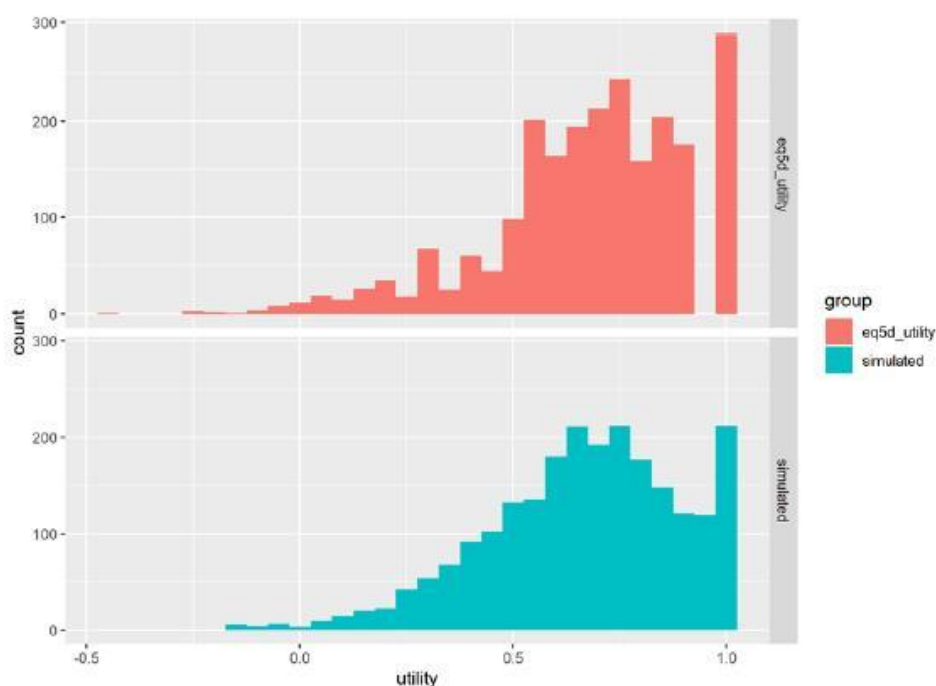
Regresjonsligningen er basert på en lineær «mixed-effects» modell med et «random» skjæringspunkt hvor helsenytte/helsetap er beregnet som en funksjon av nyttevekt ved baseline, baseline-karakteristikk (alder, kjønn, etnisitet, HRCT-mønster, kriterier for progressiv ILD, metotreksatbruk, tid siden diagnose, underliggende ILD-diagnose) og tidsavhengige variabler (FVC%pred, progresjonsstatus og pågående akutte ILD-eksaserbasjoner). Baklengs stegvis eliminering ble benyttet for utvelgelse av variabler. Behandling (nintedanib vs. placebo) ble ikke inkludert som egen variabel siden denne ikke var signifikant i den univariable utvelgelsen. Det er følgelig forskjeller i FVC%pred og progresjonsstatus som driver forskjellene i nyttevekter mellom behandlingsarmene. Baseline nyttevekt ved inngang for begge behandlingsarmer i modellen er 0,612.

Tabell 18. Regresjonsmodell for nyttevekter

Variabel	Forklaring	Koeffisient	SE	p.value
Fixed	Intercept	0,226	0,045	0,000
Fixed	Utility (BL)	0,612	0,025	0,000
Fixed	FVC % predicted	0,002	0,000	0,000
Fixed	Age	-0,002	0,001	0,002
Fixed	HRCTRES: UIP-like pattern only	0,027	0,012	0,028
Fixed	Ongoing Acute ILD Exacerbation: 1	-0,167	0,050	0,001
Fixed	Progression: 1	-0,075	0,011	0,000
Random	SD: Intercept	0,121	NA	NA
Random	SD: Observation	0,133	NA	NA

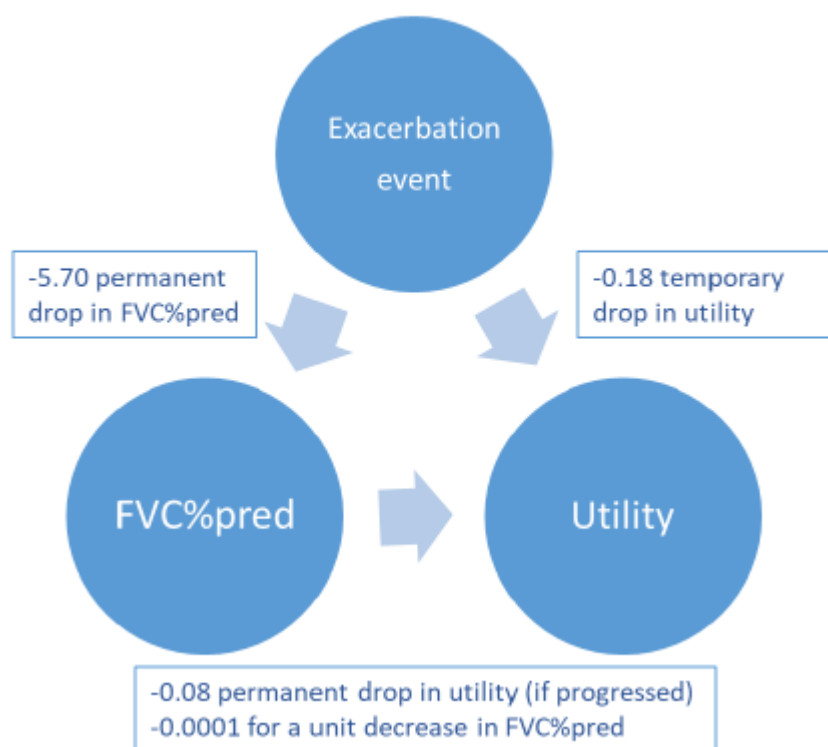
* Skjæringspunkt, baseline EQ-5D, alder, HRCT-mønster, Marginal nedgang i FVC% pred (> = 5- <10%) kombinert med forverring av luftveissymptomer eller økende grad av fibrotiske forandringer ved avbildning av brystet, Klinisk signifikant nedgang i FVC% pred (> = 10%), tid siden diagnose, tidsavhengige prediktorer (FVC% pred, progresjonsstatus og pågående akutt ILD-forverring) og "random effects" koeffisient.

Den britiske befolkningsbaserte EQ-5D-3L tariffen er benyttet. «Random» effekter ble inkludert i grunnanalysen siden de bedre modellerer usikkerheten i den individuelle pasientsimuleringen, men en scenarioanalyse hvor RE er ekskludert fra regresjonen ble inkludert. Figuren under viser innsamlede EQ-5D-verdier vs. simulerte EQ-5D-resultater basert på regresjonsligningene.



Figur 12. Observerte vs. simulerte verdier for EQ-5D fra INBUILD.

I tillegg til den simulerte nedgangen basert på regresjonsmodellen vist i Tabell 18, er det for utvalgte hendelser lagt inn ytterligere reduksjon i helserelatert livskvalitet. Dette gjelder bivirkninger (se avsnitt 3.4.2), samt for akutte eksaserbasjoner. Akutte eksaserbasjoner er betinget til å kun å finne sted en gang per pasient i modellen, og forklares som en akutt sykdomsforverring med plutselig nedgang i FVC%pred. Fra Figur 13 ser vi at akutte eksaserbasjoner har to innvirkninger på effekten i modellen, hvorav en av disse er en numerisk nedgang i helserelatert livskvalitet på -0,18, som er satt til å vare i 1 syklus. Denne hendelsen har også innvirkning på effektmålet FVC%pred, og følgelig videre effekt på nyttevektene, da FVC%pred er en variabel i regresjonsligningen. Nedgangen i helserelatert livskvalitet basert på FVC%pred er også vist i Figur 13.



Figur 13. Skjematisk sammenheng mellom drivere i helseøkonomisk modell

Legemiddelverkets vurdering

Nyttevektene i modellen er i hovedsak basert på generisk instrument med britiske tariffer og er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Siden sykdomsspesifikke måleinstrumenter også er benyttet i INBUILD ville en beskrivelse av samsvar mellom disse og det generiske EQ-5D-måleinstrumentet som er benyttet i modellen vært relevant for å validere relevansen av EQ-5D hos den aktuelle pasientgruppen. Dette er imidlertid ikke levert av BI. BI har anvendt en «mixed» effekt lineær regresjonslikning for å predikere nyttevektene fra EQ-5D-3L fra INBUILD. For å ta hensyn til repeterte målinger og korrelasjon mellom målinger innen samme pasient er denne metodikken relevant. Validering av regresjonslikningen med hensyn på antagelser for slike likninger og hvilken korrelasjonsmatrise som er brukt har blitt beskrevet i supplerende dokumentasjon etter forespørsel fra Legemiddelverket og er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer, se avsnitt 3.4.1 for beskrivelse av antagelsene til BI. Som vist i Figur 12 er det stor grad av samsvar mellom de innsamlede EQ-5D-verdiene og resultatene fra simuleringene basert på regresjonslikningen. Akutte eksaserbasjoner er en forklaringsvariabel i regresjonslikningen for FVC%pred, og inngår også som forklaringsvariabel i regresjonslikningen for livskvalitet. I tillegg er akutte eksaserbasjoner modellert som en uavhengig parameter som fører til et fall i FVC%pred (Figur 13). Legemiddelverket vurderer at denne implementeringen av akutte eksaserbasjoner vil kunne gi dobbelttelling og har derfor valgt å ikke ha med akutte eksaserbasjoner som forklaringsvariabel i

regresjonsligningen for livskvalitet. Akutte eksaserbasjoner inngår fremdeles som en forklaringsvariabel i regresjonsligningen for FVC%pred.

Legemiddelverket har i henhold til dette endret regresjonsligningen for livskvalitet (se Tabell 18 for opprinnelig regresjonsligning) ved å sette innvirkningen av akutte eksaserbasjoner til null, og endrer ikke ellers hvordan innarbeidelsen av regresjonsligningen i modellen er utført. Legemiddelverket har i tillegg gjort endringer med hensyn til nyttetap, som også påvirker resultatet for livskvalitet, se avsnitt 3.4.2.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes nintedanib med *ingen aktiv behandling*. Komparatoren er ikke forbundet med noen aktiv legemiddelbehandling. Den helseøkonomiske modellen beregner merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og merkostnad per vunnet leveår (LY).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

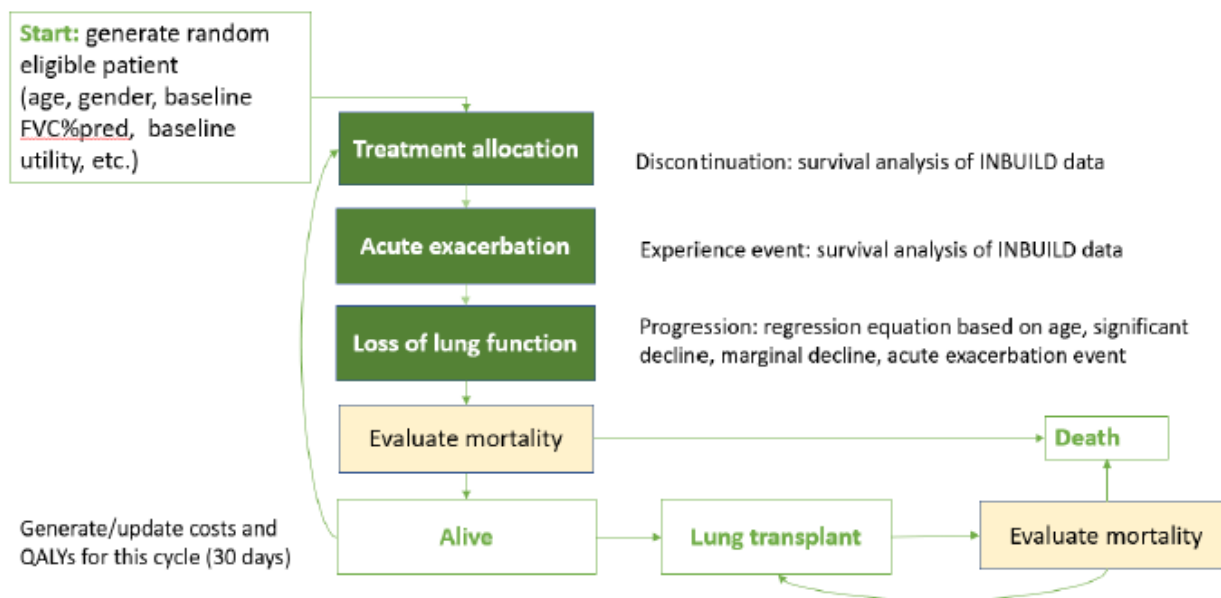
Som nevnt i Kap. 3.4.1 mener Legemiddelverket at datagrunnlaget for totaloverlevelse er for umodent til å kunne brukes som grunnlag for å modellere overlevelse i en helseøkonomisk modell. I henhold til ønsker fra Legemiddelverket har BI utarbeidet en modell hvor reduksjonshastigheten i lungefunksjon er den viktigste driveren. Nytteten av nintedanibbehandling er derfor basert på forskjell i FVC%pred. mellom behandlingsarmene. For omtale av vurderinger knyttet til den opprinnelige helseøkonomiske modellen som var basert på data for forskjell i totaloverlevelse, se Appendiks 1.

4.1.1 Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen er en pasientnivåmikrosimuleringsmodell. En slik modelltype er anbefalt av blant annet NICE¹⁰ når det er stor spredning (heterogenitet) innad i pasientpopulasjonen, som kan forårsake bias på gruppenivå. Formålet med modellen er å følge utvikling og progresjon hos pasienter med progressiv lungefibrose over en tidsbegrenset periode for å vurdere kostnadseffektiviteten av nintedanib sammenlignet med *ingen aktiv behandling*. Som nevnt tidligere er ikke modellen utarbeidet for å kunne gi estimater for kostnadseffektivitet basert på underliggende diagnose. Strukturen på modellen er vist i Figur 14. Ifølge BI er ikke overgangene mellom helsetilstandene ment å være sekvensielle, og mesteparten av disse hendelsene kan oppstå uavhengig av hverandre.

I en mikrosimuleringsmodell genereres tilfeldige pasienter med et eget sett med baselinekarakteristika fra INBUILD-studien. Totalt ble 500 pasienter simulert og kjørt gjennom modellen. Som observert i Figur 14 blir pasientene i starten av modellen generert på bakgrunn av alder og kjønn, samt FVC%pred og nyttevekt ved oppstart av behandling.

¹⁰ The National Institute for Health and Care Excellence



Figur 14: Modellstruktur

Modellen består av fem helsetilstander, og tilhørende forklaring med hensyn til datagrunnlag/antagelser er vist i Tabell 19. Hovedformålet ved utvalget av helsetilstander var å beskrive og simulere nedgangen lungefunksjonen og tid til første akutte eksaserbasjon.

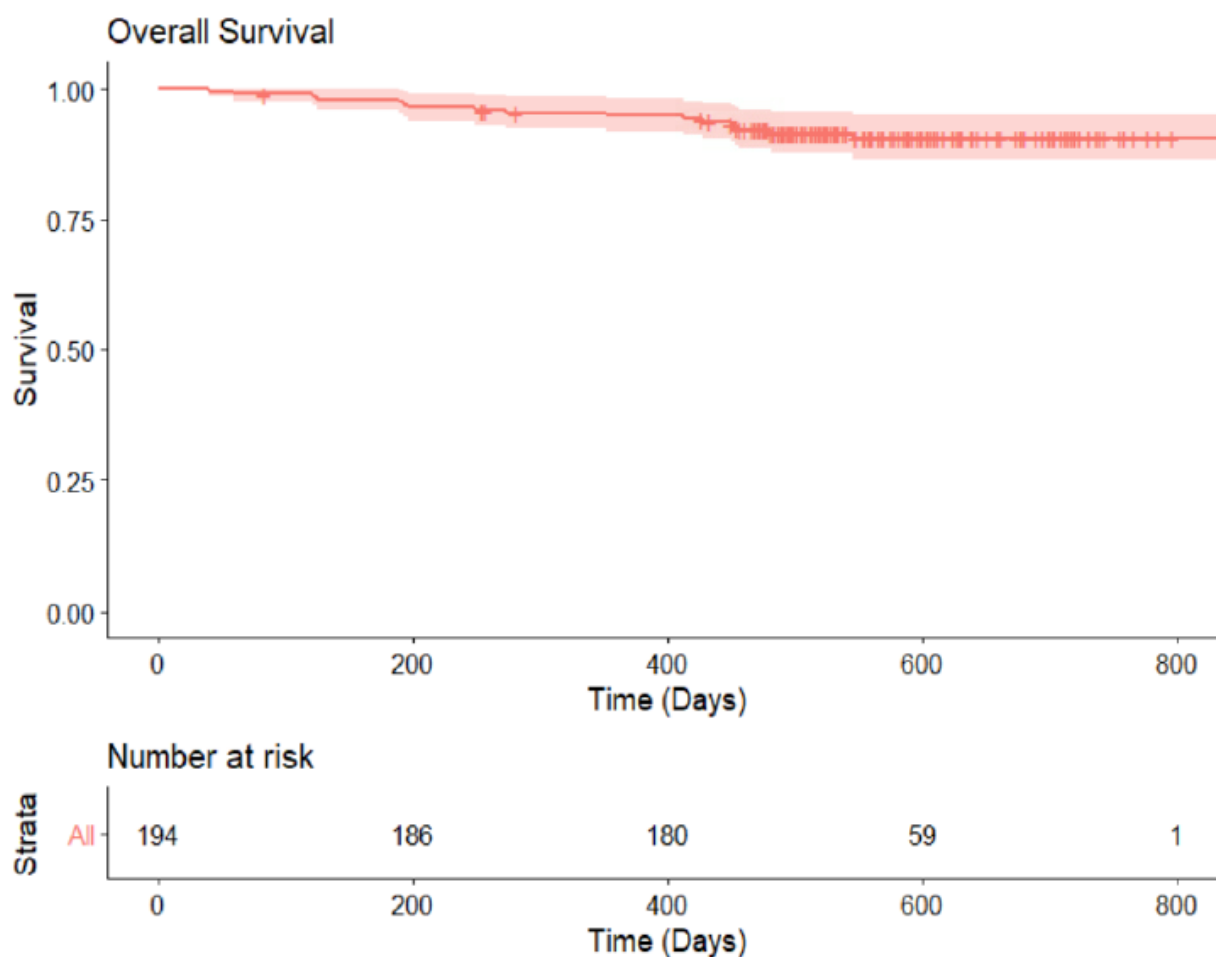
Tabell 19: Overganger i modellen

Overgang	Input i modell	Kilde
Død	Progresjon til FVC%pred $\leq 30\%$	INBUILD
Akutt eksaserbasjon	Tid til første akutte ILD-eksaserbasjon (ekstrapolert utover studieperioden) – begrenset til 1 hendelse	INBUILD
Sykdomsprogresjon	Regresjonsanalyse av tid til progresjon av FVC%pred, definert som en 10 % nedgang fra baseline	INBUILD
Behandlingsbrudd	Tid til permanent behandlingsavbrudd (TTTD) (ekstrapolert utover studieperioden)	INBUILD
Lungetransplantasjon	Avhengig av alder og prognostisk faktor	Antagelse

I simuleringsmodellen «stoppes» simuleringen ved synkrone tidsintervaller hvor det skjer en evaluering av hvorvidt en pasient har opplevd eller oppnådd en tilstand eller hendelse, som gjør at den forflytter seg til et annet helsestadium. Denne evalueringen skjer med 30 dagers intervall, som ifølge BI er valgt for å reflektere pakningsstørrelsen til nintedanib. På grunn av det korte mellomrommet mellom hver evaluering (30 dager) har BI valgt å ikke anvende halvsyklus-korrigerende modellen. På grunn av modelleringsmetoden er det ikke mulig for Legemiddelverket å endre sykluslengden. Det er verdt å merke seg at selv om lungetransplantasjon er inkludert i Figur 14, er ikke nytte og kostnader forbundet med dette inkludert i BIs grunnanalyse, og heller ikke i Legemiddelverkets analyse.

Bakgrunnsdødelighet

For å muliggjøre en lik overlevelseskurve for kalkulering av dødsfall som ikke er relatert til nedgangen i lungefunksjon, slik at nedgangen i FVC%pred. driver dødeligheten i modellen, har BI i modellen lagt pasienter med stabil lungefunksjon til grunn for ventet overlevelse. Pasienter med stabil lungefunksjon er definert som pasienter som har mindre enn 5 % nedgang i FVC%pred. Dette er begrunnet med at 5 % i et medisinsk perspektiv fremstår som en rimelig grense for «minimum clinically important difference». Bakgrunnsdødeligheten er fremskrevet ved bruk av eksponentiell kurve, som ble valgt på bakgrunn av at kurven for overlevelsesdataene er tilnærmet lineær.



Figur 15. Kurve for beregning av bakgrunnsdødelighet.

Modelleringen av bakgrunnsdødelighet baseres på parametrisert framskrivning av dødelighetsdata fra INBUILD for pasienter med FVC%pred $\leq 5\%$. Tilpasning til studiedata ble vurdert ved hjelp av AIC/BIC og visuell sammenligning.

Modellen produserer estimater for gjennomsnittlig levealder, QALYs og kostnader for modellkohorten, samt det inkrementelle utfallet og tilhørende IKER. Modellen produserer også kliniske utfallsmål som har blitt

generert av simuleringen. Dette inkluderer at leveår er skilt etter om det er opplevd en nedgang i FVC%pred på over eller under 10 % innen de 12 første månedene, alder ved død og andel akutte eksaserbasjoner over tidshorizonten i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er greit beskrevet i den innsendte dokumentasjon, og fremstår som fornuftig gitt forløpet til sykdommen og heterogeniteten i pasientgruppen. Mikrosimuleringer med Markov-struktur kan være hensiktsmessig når det er snakk om modellering av risikoreduksjoner i en pasientgruppe og vesentlig heterogenitet innad i pasientpopulasjonen. Selv om modellstrukturen fremstår som fornuftig og hensiktsmessig gitt sykdommen og pasientpopulasjonen, er den oversendte helseøkonomiske modellen fra BI relativt kompleks. Spesielt er de ulike regresjonsligningene krevende å validere mot litteraturen og tilgjengelige data.

I oversendelsen av ny modell har BI i større grad redegjort for modellvalg og klinisk begrunnelse for forflytningene i modellen.

Legemiddelverket vurderer videre at det å benytte studiedata fra INBUILD for pasienter som har FVC%pred $\leq 5\%$ som grunnlag for beregning av bakgrunnsdødelighet er en fornuftig tilnærming, da pasientgruppen totalt sett har en større grad av oversykkelighet sammenlignet med den generelle befolkningen. Derimot finnes det ikke tilgjengelig eksterne data for å validere BI sitt valg av parametriseringsfunksjoner for denne parameteren. I mangel på bedre data har Legemiddelverket derfor valgt å godta BI sitt valg av framskrivning med eksponentiell kurve på bakgrunn av studiedata fra INBUILD.

Legemiddelverket har vist forskjellen i opprinnelig og i oppdatert modell med hensyn til modelleringen av endepunktetene i Appendiks 1. Det kliniske datagrunnlaget som driver modellen og tilhørende regresjonsmodell er forklart og presenter i Kap. 3.1.4, samt ytterligere i Appendiks 2.

Legemiddelverket godtar den oppdaterte modellen og tilhørende modellstruktur.

4.1.2 Analyseperspektiv

Analysen til BI er utført med et utvidet helsetjenesteperspektiv. I tråd med Legemiddelverkets retningslinjer er det anvendt en diskonteringsrate på 4 % for både kostnader og helsegevinster. Tidshorizonten i modellen er 25 år, noe som er ment til å representere en livstidshorizont for pasientgruppen. Som nevnt er det benyttet et 30-dagers syklusintervall hvor innplassering av pasientene i helsetilstand evalueres i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsraten benyttet av BI er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for innsendelse av dokumentasjon for hurtig metodevurderingen av legemidler. Et 30-dagers syklusintervall fremstår fornuftig for å reflektere utviklingen av kostnader og helsetilstander. En 25-års tidshorizont representerer en livstidshorizont og er fornuftig gitt alderen til pasientpopulasjonen og sykdomsutviklingen generelt. Legemiddelverket vil derimot påpeke at regresjonsmodellen som driver

totaloverlevelse, samt de øvrige effektmålene og data er basert på en klinisk studie med svært kort oppfølgingstid, og utgjør et vesentlig usikkerhetsmoment med hensyn til modellens egenskap til å produsere troverdige resultater i et såpass langt tidsperspektiv.

Legemiddelverket gjør ingen endringer i BI sitt analyseperspektiv.

4.1.3 Kostnader og ressursbruk

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader og andre behandlingsspesifikke kostnader

Nintedanib selges i to styrker, henholdsvis 100 mg og 150 mg. Legemiddelkostnaden for nintedanib i den opprinnelige dokumentasjonen fra BI lød på NOK 10 563 for 100 mg og NOK 21 098 for 150 mg. Dette reflekterte ikke maksimal AUP ekskl. mva ved tidspunktet for innsendt dokumentasjon. Ved tidspunktet for oppdatert fullstendig dokumentasjon ble Legemiddelverket opplyst om vedtak om endring av maksimalpris, gjeldende fra 01.02.2021. Legemiddelverket har dermed oppdatert kostnaden for nintedanib i henhold til gjeldende maksimalpris. Dette ble følgelig benyttet i den oppdaterte modellen. Videre ble daglig dose for pasienter som behandles med nintedanib med en styrke på 100 mg, nedjustert fra en total daglig dose på 300 mg til 200 mg, i henhold til preparatomtalen.

Tabell 20 viser legemiddelkostnadene for nintedanib som er benyttet i den helseøkonomiske modellen og som ligger til grunn for både Legemiddelverkets hovedanalyse og BI sin grunnanalyse. BI antar at 100 % av pasientene starter behandlingen med en styrke på 150 mg nintedanib to ganger daglig.

Tabell 20: Legemiddelkostnader for nintedanib benyttet i den helseøkonomiske modellen. Alle priser/kostnader i NOK og med maks AUP ekskl. mva.

Legemiddel	Dose/formulering (mg)	Daglig dose (mg)	Kostnad pr. pakning	Antall kapsler pr. pakning	Kostnad pr. mg	Daglig kostnad
Nintedanib	100	200*	12 723,2	60	2,12	424,1
Nintedanib	150	300	22 748,8	60	2,53	758,29

*Opprinnelig modell viste 300 mg/dag for pasienter som behandles med 100 mg tabletter. Dette overstiger anbefalt daglig dose i henhold til preparatomtale. Legemiddelverket endret følgelig denne feilen i samråd med Boehringer Ingelheim.

Basert på data fra INBUILD ble det både i opprinnelig og oppdatert modell estimert andel og tidslengde for pasienter som har behov for dosereduksjon til 100 mg nintedanib to ganger daglig. Dette ble deretter ganget opp og lagt inn som et engangsfratrekk fra de totale legemiddelkostnadene i modellen.

Tabell 21. Beregning av legemiddelkostnader i henhold til dosereduksjon fra INBUILD.

Estimert tid med redusert dose	Brukt i modellen	Kilde
% av pasientene på 100 mg	35	INBUILD
Gjennomsnittlig tid på 100 mg (uker)	21,55	INBUILD

Forventet tid på 100 mg (måned)	1,87*	INBUILD
Sparte kostnader (NOK)	19 742,85	Antagelse

*35 % av 21,55

I den oppdaterte modellen har BI fjernet antagelsen fra opprinnelig modell om at 100 % av pasientene starter behandlingen med 150 mg dose, til fordelingen vist i Tabell 22. Det ligger ikke en kilde til grunn for denne antagelsen.

Tabell 22. Fordeling av pasienter som mottar henholdsvis 100 mg og 150 mg (begge 2 ganger daglig), som er antatt at BI og benyttet i den oppdaterte modellen.

Legemiddelstyrke nintedanib	Brukt i modellen	Kilde
100 mg – 2 ganger daglig	21,00 %	Antagelse
150 mg – 2 ganger daglig	79,00 %	Antagelse

Foruten legemiddelkostnadene, som følgelig er ulike for hver av behandlingsarmene, er det også lagt inn utvalgte kostnader som kun tilfaller en av behandlingsarmene.

Ressursbruk

I den helseøkonomiske modellen fra BI er majoriteten av ressursbruken gruppert etter FVC%pred-intervaller, hvorav det er antatt at pasienter med lavere FVC%pred-verdier krever høyere grad av ressursbruk. Dette fungerer som kostnader forbundet med helsetilstand, hvor intervallene representerer ressursbruken forbundet med hvert av disse. Denne kostnadsgruppen inneholder monitorering av sykdommen, og skiller ikke direkte på behandlingsarm, men heller på nivået av lungekapasitet som surrogat for pasientens generelle helsetilstand og ressursbehov. Innad i disse grupperingene inngår flere enhetskostnader, hvorav frekvensen av ressursene er hentet fra INBUILD-studien, og enhetskostnadene fra bl.a. Legemiddelverkets enhetskostnadsbase og tariffen fra den Norske Legeforening. Totalkostnaden for ressursbruk er beregnet på bakgrunn av frekvensen vist i Appendiks 3 (Tabell A2) og enhetskostnadene i Appendiks 3 (Tabell A1), samt den fullstendige bakgrunnsberegningen brukt til å beregne verdiene i Appendiks 3 (Tabell A3). Den totale ressursbruk-kostnaden separert på pasientens FVC%-verdi er presentert i Tabell 23.

Tabell 23: Kostnader forbundet med ressursbruk, fordelt på FVC%pred-verdien til pasienten.

FVC%pred-nivå	Årlig kostnad (NOK)	Kostnad per syklus (NOK)
≥110	16 287,63	1 337,79
100-109.9	16 287,63	1 337,79
90-99.9	16 604,64	1 363,83
80-89.9	15 573,91	1 279,17

70-79.9	17 649,00	1 449,61
60-69.9	27 464,14	2 255,78
50-59.9	29 575,33	2 429,19
40-49.9	39 356,99	3 232,61

Andre kostnader

BI har i den helseøkonomiske modellen lagt inn en separat kostnadspost for leverfunksjonsprøver. Dette er lagt inn da preparatomtalen til nintedanib viser til en forhøyet risiko for leverskader, sammenlignet med komparatorarm. Denne kostnaden er kun inkludert for pasienter i modellen som mottar behandling med nintedanib.

	Frekvens (årlig)	Kilde	Kostnad
Leverfunksjonstest	4,06	Antagelse basert på SPC	NOK 54

Kostnader i forbindelse med livets slutfase

Det er benyttet en engangskostnad forbundet med død i den helseøkonomiske modellen, på NOK 259 760. Denne er lagt inn som en flat kostnad i begge armer for andelen pasienter med overgang til helsetilstanden død i modellen ved hver syklus. Kilden for denne kostnaden er en publikasjon om studerte kostnader ved dødsfall i hjemmet og på hospice i motsetning til sykehusinnlagte dødsfall fra England, publisert i 2008.

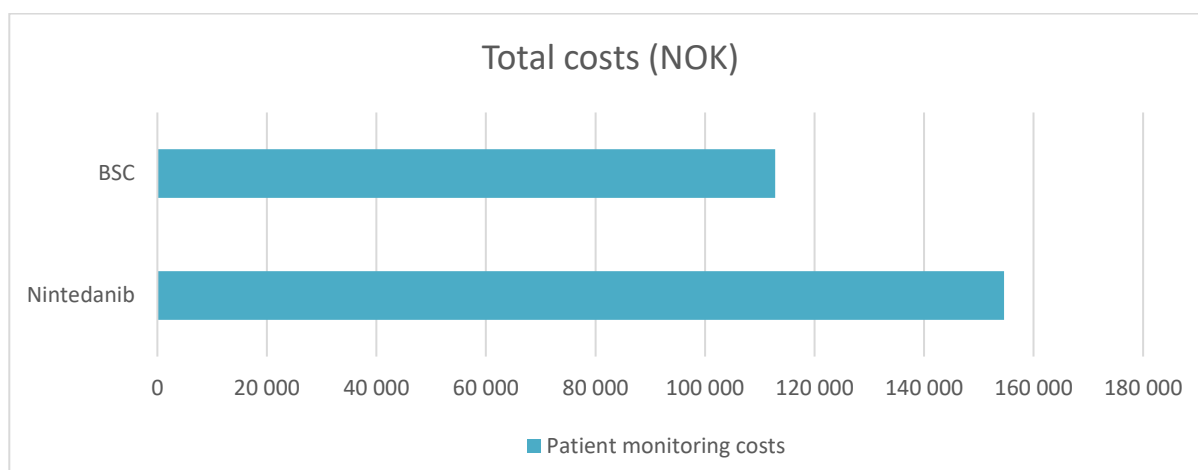
Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverkets vurdering av legemiddelkostnader

I den oppdaterte modellen er det antatt at 79 % av pasientene starter med dosering 150 mg x 2, og 21 % av pasienten starter med 100 mg x 2, se tabell 22. Det er ingen kilde for denne antagelsen. Dette er til forskjell fra opprinnelig modell hvor 100 % av pasientene startet på 150 mg x 2, i tråd med studiedata og anbefalingene i preparatomtalen. I modellen er det i tillegg lagt inn dosereduksjon av nintedanib i tråd med studiedata fra INBUILD, se tabell 21. Inkorporeringen av begge disse dosejusteringsberegningene vil kunne føre til en dobbelttelling og Legemiddelverket har derfor valgt å ikke legge den oppdaterte antagelsen angående oppstartsdosen til grunn, og legger til grunn at alle pasienter starter behandling med 150 mg to ganger daglig. Legemiddelverket godtar den opprinnelige beregningsmetoden for besparelser knyttet til dosereduksjon av nintedanib. Dette er imidlertid en pragmatisk metode for fratrukk grunnnet dosereduksjon, da det kan antas at pasienter har hentet ut og fremdeles har 150 mg tabletter med nintedanib tilgjengelig, som det følgelig kan antas å måtte kastes hvis pasienten fortsetter resten av behandlingsperioden på den nedjusterte dosen. Imidlertid har dette liten innvirkning på totalresultatet i analysen.

Legemiddelverket vurdering av ressursbruk

Tidshorizonten i modellen er 25 år, som tilsier et livstidsperspektiv for denne pasient- og aldersgruppen. Til tross for at nintedanib gir bedret lungefunksjon over tid, er progressiv lungefibrose en dødelig sykdom, og med hensyn til lengden på tidshorizonten (livstidsperspektiv) vil den totale kostnaden for ressursbruken ikke være lavere i nintedanibarmen enn for pasienter som mottar standard støttebehandling. Dette forklares ved at nintedanib er modellert til å medføre en meroverlevelse, og at kostnader for støttebehandling derfor kun er spredt utover en lengre tidshorizont enn med BSC, da sykdommen utløser samme ressursbruk når de beregnes på tid i FVC%pred-intervaller. I tillegg forblir pasientene i nintedanibarmen følgelig også lengre i de mest kostbare FVC%pred-gruppene. Fordi de forblir lengre i hver gruppering, samt i mer kostbare tilstander, vil dette i sum resulter i høyere ressurskostnader i nintedanibarmen, til tross for at behandling forbedrer lungefunksjonen. Figur 16 viser forskjellen i de totale ressurskostnadene i hver av behandlingsarmene i hele tidshorizonten i modellen.



Figur 16. Totale diskonterte kostnader for ressursbruk i hver av behandlingsarmene for hele tidshorizonten i modellen. Norske kroner.

Metoden BI har benyttet for å beregne ressursbruk, i kombinasjon med den lange tidshorizonten i modellen fører derfor til at det ikke vil være besparelser med hensyn til ressursbruk ved bruk av nintedanib. Dette følger av at ressursbruken modelleres ut fra FVC%pred nivå. Frekvensen av ressursbruken er hentet direkte fra studien, noe som ansees som en styrke. Videre anser Legemiddelverket det som hensiktsmessig at ressursbruken blir beregnet på bakgrunn av FVC%pred-nivå, da denne parameteren indikerer sykdomsgrad og alvorlighet, og dermed også graden av behandlingsbehov utover legemiddelbehandling. Det er klinisk plausibelt at pasienter med lavere FVC%pred vil ha større behov for medisinsk oppfølging og ytterligere sykdomshåndtering (f.eks. oksygentilførsel, mekanisk ventilasjon etc.) enn pasienter som har en høyere lungefunksjon.

Som nevnt i Kap. 4.1.1 har BI inkludert muligheten for lungetransplantasjon i den helseøkonomiske modellen. Lungetransplantasjon er lagt inn som en mulighet for simulerte pasienter som på bakgrunn av studiedata har en nedgang i FVC%pred ≥ 10 innen 6 måneder. Lungetransplantasjoner er derimot ikke inkludert i BI sin grunnanalyse, verken for effekt eller ressursbruk. Klinikere Legemiddelverket har vært i

kontakt med forteller at lungetransplantasjon kan være aktuelt for enkelte pasienter, og det gjennomføres omtrent 30 transplantasjoner totalt årlig i Norge, hvorav mindretallet (ca. 20%) skyldes lungefibrose. Innspillene fra klinikere tilsier videre at de fleste av disse vil ha IPF. Legemiddelverket har på bakgrunn av klinikerinnspill, samt at dette ikke er en forutsetning i BI sin grunnanalyse, ikke validert denne parameteren/muligheten videre.

Legemiddelverkets vurdering av andre kostnader

Tilfeller av legemiddelindusert leverskade har blitt observert i forbindelse med behandling med nintedanib, inkludert alvorlig leverskade med fatalt utfall. De fleste leverrelaterte hendelser forekommer i løpet av de tre første månedene av behandlingen. Verdiene av transaminase og bilirubin i leveren skal derfor undersøkes før behandlingsoppstart og i løpet av den første måneden med behandling med nintedanib. Pasientene skal deretter overvåkes med regelmessige intervaller de påfølgende to månedene av behandlingen og deretter periodevis, f.eks. ved hver pasientkonsultasjon eller som klinisk indisert. Legemiddelverket godtar følgelig at denne kostnaden inkluderes for pasienter som mottar behandling med nintedanib i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverkets vurdering av kostnader knyttet til livets slutt

Legemiddelverket mener det er en rimelig, og vanlig, forenkling å legge kostnader ved livets slutt inn som en engangskostnad ved overgang til helsetilstanden død i modellen. Kostnaden som er lagt inn er derimot vesentlig høyere enn det som vanligvis benyttes. Legemiddelverket velger derfor å benytte seg av kostanden for livets slutfase fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, på NOK 59 001. Denne endringen er av liten betydning for resultatet.

Legemiddelverket godtar majoriteten av verdiene, modelleringen og antagelsene i oppdatert modell fra BI, men endrer følgende:

- Oppstartsdosen for nintedanib endres fra en antatt fordeling på 21 % på 100 mg BID og 79 % på 150 mg BID, til at alle pasienter starter behandling med nintedanib på anbefalt dose i henhold til preparatomtalen på 150 mg BID.
- Anvender verdien på 59 001 NOK som kostnad for livets slutfase, i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, i motsetning til BI sin verdi på 259 760 NOK som er hentet fra en engelsk publikasjon.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultatene fra BI sin oppdaterte grunnanalyse er vist i Tabell 24. Resultatene fra BI sin opprinnelige grunnanalyse er vist i Appendiks 1.

Tabell 24. Resultat fra BI sin grunnanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP ekskl. mva. Per pasient, diskonterte tall.

	Nintedanib	SoC	Differanse
Totale kostnader	1 218 255	316 627	901 628
Legemiddelbehandling	859 423	-	859 423
Bivirkningskostnader	2 564	675	1 889
Leverpaneltester	749	-	749
Monitorering og oppfølging	154 579	112 801	41 778
Akutte eksaserbasjoner	10 437	10 719	- 283
Livets slutfase	190 504	192 432	- 1 928
Lungetransplantasjon	-	-	-
Sosiale kostnader/produksjonskostnader	-	-	-
Totale QALYs	4,16	2,97	1,19
Totale leveår	6,51	4,87	1,64
Merkostnad per vunnet QALY			758 114
Merkostnad per vunnet leveår			549 716

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Etter oversendelse av oppdatert modell, som forespurt av Legemiddelverket, er majoriteten av antagelsene som ligger til grunn i denne akseptert, men følgende antagelser/parametere endres:

- Endret verdien på nyttetapet ved gastrointestinale bivirkninger fra -0,034 til -0,068
- Endret frekvensen av diaré, oppkast og kvalme i henhold til INBUILD-studien
- Endret oppstartsdosen for nintedanib fra en antatt fordeling på 21 % på 100mg BID og 79 % på 150 mg BID, til at alle pasienter starter behandling med nintedanib på anbefalt dose i henhold til preparatomtalen på 150 mg BID.
- Anvendt 59 001 NOK som kostnad for livets slutfase, i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, i motsetning til BIs verdi på 259 760 NOK, hentet fra en engelsk publikasjon.

Tabell 25: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Nintedanib	SoC	Differanse
Totale kostnader	1 159 391	168 223	991 168
Legemiddelbehandling	947 072	-	947 072
Bivirkningskostnader	3 284	995	2 289
Leverpaneltester	749	-	749
Monitorering og oppfølging	154 579	112 801	41 778
Akutte eksaserbasjoner	10 437	10 719	-283
Livets slutfase	43 241	43 709	-438
Lungetransplantasjon	-	-	-
Sosiale kostnader/produksjonskostnader	-	-	-
Totale QALYs	4,06	2,91	1,15
Totale leveår	6,51	4,87	1,64
Merkostnad per vunnet QALY			~958 410*
Merkostnad per vunnet leveår			604 063

*I avslutningsfasen av metodevurderingen oppdaget BI en feil i modellverket som tidligere i saksgangen ikke var blitt identifisert. Legemiddelverket har hensyntatt dette og oppdatert resultatet til et omtrentlig resultat ved å endre denne parameteren. Dette omtales som omtrentlig da denne feilen ikke er blitt ytterligere validert av Legemiddelverket på dette tidspunktet. Legemiddelverket vurderer det derfor som mest trolig at kostnadseffektiviteten vil ligge i området mellom Legemiddelverkets hovedanalyse, og resultatene produsert av DBL2 vist i Appendiks 1 (Tabell 28). Dette sammen med graden av usikkerhet om langtidseffekten til nintedanib, samt scenarioanalyser, må inngå i en totalvurdering av metoden.

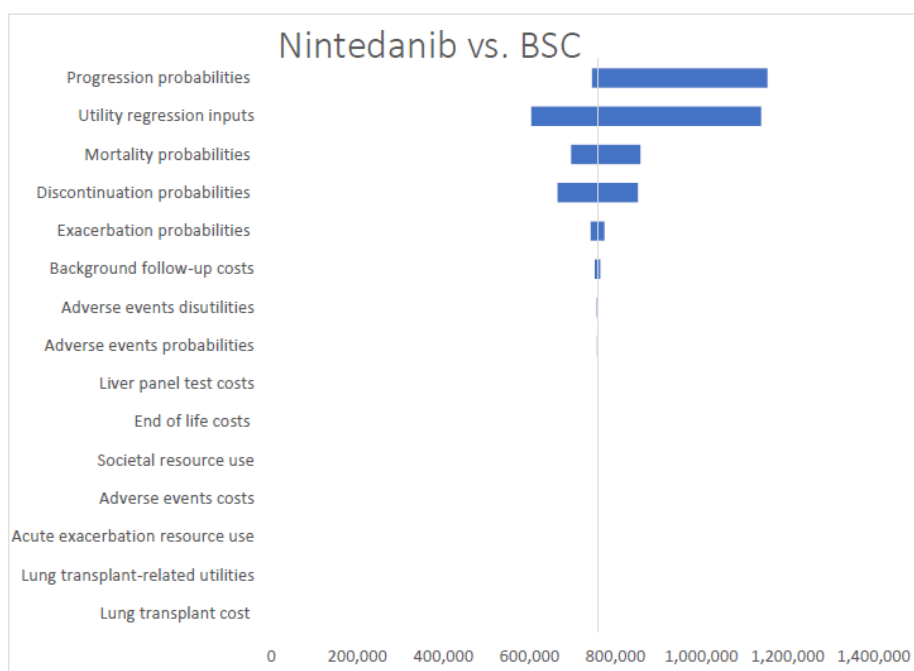
Tabell 26. Endring i IKER ved enkeltendringer av hver forutsetning fra BI sin basecase til Legemiddelverkets hovedanalyse.

Forutsetning	BI sin basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER (maks AUP)
Oppstartsdosen av nintedanib	Antagelse om fordeling (21 % 100 mg BID og 79 % 150 mg BID)	Oppstartsdose på 150 mg BID i henhold til studiedata og preparatomtalen	Kap. 4.1.3	+ Ca. 74 000
Livets slutfase	NOK 259 760, hentet fra en engelsk publikasjon	Enhetskostnad for livets slutfase fra Legemiddelverkets enhetskostnads-database (NOK 59 001)	Kap. 4.1.3	+ Ca. 1 250
Nyttetap knyttet til bivirkninger	Halvparten av verdien på alvorlige GI bivirkninger fra INPULSIS (0,034)	Verdien på alvorlige GI bivirkninger fra INPULSIS (0,068)	Kap. 3.4.2	+ ca. 20 000
Frekvensen av bivirkninger	Usikker kilde (mulig eldre datakutt fra INBUILD)	Siste datakutt for INBUILD (Tabell 15)	Kap. 3.4.2	+ ca. 2 000

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Sensitivitetsanalyser

BI har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i BI sin grunnanalyse og som trekkes frem som betydningsfulle parametere omfatter blant annet overgangssannsynligheter knyttet til mortalitet, progresjon og behandlingsavbrudd, samt nyttevekter. Gjennomføring av enveis-sensitivitetsanalyser viste at den øverste grensen for IKER ved simulering av de mest betydningsfulle parameterne lå på rundt 1 150 000 NOK/QALY og den laveste lå på rundt 665 000 NOK/QALY.



Figur 17. Tornadodiagram for de mest betydningsfulle parameterne i modellen. X-aksen representerer IKER med maksimal AUP ekskl. mva.

Som det kan observeres fra Figur 17 er de mest betydningsfulle parameterne i modellen de samme som Legemiddelverket har diskutert mest inngående gjennom rapporten, og som det er knyttet størst grad av usikkerhet til.

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarionalyser. Disse er presentert i tabellen under.

Tabell 27. Scenarioanalyser basert ut ifra Legemiddelverkets hovedanalyse.

Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
	Se [4.2.2] for alle endringer	-	
Akutte eksaserbasjoner	Separate modeller for behandlings-armene	Anvende modellen for placebo på nintedanib-armen	+ 25 244
Nedgang i FVC%pred etter seponering av nintedanib	Samme stigningstall for fall i FVC%pred som BSC-armen videre i modellen	Umiddelbart opphør av oppnådd effekt, følger BCS-armens videre forløp (tilsvarende som opprinnelig modell)	+ 1 002 380

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for nintedanib, sammenlignet med standard støttebehandling:

Ca. 958 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva.

Ca. 604 000 NOK per vunnet leveår, ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Tall fra Reseptregisteret viser at 318 personer fikk utlevert nintedanib i Norge i 2020, mens 170 fikk utlevert Esbriet (pirfenidon). Samlet representerer disse 488 pasientene størrelsen på pasientgruppen med behandlingstrengende IPF i norsk klinisk praksis. Siden mekanismene som fører til lungefibrose ved IPF og øvrige PF-ILD-tilstander er samsvarende, har BI estimert at andelen pasienter som vil motta nintedanibbehandling hos øvrige pasienter med progressiv lungefibrose vil være omtrent som for pasienter med IPF, altså rundt 50 %. Det foreligger ikke nasjonale tall i Norge for forekomsten av PF-ILD, og basert på innspill fra klinikere og internasjonale publikasjoner anslår Legemiddelverket at antallet behandlingstrengende pasienter med ikke-IPF PF-ILD er mellom 120 og 1080. Siden anslaget er svært sprikende har Legemiddelverket, basert på tilgjengelig informasjon valgt å legge til grunn BIs antagelser om at andelen pasienter med IPF og ikke-IPF PF-ILD som er aktuelle for antifibrotisk behandling er omtrent lik. Dette tilsvarer i underkant av 500 pasienter i hver gruppe. Videre anslår Legemiddelverket at en forventet andel pasienter som vil motta nintedanib i år 1 vil ligge rundt 25 % av disse, med en økning til ca. 50 % i år to, etterfulgt av en stabilisering på rundt 75 %, på maksimalt 388 pasienter.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket har regnet på budsjettvirkninger for 3 scenarier:

4. Budsjettvirkningene av at Ofev blir besluttet tatt i bruk for hele pasientgruppen med PF-ILD.
5. Budsjettvirkninger av at Ofev blir besluttet å ikke bli tatt i bruk for ikke-IPF PF-ILD-pasienter, men bruken til pasienter med IPF fortsetter med tilsvarende økning som observert siden 2015.
6. Budsjettvirkninger av at Ofev blir besluttet å ikke bli tatt i bruk for hele pasientgruppen med PF-ILD, herunder følgelig en utfasing av Ofev til pasienter med IPF over tid.

Basert på data og antagelser er det i budsjettscenario 1 estimert at å behandle aktuelle pasienter innenfor den fullstendige indikasjonsordlyden (PF-ILD) med Ofev (nintedanib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 210 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. For budsjettscenario 2 er det estimert at å videreføre behandlingen for pasienter med IPF vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 85 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. For budsjettscenario 3 er det estimert at å ikke innføre Ofev (nintedanib) til nye pasienter, og følgelig å fase ut behandling med Ofev (nintedanib) til pasienter IPF vil ha en synkende budsjettkonsekvens, hvor det i det femte budsjettåret vil være en legemiddelutgift på ca. 17 millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelutgiftene i budsjettanalysen for ikke-IPF PF-ILD-pasienter er basert på en årskostnad produsert av budsjettmodellen innsendt fra BI, på ca. 322 000 NOK med maksimal AUP inkl. mva. Som nevnt i Appendiks 5 viser tall fra Reseptregisteret at 318 personer fikk utlevert nintedanib i Norge i 2020. Omsetning for nintedanib fra 2015 til 2020 er vist i en tabell i Appendiks 5. Basert på antall brukere og omsetning ligger kostnaden pr. pasient pr. år på ca. 200 000 NOK med maksimal AUP inkl. mva. Den gjennomsnittlige årskostnaden er en del høyere når den helseøkonomiske modellen ligger til grunn, noe som kan forklares ved at det i kliniske studier ofte er en høyere etterlevelse på behandlingen grunnet tett

oppfølging, samt at frafallet er lavere på bakgrunn av strenge inklusjonskriterier. Da Reseptregisteret heller ikke skiller på de to tilgjengelige styrkene for nintedanib, kan det være at dosereduksjon, og følgelig en lavere pakningskostnad, opptrer oftere i forskrivningspraksis enn tilfellet var i studien. Dersom tilsvarende årskostnad per pasient ligger i området rundt det som kan observeres gjennom Reseptregisteret, vil budsjettkonsekvensen for pasientgruppen med ikke-IPF PF-ILD ligge rundt 30 % lavere enn det som er beregnet av Legemiddelverket. Dersom det fremforhandles en lavere pris enn den som ligger til grunn for tallene fra Reseptregisteret (maksimal AUP inkl. mva.), så vil dette ha innvirkning på den totale budsjettutviklingen for nintedanib.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Resultatene fra INPULSIS- og INBUILD-studiene viser at effekten av nintedanib er bedre enn placebo og reduserer tap av lungefunksjon for pasienter med progressiv fibroserende interstitiell lungesykdom. Effekten er i all hovedsak konsistent på tvers av subgrupper og anses som klinisk relevant. Siden behandling med nintedanib reduserer hastigheten på tap av lungefunksjon, vil det kunne gå lenger tid før pasientene har behov for lungetransplantasjon eller at lungefunksjonen blir så dårlig at pasientene dør.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelverket mener at den helseøkonomiske modellen produserer plausible prediksjoner av nedgangen i lungefunksjon og har utført en kostnad-per-QALY-analyse. I Legemiddelverkets hovedanalyse, som kun omfatter pasienter med ikke-IPF PF-ILD, er merkostnad for nintedanib sammenlignet med standardbehandling alene omtrent 958 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår med dagens legemiddelpriser (maks. AUP ekskl. mva). Siden pasienter med IPF var ekskludert fra INBUILD-studien inngår ikke pasienter med denne diagnosen direkte i beregningsgrunnlaget. På bakgrunn av studiedata og innspill fra klinikere, mener Legemiddelverket at det er rimelig å forvente at kostnadseffektiviteten for pasienter med IPF ikke skiller seg vesentlig fra øvrige pasienter med progressiv lungefibrose.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Pasientgruppen som utvikler PF-ILD er svært heterogen og det vil være store individuelle variasjoner i forløp og alvorlighetsgrad. Progressiv lungefibrose er en alvorlig tilstand som er forbundet med tap av lungefunksjon, redusert livskvalitet og økt sannsynlighet for tidlig død. Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12 kvalitetsjusterte leveår.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Det er usikkerhet rundt langtids effekten av nintedanib og tilgjengelige data gjør det krevende å vurdere hvorvidt behandling med nintedanib gir en bedret totaloverlevelse for pasientgruppen. Det er også usikkerhet om behandlingsvarighet av nintedanib. I de kliniske studiene avsluttet ¼ av pasientene behandlingen grunnet gastrointestinale bivirkninger.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har beregnet 3 budsjettscenarier for Ofev (nintedanib). Basert på data og antagelser er det i budsjettscenario 1 blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter innenfor den fullstendige indikasjonordlyden (PF-ILD) med Ofev (nintedanib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 210 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. For budsjettscenario 2 er det estimert at å videreføre behandlingen for pasienter med IPF vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 85 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. For budsjettscenario 3 er det estimert at å ikke innføre Ofev (nintedanib) til nye pasienter, og følgelig å fase ut behandling med Ofev (nintedanib) til pasienter IPF med vil ha en synkende budsjettkonsekvens, hvor det i det femte budsjettåret vil være en legemiddelutgift på ca. 17 millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 08-10-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ida Kommandantvold
Gudrun Seeberg Boge
Morten Søndena
Saksutredere

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Vedlegg 1 til § 5-14 legemiddellisten Nintedanib 2019 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/nintedanib-utgatt>].
2. Thomeer MJ, Vansteenkiste J, Verbeke EK, Demedts M. Interstitial lung diseases: characteristics at diagnosis and mortality risk assessment. *Respir Med*. 2004;98(6):567-73.
3. Norsk helseinformatikk. Lungefibrose 2018 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/lunger/diverse/lungefibrose/?page=1>].
4. Store medisinske leksikon. Lungefibrose 2018 [Available from: <https://sml.sn.no/lungefibrose>].
5. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, Clerisme-Beaty E, Collard HR, Cottin V, et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):e000212.
6. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresima M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151).
7. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153).
8. Wijzenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):2015-24.
9. Wuyts WA, Papiris S, Manali E, Kilpeläinen M, Davidsen JR, Miedema J, et al. The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A DELPHI Approach. *Adv Ther*. 2020;37(7):3246-64.
10. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ, Group IPFCW. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J*. 2018;51(5).
11. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. 2011;140(1):221-9.
12. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Annals of internal medicine*. 2012;156(10):684-91.
13. Olson A, Hartmann N, Schlenker-Herceg R, Wallace L. Prevalence of progressive fibrosing interstitial lung disease. 2018;52(suppl 62):PA3030.
14. Hylgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*. 2014;108(5):793-9.
15. Maher TM, Molina-Molina M, Russell AM, Bonella F, Jouneau S, Ripamonti E, et al. Unmet needs in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis-insights from patient chart review in five European countries. *BMC pulmonary medicine*. 2017;17(1):124.
16. European Medicines Agency. Preparatomtale - Ofev 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_no.pdf].
17. Maher TM, Wuyts W. Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Adv Ther*. 2019;36(7):1518-31.
18. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.

19. 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.
20. 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.
21. Lammi MR, Baughman RP, Birring SS, Russell AM, Ryu JH, Scholand M, et al. Outcome Measures for Clinical Trials in Interstitial Lung Diseases. *Current respiratory medicine reviews*. 2015;11(2):163-74.
22. Hoffmann-Vold AM, Midtvedt Ø, Molberg Ø, Garen T, Gran JT. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(9):1600-5.
23. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013;42(3):750-7.
24. European Medicines Agency. Ofev EPAR Assessment report variation. 2020.
25. Richeldi L, Wells AU, Cottin V, Crestani B, Molina Molina M, Goeldner R-G, et al. Does excluding subjects with features similar to IPF affect the results of the INBUILD trial of nintedanib? 2020;56(suppl 64):740.
26. Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, Aren OR, Ahn MJ, Tiangco B, et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): A randomized, double-blind, phase III trial. *Lung Cancer*. 2016;102:65-73.
27. Szentcs BL, Kreuter M, Bahmer T, Birring SS, Claussen M, Waelscher J, et al. Quality of life assessment in interstitial lung diseases: a comparison of the disease-specific K-BILD with the generic EQ-5D-5L. *Respiratory research*. 2018;19(1):101.
28. Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*. 2018;73(6):581-3.
29. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: OPPRINNELIG DOKUMENTASJON OG HELSEØKONOMISK MODELL

I dette vedlegget beskrives Legemiddelverkets utfyllende vurderinger av opprinnelig innsendt dokumentasjon fra BI. Mens det i selve rapporten er fokus på validering av den endelige helseøkonomiske som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse, vil vi her gjennomgå vurderingene som ligger til grunn for at Legemiddelverket ba om endringer i BIs helseøkonomiske beregninger underveis i saksbehandlingen og vår vurdering av BIs begrunnelse for endringene som er utført. Dette inkluderer vurderinger knyttet til validering av modellerte OS-data. I tillegg til dette er det inkludert en mer inngående beskrivelse av forløpsdata og regresjonsligninger som inngår i den opprinnelige og den endelige helseøkonomiske modellen fra BI.

Siden observasjonstiden i INBUILD-studien er begrenset, ble forløpsdata ekstrapolert over den resterende tidshorizonten. I opprinnelig innsendt helseøkonomisk modell ble parametriske framskrivninger benyttet for å bestemme overgangssannsynlighetene over hele tidshorizonten med hensyn til behandlingsvarighet (TTD), totaloverlevelse (OS) og første akutte eksaserbasjon (TTFAE). Seks ulike parametriseringsfunksjoner ble undersøkt med hensyn til de overnevnte utfallsmålene, herunder eksponentiell, Gompertz, generalisert gamma, log-normal, log-logistisk og Weibull. Alle ble tilpasset ved bruk av «flexsurv»-pakken i R. Statistiske tester ved bruk av AIC/BIC ble også benyttet i vurderingen av beste tilpasning til de ulike effektmålene og dataene fra INBUILD.

Den opprinnelige modellen fra BI som ble innsendt til Legemiddelverket var basert på data fra første interimanalyse (data base lock 1 – DBL1) i INBUILD-studien. Siden det forelå oppdaterte data fra det endelige datakuttet (data base lock 2 – DBL2) ble dette etterspurt av Legemiddelverket. DBL2 inkluderte tre måneder lengre oppfølgingstid enn DBL1, og en oppdatert modell basert på DBL2 ble oversendt fra BI. Utfallsmålene som ble oppdatert som følge av DBL2 var totaloverlevelse, akutte eksaserbasjoner, tap av lungefunksjon (FVC), behandlingsvarighet, data for helserelatert livskvalitet og ressursbruk.

Resultater fra den opprinnelige basecaseanalysen etter DBL2 fra opprinnelig modell til BI er vist i tabellen under.

Tabell 28: Resultat fra BI sin grunnanalyse fra DBL2. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP ekskl. mva. Per pasient, diskonterte tall.

	Nintedanib	SoC	Differanse
Totale kostnader	923 562	303 562	619 916
Legemiddelbehandling	598 378	-	598 378
Bivirkningskostnader	1 641	388	1254
Ressurs- og tilstandsbaserte kostnader	106 351	84 966	21 385
Livets slutfase	216 682	218 922	-1 610
Totale QALYs	2,36	1,78	0,54
Totale leveår	3,67	2,80	0,88
Merkostnad per vunnet QALY			1 065 313
			707 073

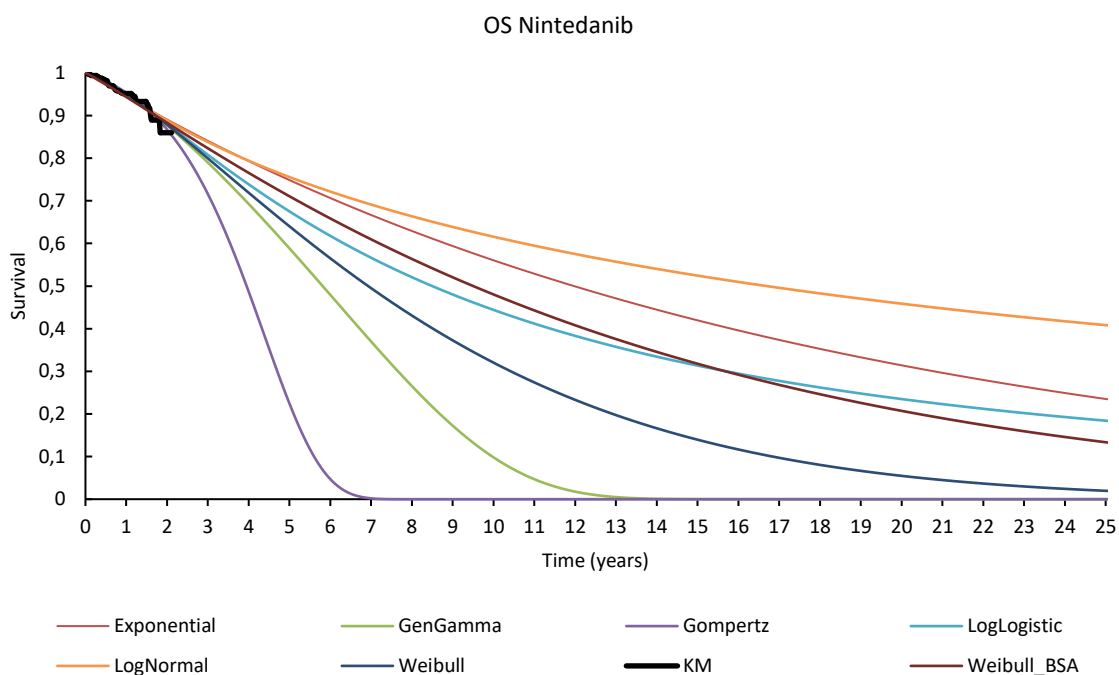
Merkostnad per vunnet leveår			
------------------------------	--	--	--

Totaloverlevelse

Av utfallsmålene var OS-estimatet det utfallsmålet med størst endring i resultat fra DBL1 til DBL2 (Tabell 29). Ifølge BI var dette også den parameteren som viste størst sensitivitet med hensyn til endring i analysen basert på DBL1. I opprinnelig innsendt dokumentasjon vurderte BI OS-dataene fra DBL1 som umodne og dermed dårlig egnet/upålitelig som grunnlag for en tradisjonell parametrisk framskrivning. I opprinnelig modell ble derfor en bayesiansk tilnærming benyttet som «base-case» hvor data fra studiene for IPF, TOMORROW, INPULSIS og INPULSIS-ON (18, 19, 28), ble inkorporert i analysene av OS-data fra INBUILD. De ulike framskrivningene for DBL1 er vist i Figur 18. I begrunnelsen viste BI til at de bayesianske analysene ga mer konsistente resultater med bedre presisjon og dermed mindre usikkerhet enn tilsvarende framskrivninger med en tradisjonell frekventistisk tilnærming. Imidlertid forutsetter de bayesianske analysene at IPF og ikke-IPF PF-ILD-pasienter følger et likt overlevelsesmønster. Siden det ikke finnes evidens for dette, mente BI at inklusjonen av IPF-pasienter både kunne tolkes som en styrke, ved at man får bedre presisjon, men også en svakhet ved analysene. I tillegg trakk de frem mangelen på OS-data for placeboarmen som en begrensning; pasientene i placeboarmen i de kliniske hovedstudiene avsluttet enten behandlingen eller startet på nintedanib etter studieslutt. Dette gjør at langtidsdata for IPF kun er egnet til å informere nintedanibarmen.

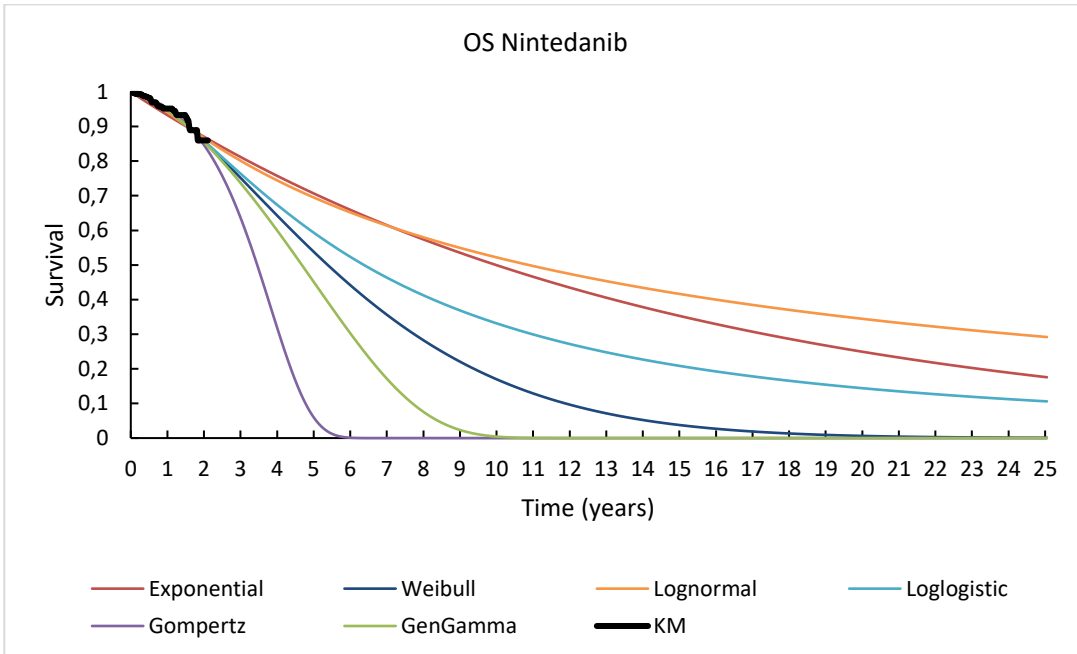
Tabell 29. Estimert median OS ved ulike framskrivninger fra DBL1 og DBL2

Data set	DBL1	DBL2	DBL1	DBL2
Survival extrapolation approach	Frequentist	Frequentist	Bayesian	Bayesian
Survival model	Weibull	Weibull	Weibull	Loglogistic
Nintedanib	6.90 years	5.34 years	6.41 years	6.32 years
Placebo	3.37 years	3.45 years	3.37 years	3.45 years
Survival benefit	3.53 years	1.89 years	3.04 years	2.87 years

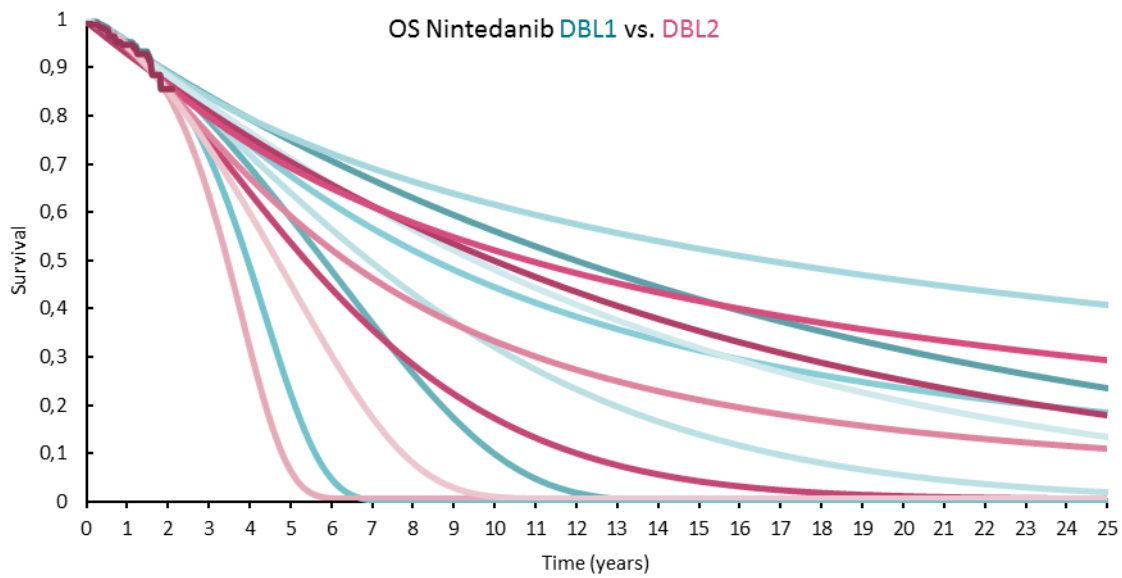


Figur 18: Parametrisering av OS i DBL1

I oppdatert modell med data fra DBL2 (Figur 19) mente BI at man med større grad av trygghet kunne anvende en tradisjonell framskrivning, selv om resultatene fortsatt var svært usikre. Videre vurderte BI at selv om modellen produserer svært ulike OS-estimater avhengig av om det benyttes data fra DBL1 eller DBL2 (se Figur 20 i Appendiks 1 og Tabell 29) er ikke dette et tegn på at endringen i overlevelsesestimaterne mellom armene større enn det som kan forventes, men heller at det illustrerer den generelle usikkerheten tilknyttet ekstrapoleringen.



Figur 19: Parametrisering OS DBL2



Figur 20. Parametrisering DBL1 vs. DBL2

Ifølge BI viste log-logistisk, Gompertz og Weibull best tilpassing for OS. Dette ble basert på vurdering av AIC/BIC (Tabell 30), konsistens med IPF-litteratur (i mangel på tilgjengelig litteratur for øvrige PF-ILD-pasienter) og enkelhet i beregninger og forståelse.

Tabell 30. Goodness of fit – overall survival models frequentist approach

Treatment arm	Distribution	AIC	BIC
Placebo	Exponential	842.1154	845.9175
	Weibull	822.3554	829.9597
	Log-normal	825.7844	833.3886
	Loglogistic	822.5821	830.1864
	Gompertz	823.3835	830.9878
	Generalised gamma	824.2238	835.6302
Nintedanib	Exponential	690.9068	694.712
	Weibull	687.0584	694.6687
	Log-normal	690.5765	698.1868
	Loglogistic	687.4335	695.0438
	Gompertz	685.4074	693.0177
	Generalised gamma	688.7022	700.1176

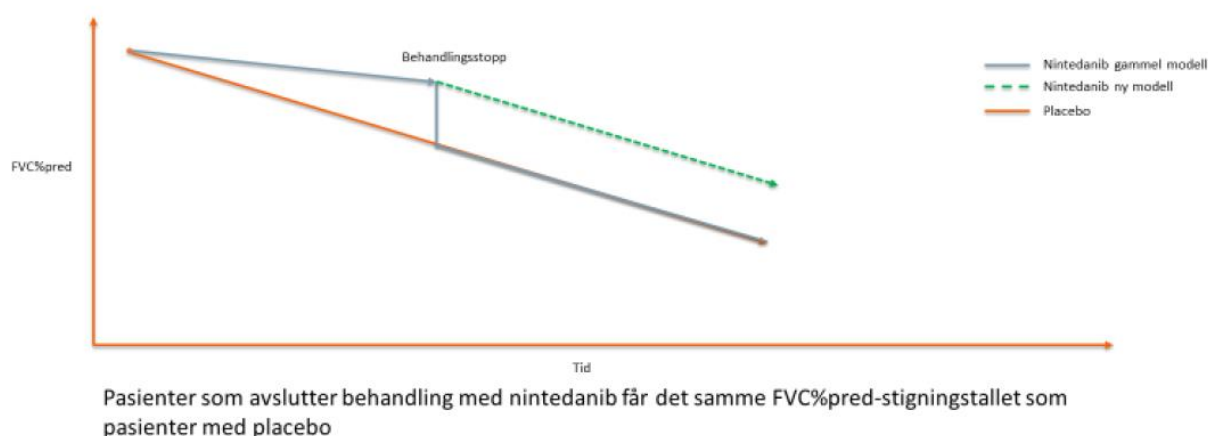
Det var OS-data fra INBUILD med tilhørende ekstrapolering som lå til grunn i den opprinnelige modellen fra BI.

Legemiddelverkets vurdering

Selv om DBL2 gir noe mer data enn DBL1, var fremdeles nær 85 % av pasientene i live da studien ble avsluttet. Legemiddelverket mener derfor at datagrunnlaget for totaloverlevelse er så umodne at at det ikke er mulig å gjøre en vurdering av i hvor stor grad behandling med nintedanib påvirker totaloverlevelsen for pasientgruppen. De er følgelig ikke egnet som grunnlag for å modellere overlevelse i en helseøkonomisk modell. Legemiddelverket har derfor ikke godtatt opprinnelig innsendt modell fra BI og har ikke validert innsendte parametriseringsfunksjoner ytterligere. Imidlertid mener Legemiddelverket at studieresultatene viser at nintedanib har en klinisk relevant effekt på reduksjonshastigheten av FVC%pred., og innspill fra klinikerne tilsier at man kan vente at pasientene vil dø kort tid etter at FVC%pred. har falt til under 30 %. Basert på dette ba Legemiddelverket BI om en ny modell som modellerer nytte av nintedanibbehandling basert på forskjell i FVC%pred., uten at studiedata for totaloverlevelse for nintedanibarmen inkluderes. I henhold til ønsket fra Legemiddelverket har BI utarbeidet en modell med en ny modellstruktur.

Tid til behandlingsavbrudd

I opprinnelig modell innsendt fra BI ble tid til behandlingsavbrudd, TTD, modellert slik at simulerte pasienter som avslutter behandling med nintedanib (av andre grunner enn død), automatisk ble flyttet til BSC-armen for den gjenværende tidshorizonten av modellen, og dermed fikk lik lungefunksjon og sykdomshistorikk som pasienter behandlet med placebo (grå linje i Figur 21). Følgelig reflekterte også kostnadsmønsteret BSC-armen fra tidspunkt for behandlingsavbrudd over den resterende tidshorizonten.



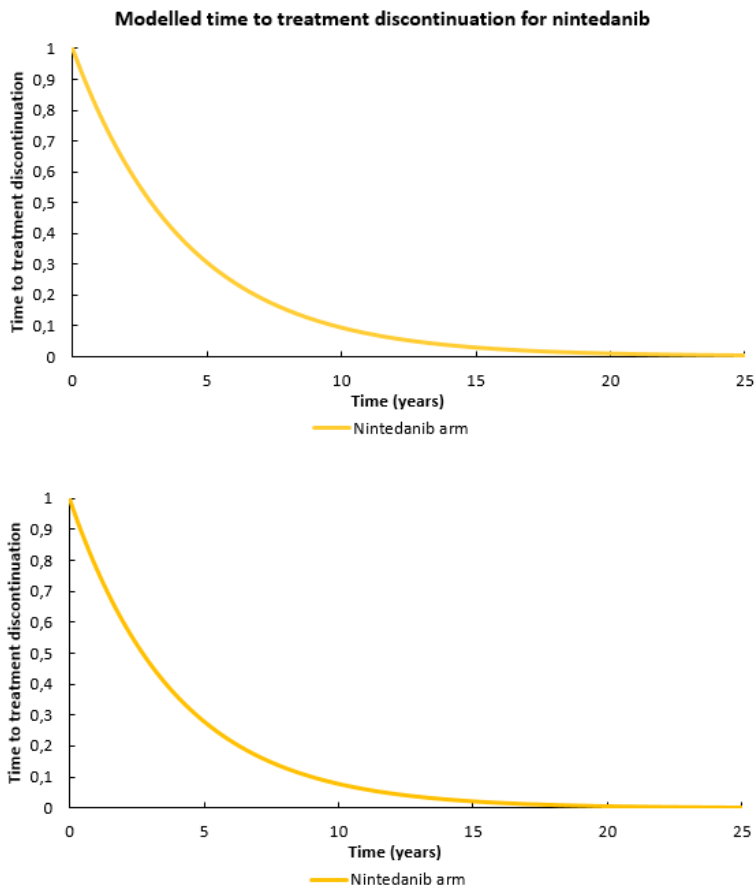
Figur 21. Modellering av tid til behandlingsavbrudd i opprinnelig modell vs. ny modell

BI har argumentert for at denne antagelsen i opprinnelig modell var konservativ siden den tilsa at pasientene ikke hadde effekt av tiden de har fått nintedanibbehandling. I ny modell har BI derfor fjernet antagelsen og har i stedet, som vist ved den striplede linjen i Figur 21, lagt inn en antagelse om at pasienter som avslutter behandling med nintedanib får det samme FVC%pred-stigningstallet som pasienter behandlet med placebo. Argumentene for denne endringen var at den konservative antagelsen fra den opprinnelige modellen får for stor innflytelse på resultatene i den nye modellen siden denne kun baserer forskjellen i effekt mellom nintedanib og dagens støttebehandling på nedgangen i FVC%pred. I opprinnelig modell var derimot reduksjonen i FVC%pred. kun en støttefunksjon og modellen ble i all hovedsak drevet av forskjellene i totaloverlevelse mellom behandlingsarmene. Argumentasjonen fra BI for å velge stigningstallet for FVC%pred, i placeboarmen til å modellere videre utvikling for gruppen som avslutter behandling med nintedanib følger under:

- Nintedanib har samme virkningsmekanisme hos pasienter som avslutter behandlingen tidligere enn planlagt som hos de som fullfører hele behandlingsperioden. Følgelig ventes nintedanib å begrense fibroseutviklingen så lenge pasienten står på behandling, gitt at behandlingstiden er lang nok til at stabil likevekt av nintedanib har blitt etablert i plasma. Ifølge farmakokinetikkdata oppnås likevekt for nintedanib innen 7 dager. I INBUILD-studien var det kun 1-1,5 % av pasientene som avsluttet behandling innen 7 dager.
- Ifølge prinsippene om ITT (intention to treat) i kliniske studier skal pasienter som avslutter behandlingen tidligere enn planlagt forbli i behandlingsarmen de ble randomisert til og inkluderes

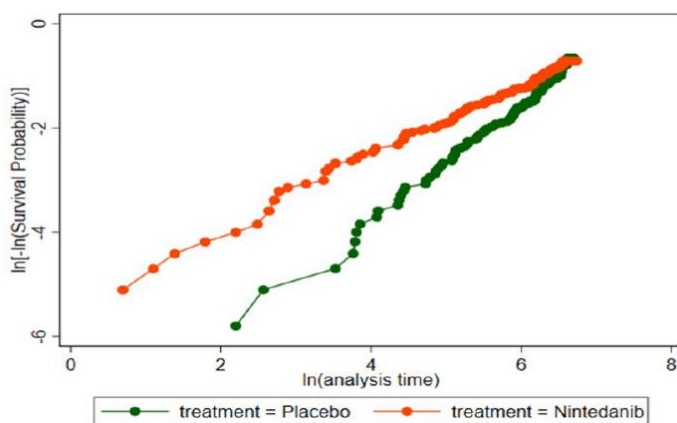
i analysene av primær- og sekundærendepunkter. Pasientene har derfor en antatt behandlingseffekt før de avsluttet behandlingen, og følgelig gjenspeiler den nye modellen dette prinsippet, mens den opprinnelige modellen ikke gjorde det.

- Det var bivirkninger, ikke sykdomsprogresjon, som var den viktigste årsaken til at pasienter avsluttet behandling med nintedanib i studiene. Det er derfor lite sannsynlig at pasienter som avslutter behandling før studieslutt har en lavere FVC på tidspunktet for seponering enn de pasientene som forblir på behandling. For å understøtte denne antagelsen, indikerer data fra INPULSIS-ON at pasienter med et midlertidig behandlingsavbrudd eller dosereduksjon har samme langtidseffekten av nintedanib som pasienter uten doseringsendringer.
- Det er ukjent hvor raskt en pasient som har avsluttet behandling med nintedanib vil oppnå samme nedgang i FVC som pasienter som mottar dagens støttebehandling. Likevel tilsier farmakokinetikkdata fra INPULSIS-studiene at nintedanib ikke kan måles i pasientens plasma etter omtrent 2,5 dager. På det tidspunktet vil fibroseutviklingen fortsette og til slutt resultere i en nedgang i FVC. Forskjellen i FVC mellom placebo og nintedanib i de kliniske studiene viser seg først 2-4 uker etter behandlingsstart. Det er derfor rimelig å anta at en pasient som avslutter behandling med nintedanib vil oppnå samme FVC%pred.-stigningstall som placebo i et lignende tidsvindu.



Figur 22: Behandlingsvarighet (TTD) for nintedanib fra DBL1 (øverst) og DBL2 (nederst) ekstrapolert med eksponentiell funksjon i begge analysene

BI har valgt eksponentiell kurve for framskrivning av TTD. Av de mulige parametriseringsfunksjonene er dette den mest konservative framskrivningen hvor kun 10 % av pasientene vil motta behandling etter 10 år.



Figur 23. Tid til behandlingsavbrudd (TTD) log-kumulativt hasardplott

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at BIs argumentasjon for å benytte stigningstall for nedgang i FVC%pred. heller enn å flytte simulerte pasienter over til BCS-armen slik det ble gjort i opprinnelig modell er rimelig og godtar dette. Forutsetningen fra opprinnelig modell hvor pasientene som seponerte behandlingen gikk over i BSC-armen og dermed ikke hadde noen effekt av tiden på behandling, anses som urimelig konservativ. Legemiddelverket har likevel belyst hvordan dette påvirker modellen i en scenarioanalyse, se avsnitt 4.2.3. Tatt i betraktning at studiedata fra INBUILD viser at nær 1 av 4 pasienter seponerer behandlingen i løpet av det første året, virker det sannsynlig at ikke mer enn 10 % av pasientene fremdeles mottar behandling etter 10 år. Å velge en konservativ framskrivning av TTD slik BI har gjort virker følgelig rimelig, men BI har ikke levert eksterne data som kan brukes til å validere denne antagelsen. Siden prognostiske data tilsier at mange pasienter med PF-ILD vil ha en overlevelse som er kortere enn 10 år, er andelen behandlingsavbrudd frem i tid dessuten av mindre betydning for resultatet av den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har derfor godtatt at BI har basert valg av parametriseringsfunksjon på AIC/BIC uten en videre ekstern validering av framskrevet kurve.

Som vist av log-kumulativt hasard-plottet for TTD (Figur 23) holder ikke antagelsen om proporsjonal hasard for TTD. Følgelig har BI modellert behandlingsarmene separat og Legemiddelverket godtar dette. Også for øvrige forløpsdata som er modellert i opprinnelig og/eller ny modell er behandlingsarmene modellert separat, uavhengig av om de diagnostiske plottene indikerer at antagelsen om proporsjonal hasard holder. En antagelse om proporsjonal hasard legger til grunn at risikoen for hendelser mellom de to armene forblir lik. I tilfeller hvor behandlingen er langvarig, er det vanligvis urimelig å anta at behandlingseffekten over tid er uforandret, selv om antagelsen ser ut til å holde innenfor varigheten av de kliniske studiene. Følgelig mener Legemiddelverket at det er rimelig å modellere de to behandlingsarmene hver for seg for samtlige endepunkter.

Tap av lungefunksjon

En regresjonsligning basert på *post hoc* analyser av data fra INBUILD-studien ble estimert for å predikere nedgangen i lungefunksjon (FVC%pred.). I opprinnelig modell inngikk denne regresjonsligningen som en støttefunksjon av mindre betydning, men i ny modell er dette den viktigste driveren i modellen. Progresjon ble definert som den datoen hvor man først observerte ≥ 10 % absolutt nedgang i FVC%pred. sammenlignet med grunnlinjen. I modellen ble dette representert ved en binær variabel som indikerte om pasienten hadde progrediert i den aktuelle syklusen. Hvis pasienten hadde progrediert i en syklus ville de bli markert som progredierte også i påfølgende sykluser.

Både uavhengige modeller hvor hver behandlingsarm modelleres separat og generaliserte modeller som analyserer dem sammen ved å se på relative forskjeller mellom behandlingsarmene ble vurdert. Koeffisientene fra de uavhengige modellene ble brukt i den innsendte helseøkonomiske modellen fra BI, mens koeffisientene fra de generaliserte modellene er inkludert i scenarioanalyser. Valget av uavhengig modell var ikke begrunnet i opprinnelig innsendt dokumentasjon, og ble følgelig etterspurt av Legemiddelverket. BI begrunner valget av uavhengige modeller med at de ønsker å være konsistente med valgene for forløpsdata hvor behandlingsarmene ble modellert separat, samt at de uavhengige modellene gir mer konservative resultater enn den generaliserte siden de resulterer i færre leveår/kvalitetsjusterte leveår (LYs/QALYs).

Parameterne inkludert i modellen for nedgang i lungefunksjon ble selektert ved hjelp av baklengs stegvis regresjon. Den endelige modellen inkluderte behandling, risikofaktorer (HRCT-mønster, grunnlinje FVC%pred., alder, kjønn, etnisitet, kriterier for progressiv ILD, tid fra diagnose, underliggende ILD-diagnose) og en tidsavhengig variabel for pågående akutte ILD-eksaserbasjoner som forklaringsvariabler. Variabelen for pågående akutte ILD-eksaserbasjoner var ikke signifikant i seleksjonsprosessen, noe BI forklarer med det lave antallet slike hendelser i INBUILD-studien. Siden akutte eksaserbasjoner ble vurdert til å ha en sterk sammenheng med nedgang i lungefunksjon, valgte BI likevel å inkludere variabelen i modellen. Analysene inkluderte også interaksjonseffekter mellom tid og forklaringsvariablene dersom interaksjonene var signifikante i seleksjonsprosessen. En ustrukturert korrelasjonsmatriks ble benyttet og alle analysene inkluderte et «random» skjæringspunkt og stigningstall. I den helseøkonomiske modellen ble «random» effekter likevel kun inkludert i regresjonsanalysen for nyttevekter. Koeffisienter fra de uavhengige lineære regresjonsmodellene for placebo og nintedanib som utgjør BI sin grunnanalyse er vist i henholdsvis Tabell 31 og Tabell 32.

Tabell 31. Uavhengig placebomodell; linære "mixed-effects" estimator (FVC%pred - første 52 uker)

effect	group	term	estimate	std.error	statistic	df	p.value
fixed	NA	(Intercept)	1,88	1,65	1,14	321,99	0,26
fixed	NA	fvc_base	0,98	0,01	68,86	324,96	0,00
fixed	NA	AGE	-0,01	0,02	-0,68	324,07	0,50
fixed	NA	PGGR1Marginal decline in FVC %	0,32	0,51	0,62	330,06	0,53
fixed	NA	PGGR1Worsening of respiratory	-0,09	0,60	-0,15	326,06	0,88
fixed	NA	acute_ild_exacerbation1	-7,02	1,41	-4,97	1789,80	0,00
fixed	NA	AGE:analysis_year	-0,10	0,01	-12,46	270,45	0,00
fixed	NA	PGGR1Marginal decline in FVC %	2,14	0,92	2,33	271,46	0,02
fixed	NA	PGGR1Worsening of respiratory	2,18	1,06	2,06	261,95	0,04
ran_pars	USUBJID	sd__(Intercept)	3,38	NA	NA	NA	NA
ran_pars	USUBJID	cor__(Intercept).analysis_year	-0,05	NA	NA	NA	NA
ran_pars	USUBJID	sd__analysis_year	5,83	NA	NA	NA	NA
ran_pars	Residual	sd__Observation	3,27	NA	NA	NA	NA

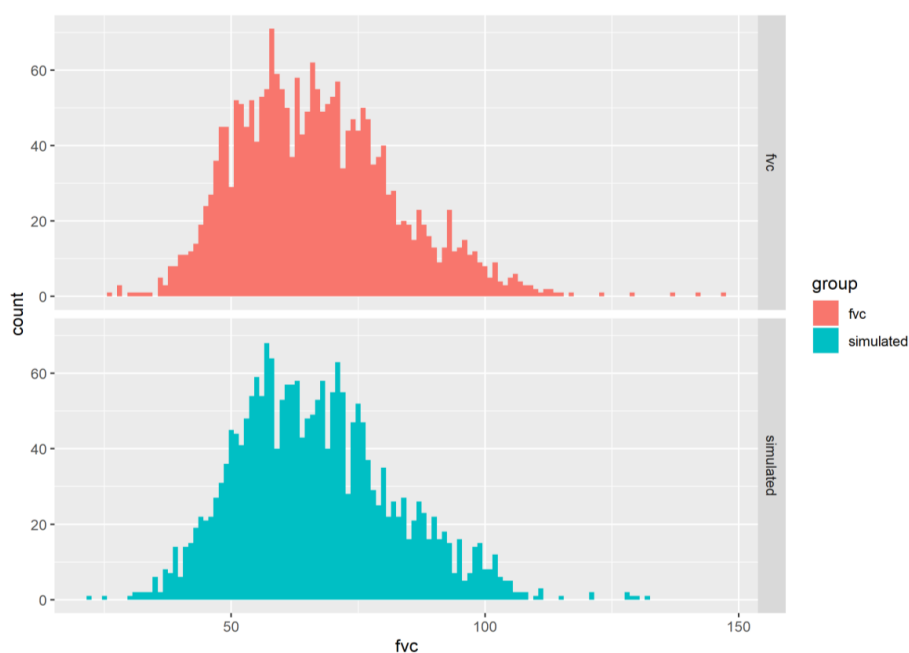
Abbreviations: BL: Baseline; DF: degrees of freedom; FVC%pred: forced vital capacity percent predicted; ILD: interstitial lung disease; PGGR1: grouped criteria for progressive interstitial lung disease; SE: Standard error

Tabell 32. Uavhengig nintedanibmodell; linær "mixed-effects" estimator (FVC%pred - første 52 uker)

effect	group	term	estimate	std.error	statistic	df	p.value
fixed	NA	(Intercept)	-0,17	1,57	-0,11	323,89	0,91
fixed	NA	fvc_base	0,99	0,01	75,12	324,22	0,00
fixed	NA	AGE	0,01	0,02	0,34	325,21	0,74
fixed	NA	acute_ild_exacerbation1	-4,03	1,53	-2,63	1822,99	0,01
fixed	NA	AGE:analysis_year	-0,04	0,01	-5,34	284,84	0,00
ran_pars	USUBJID	sd__(Intercept)	3,53	NA	NA	NA	NA
ran_pars	USUBJID	cor__(Intercept).analysis_year	-0,16	NA	NA	NA	NA
ran_pars	USUBJID	sd__analysis_year	7,14	NA	NA	NA	NA
ran_pars	Residual	sd__Observation	3,01	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: BL: Baseline; DF: degrees of freedom; FVC%pred: forced vital capacity percent predicted; ILD: interstitial lung disease; SE: Standard error

Modellprosjeksjonene ble validert ved å simulere individuelle pasient FVC%pred.-verdier fra «fixed», «random» og residualkomponentene på hvert tidspunkt basert på pasientnivådata. Figur 24 og Figur 25 viser de simulerte distribusjonene for hver arm mot de kliniske observasjonene fra INBUILD-studien.



Figur 24. Uavhengig placebomodell - simulerte og observerte verdier for FVC%pred.



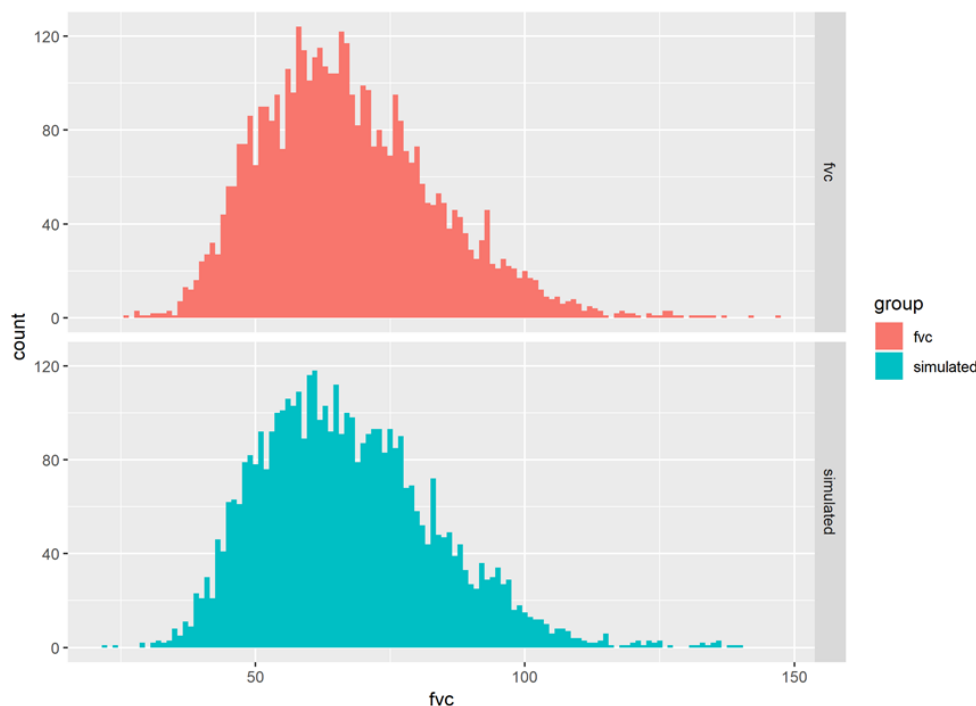
Figur 25. Uavhengig nintedanib-modell - simulerte og observerte verdier for FVC%pred.

Under følger tilsvarende tabeller og figurer for den alternative generelle modellen hvor begge behandlingsarmene er modellert sammen (scenarioanalyser).

Tabell 33. Generell modell - lineær "mixed-effects" estimator (FVC%pred - første 52 uker).

Term	Estimate	SE	P-value
(Intercept)	0.34	1.18	0.78
TRT01PNintedanib	0.39	0.31	0.20
fvc_base	0.99	0.01	0.00
AGE	0.00	0.02	0.97
acute_ild_exacerbation1	-5.70	1.05	0.00
TRT01PPlacebo:analysis_year	1.12	2.12	0.60
TRT01PNintedanib:analysis_year	4.23	2.09	0.04
AGE:analysis_year	-0.10	0.03	0.00

Abbreviations: BL: Baseline; ILD: interstitial lung disease; NA: Not applicable; SD: Standard deviation; SE: Standard error.



Figur 26. Generell modell - simulerte og observerte verdier for FVC%pred.

I opprinnelig innsendt dokumentasjon hadde ikke BI begrunnet metodikk for valg av variabler i de ulike regresjonsligningene som ligger til grunn for å beregne nedgang i FVC og nyttevekter. Siden regresjonsligningen for FVC er en sentral driver i den nye, endelige modellen til BI, har Legemiddelverket etterspurt en begrunnelse. BIs generelle begrunnelse, samt spesifikke forhold knyttet til FVC%pred-ligningen følger her, se avsnitt 3.4.3 for nyttevekter.

I begrunnelsen trekker BI frem at formålet med den innsendte modellen er å ha prediktiv nøyaktighet for å best mulig kunne predikere resultatet for nye observasjoner. Dette skiller seg fra et formål om å finne en «sann» modell. Modeller som fører til gode prediksjoner kan ikke alltid forklare det observerte fenomenet, og modeller som forklarer det observerte fenomenet fører ikke alltid til de mest nøyaktige prediksjonene. BI hevder videre at man i praksis ofte observerer at gode prediksjonsmodeller kan være dårlige forklaringsmodeller, og motsatt. Dette er viktig i forståelsen av koeffisientene; å designe en modell som presist forklarer den biologiske prosessen for PF-ILD er ikke formålet for den innsendte helseøkonomiske modellen. Basert på dette mener BI videre at koeffisientene og valg av variabler i de innsendte regresjonsmodellene ikke kan forstås i en kontekst hvor formålet er å beskrive eller forklare utviklingen i PF-ILD og at en slik forståelse vil være i strid med kausalteori. Det primære formålet med det stegvise regresjonsalgoritmen er å identifisere den beste modellen, gitt de uavhengige variablene som forklarer mest mulig av variansen i utfallsvariabelen. Følgelig mener BI at den eneste korrekte forståelsen av koeffisientene i de innsendte regresjonsmodellene er at dette er de variablene som forklarer størst mulig andel av variansen i utfallsvariabelen (FVC%pred) i det respektive datasettet. Gitt dette argumentet mener derfor BI at en forståelse av de ulike variablene ikke tilfører relevant informasjon, men har likevel levert en forklaring på de ulike inkluderte variablene, se

Appendiks 2: Variabler i regresjonsligninger for detaljer. BI har også levert etterspurt diagnostikk (normalfordeling, uavhengighet, heteroskedastisitet, avvikende observasjoner, linearitet og additivitet) for å validere regresjonsligningene med hensyn til forutsetninger for validiteten til modellen.

Endringer i modell

Endringer fra den opprinnelige til den nye modellen er vist i Tabell 34. I oversendelsen av ny modell har BI i større grad redegjort for modellvalg og den kliniske begrunnelsen som utgjør bevegelse i modellen. Å utelukke de svært umodne OS-dataene fra INBUILD, men heller fokusere på sykdomsprogresjon som den primære driveren i modellen, som foreslått av Legemiddelverket, har både fordeler og ulemper. Selv om bruk av OS-data innhentet i studien vil kunne være en fordel siden det kan gi en større grad av troverdighet til modellresultatet med hensyn til meroverlevelse, er usikkerheten som følger av at datagrunnlaget er ekstremt umodent i sum føre til en større grad av usikkerhet enn dersom det benyttes gode, relevante effektdata for utfallsmål direkte knyttet til selve sykdomsprosessen, i dette tilfellet nedgang i FVC%pred. Dette vil hovedsakelig være tilfellet for sykdommer som har et dødelig utfall, men hvor denne kan ligge svært langt frem i tid og hvor dødeligheten i stor grad påvirkes av andre faktorer enn den primære sykdomsprosessen.

Tabell 34. Endringer fra opprinnelig modell til ny modell

Overgang	Input – Opprinnelig modell	Input – oppdatert modell	Kilde
Mortalitet	1. OS-data (ekstrapolert utover studieperioden) 2. Progresjon til FVC%pred ≤40%	1. Progresjon til FVC%pred ≤30%	INBUILD
Akutt eksaserbasjon	Tid til første akutte ILDEksaserbasjon (ekstrapolert utover studieperioden) – begrenset til 1 hendelse	Tilsvarende som opprinnelig modell	INBUILD
Sykdomsprogresjon	Regresjonsanalyse av tid til progresjon av FVC%pred, definert som en 10 % nedgang fra baseline	Tilsvarende som opprinnelig modell	INBUILD
Behandlingsbrudd	Tid til behandlingsstopp (ekstrapolert utover studieperioden)	Tilsvarende som opprinnelig modell	INBUILD
Lungetransplantasjon	Avhengig av alder og prognostisk faktor	Tilsvarende opprinnelig modell	Antagelse

For Legemiddelverkets vurdering av modell og tap av lungefunksjon vises det til kapittel 3.4.1 og kapittel 4.1.

APPENDIKS 2: VARIABLER I REGRESJONSLIGNINGER

Variablene som er benyttet i BIs regresjonsligninger for beregning av FVC%pred er gitt under. Alle tabeller fra BI.

Tabell 35. Beskrivelse av PGGR1-variablens struktur

PGGR1 Marginal decline in FVC %pred (≥ 5 - $< 10\%$) combined with worsening of respiratory symptoms or increasing extent of fibrotic changes on chest imaging	PGGR1 category (2) vs. PGGR1 category (1)
PGGR1 Worsening of respiratory symptoms and increasing extent of fibrotic changes on chest imaging only.	PGGR1 category (3) vs. PGGR1 category (1)

Tabell 36. Independent model, Placebo: Progression (FVC%Pred) regression over 52 weeks (acute exacerbation forced in). The coefficients of the regressions are used to estimate the FVC%Pred of the simulated patient over lifetime.

Variable	Type	Categories	Description
Treatment	Categorical	Placebo Nintedanib	Planned Treatment
fvc_base	Continuous		Baseline FVC% predicted
AGE	Continuous		Age at baseline
SEX	Categorical	F M	Gender
PGGR1	Categorical	Clinically significant decline in FVC %pred ($\geq 10\%$) Marginal decline in FVC %pred (≥ 5 - $< 10\%$) combined with worsening of respiratory symptoms or increasing extent of fibrotic changes on chest imaging Worsening of respiratory symptoms and increasing extent of fibrotic changes on chest imaging only	Grouped Criteria for Progressive ILD

TSTIDIA	Continuous		Time Since Trial Ind. Diag. [years]
acute_ild_exacerbation	Categorical	0	Time dependent variable where 1 indicates that a patient has ongoing acute ILD exacerbation at the time of FVC% predicted measurement.
		1	
Interaction of above variables with analysis_year	Interaction		analysis_year is the timing of the visit where the dependent variable is measured relative to date of randomization in years. It is derived from the ADY variable and calculated as ADY/365.25.

Tabell 37. Independent model, nintedanib: Progression (FVC%pred) regression over 52 weeks (acute exacerbation forced in). The coefficients of the regressions are used to estimate the FVC%pred of the simulated patient over lifetime.

Variable	Type	Categories	Description
baseline_utility	Continuous		Baseline utility of patients (UK)
fvc	Continuous		Time dependent variable representing FVC% predicted value of the patient at the time of utility measurement.
AGE	Continuous		Age at baseline
SEX	Categorical	F	Gender
		M	
HRCTRES	Categorical	Other fibrotic patterns	HRCT Results - eCRF
		UIP-like pattern only	
PGGR1	Categorical	Clinically significant decline in FVC %pred ($\geq 10\%$)	Grouped Criteria for Progressive ILD
		Marginal decline in FVC %pred ($\geq 5\%$ - $< 10\%$) combined with worsening of respiratory symptoms or increasing extent of fibrotic changes on chest imaging	
		Worsening of respiratory symptoms and increasing extent of fibrotic changes on chest imaging only	
TSTIDIA	Continuous		Time Since Trial Ind. Diag. [years]

Diarrhea	Categorical	0	Time dependent variable where 1 indicates that a patient has ongoing diarrhea adverse event at the time of utility measurement.
		1	
acute_ild_exacerbation	Categorical	0	Time dependent variable where 1 indicates that a patient has ongoing acute ILD exacerbation at the time of utility measurement.
		1	
progression	Categorical	0	Progression is defined as the date when $\geq 10\%$ of absolute decline in FVC % pred compared to baseline occurs for the first time. Time dependent variable where 1 indicates that a patient has progressed by the time of utility measurement. If a patient is marked as progressed for a visit, it will be marked as progressed for the following visits as well.
		1	

APPENDIKS 3: RESSURSBRUK OG KOSTNADER

Tabell A1: Enhetskostnader som er inkludert i den helseøkonomiske analysen for å kalkulere, i kombinasjon med frekvens, total kostnader forbundet med ressursbruk

Resource	Description	Unit cost	Calculation	Explanation	Reference
Visit GP	Per visit	583			
			160	2ad - Consultation	Normal tariff
			211	2cd - Increase when more than 20 min -	Normal tariff
			0,33	Estimated 1/3 of consultations	Assumption
			99,00	2dd - Add for specialist	Normal tariff
			0,62	62% of GPs have specialization in general medicine	Norway Medicines Association
			2,00	2x tariff	NOMA cost database
			125	Patient travel to consultation	NOMA cost database
Outpatient visit to specialist	Per visit	762			
			351	3ad - Consultation	Normal tariff
			90	3bd - increase more than 20 min -	Normal tariff
			0,33	Estimated 1/3 of the consultations	Assumption
			2,00	2x Tariff	NOMA cost database
			125	Patient travel to consultation	NOMA cost database
Mechanical ventilation	Per visit	384 466			
			45 808	Price per DRG point	ISF 2020
			8,39	DRG 475A - Diseases in respiratory organs with ventilation support	ISF 2020
			508	Patient travel to hospital	NOMA cost database
Ambulance		11 704	11 704	Ambulance	NorCAD
Hospitalization	Per visit	44 850			
			45 808	Price per DRG point	ISF 2020
			0,93	DRG 93 interstitial lung disease without adverse events	ISF 2020
			1,47	DRG 92 Interstitial lung disease with adverse events	ISF 2020
			0 %	Percentage of patients with adverse events	Assumption
			0,02	DRG points for subsequent rehabilitation (per day)	ISF 2020

		8,00	Trimpoint for DRG 93	ISF 2020
		10,54	Average number of days per stay hospital stay	INPULIS trial
		508	Patient travel to hospital	NOMA cost database
Emergency room visit	Per visit	4 925		
		160	2ad - Consultation	Normal tariff
		211	2cd - Increase when more than 20 min -	Normal tariff
		0,67	Estimated 2/3 of consultations	Assumption
		99	2dd - Add for specialist -	Normal tariff
		0,62	62% of GPs have specialization in general medicine	Norway Medicines Association
		2	2x tariff	NOMA cost database
		674	1x Spirometry	Normal tariff
		100 %	Percentage of patients taking spirometry	Assumption
		50 %	Percentage of patients receiving oxygen at EM	Assumption
		45 808	Price per DRG point	ISF 2020
		0,15	DRG 4750 - Outpatient ventilation support	ISF 2020
		125	Patient travel to consultation	NOMA cost database
Nurse	Per hour	418		
		44 780	Monthly salary	SSB table 11418: Monthly earnings, by occupation, sector, sex and working hours 2015 - 2018
		1,40	Employment cost factor	NOMA cost database
		150	Number of hours worked per month	Assumption
Physiotherapy	Per visit	431		
		160	A3a: consultation < 30 min	Regulation for reimbursement - physiotherapist
		76	A3b: Increase when more than 30 min	Regulation for reimbursement - physiotherapist
		0,33	Estimated 1/3 of consultations	Assumption
		50	A2k: Additional tariff for physiotherapists with specialization in physiotherapy	Regulation for reimbursement - physiotherapist
		0,60	Specialization in physiotherapy	Assumed same as for GPs
		2	2x tariff	NOMA cost database

			125	Patient travel to consultation	NOMA cost database
Spirometry	Per spirometry	674			
			95	10b: equipment for spirometry	Normal tariff
			242	507c: dynamic spirometry (flow volume curve)	Normal tariff
			2	2x tariff	NOMA cost database
Oxygen	Per year	37 797		One year of homebased oxygen therapy	BOLD study
Liver function test	Per test	54			
			27	Tariff 708B ALAT / GT test	Normal tariff
			2	2x tariff	NOMA cost database
Lung transplantation	Per transplantation	-			
			45 808	Price per DRG point	ISF 2020
			6	DRG YGA00 - Extraction of lung(s) from dead donor	ISF 2020
			23	DRG 495 - Lung transplantation	ISF 2020
			125	Patient travel to consultation	NOMA price database
End of life cost	Per Year	259 760		One year home based palliative care	NOU 2017:16
Informal care	Per hour	227		Net salary (alternative cost for informal carer)	
			47 290	Monthly salary	SSB 2020
			12	Number of months	Fact
			1 750	Number of hours per year	NOMA cost database
			0,30	Tax	NOMA cost database

Tabell A2. Frekvensen av ressursbruk, fordelt på ressursgruppe og FVC%pred-verdi

FVC% pred	Hospitaliseringer	Legevakt	Fastlege	Spesialist	Sykepleier	Fysioterapi	Andre besøk	Tilrettelagt fysioterapi	Oksygen
>110	5	4	5	3	1	0,5	1	1	6
100-110	5	4	9	13	0,5	0,5	0,5	0,5	15
90-100	11	5	33	52	6	1	4	4	34
80-90	20	17	75	86	9	6	18	18	61
70-80	33	22	214	180	19	20	3	3	181
60-70	79	47	164	204	25	2	8	8	298
50-60	76	48	136	145	18	3	15	15	402
< 50	69	24	78	88	8	0,5	14	14	315

Tabell A3: Enhetskostnader som er inkludert i den helseøkonomiske analysen for å kalkulere, i kombinasjon med frekvens, total kostnader forbundet med ressursbruk

Kostnadsgruppe	Ressurs	Benyttet i modellen (NOK)
Sykehus	Hospitalisering	44 851
	Legevakt	44 851
	Mekanisk ventilasjon	384 467
	Overnatting legevakt	44 851
	Ambulanse	11 704
Legevakt	Legevakt	4 925
	Ambulanse	11 704
Helsetjeneste	Fastlege	583
	Spesialist	762
	Sykepleier	418
	Fysioterapi	431
	Tilrettelagt terapi	418
	Andre besøk	762
Oksygen	Oksygen (årlig kostnad)	37 797
Sosiale kostnader	Tur til sykehuset tur/retur	508
	Tur til fastlege/spesialist tur/retur	125
	Hjemmebesøk sykepleier	418
	Timeslønn	227
	Timer på jobb	0,0

APPENDIKS 4: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med standard støttebehandling.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er typisk registerdata, studiedata og/eller informasjon fra kliniske eksperter. I aktuell metodevurdering er alder ved behandlingsstart estimert til 66 år, i tråd med gjennomsnittsalderen fra INBUILD-studien.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre¹¹. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)¹². Tabell 40 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{sA} - P_A$

¹¹ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

¹² Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 38: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	66
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	15,6
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	3,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	12,2

Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12 QALY.

Tabell A 1 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå¹³ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene¹⁴ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹⁵. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹⁶, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁷.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (29), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁸ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁹ av rådata fra Stavem et al²⁰. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa²¹. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹³ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

¹⁴ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹⁵ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹⁶ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁸ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

²⁰ Stavem- personlig kommunikasjon

²¹ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 5: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne metodevurderingen. I det øverste punktet listet over, er det kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator som er inkludert i analysen. I punkt to listet over er også administrasjonskostnader og ressursbruk i spesialisthelsetjenesten inkludert. Da det ikke inngår direkte legemiddelkostnader, og dermed ingen administrasjonskostnader for komparatorarmen, samt at nintedanib er et oralt legemiddel som administreres av pasienten selv i hjemmet, vil ressurser til administrasjon være av ubetydelig størrelse. Legemiddelverket mener derfor at kostnadene knyttet til dette er små sammenlignet med legemiddelkostnadene som undersøkes. Legemiddelverket har derfor ikke beregnet budsjettvirkningene av andre direkte kostnader utover legemiddelkostnader.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

I innlevert dokumentasjon fra BI anslås det i budsjettberegningene at det vil kunne være [REDACTED] pasienter årlig som er aktuelle for behandling med nintedanib. Videre anslår BI en markedsandel for nintedanib av denne pasientgruppen ([REDACTED] årlige pasientene) på [REDACTED] det første året, for deretter en stabil økning til en markedsandel på [REDACTED] om 5 år.

Tall fra Reseptregisteret viser at 318 personer fikk utlevert nintedanib i Norge i 2020, mens 170 fikk utlevert Esbriet (pirfenidon). Siden nintedanib i dag har et bruksområde som i all vesentlighet er avgrenset til alle grader av IPF, og Esbriet er begrenset til mild til moderat IPF, representerer det samlede pasientantallet på 488 som mottar behandling med antifibrotisk legemiddel, størrelsen på pasientgruppen med behandlingstrengende IPF i norsk klinisk praksis. En studie har vist at omtrent 50 % av IPF-pasienter mottar antifibrotisk behandling (nintedanib og pirfenidon) (15). Dette tilsier at den totale pasientpopulasjonen med IPF i Norge kan være i underkant av 1000 personer. Til sammenligning anslår de spurte lungelegene i undersøkelsen av Wuyts et al. at 73 % av pasienter med ikke-IPF-PF-ILD kan være aktuelle for antifibrotisk behandling (9). Siden mekanismene som fører til lungefibrose ved IPF og øvrige PF-ILD-tilstander er samsvarende, har BI estimert at andelen pasienter som vil motta nintedanibbehandling hos øvrige pasienter med progressiv lungefibrose vil være omtrent som for pasienter med IPF, altså rundt 50 %. Det foreligger ikke nasjonale tall i Norge for forekomsten av PF-ILD, og basert på innspill fra klinikere og internasjonale publikasjoner anslår Legemiddelverket at antallet behandlingstrengende pasienter med ikke-IPF PF-ILD er mellom 120 og 1080 personer. Siden anslaget er

svært sprikende har Legemiddelverket, basert på tilgjengelig informasjon valgt å legge til grunn BIs antagelser om at andelen pasienter med IPF og ikke-IPF PF-ILD som er aktuelle for antifibrotisk behandling er omtrent lik. Dette tilsvarer i underkant av 500 pasienter i hver gruppe. Videre anslår Legemiddelverket at en forventet andel pasienter som vil motta nintedanib i år 1 vil ligge rundt 25 % av disse, med en økning til ca. 50 % i år to, etterfulgt av en stabilisering på rundt 75 % hos pasienter med ikke-IPF PF-ILD. Legemiddelverket har antatt en såpass høy andel på bakgrunn av at nintedanib er den eneste behandlingen som har markedsføringstillatelse for alle de etiologiske diagnosene av progressiv lungefibrose, foruten pirfenidon som kun har for en andel av pasientene med IPF (mild til moderat IPF).

Det kan tenkes at dersom Ofev ikke blir anbefalt, er det ulike scenarioer som kan finne sted. Enten vil ingen nye pasienter starte behandling med Ofev, og herunder ingen nye pasienter med en IPF-diagnose. For dette scenarioet antar Legemiddelverket at bruken av Ofev hos denne pasientgruppen vil utfases i tilsvarende grad som økningen de siste 4 årene. Det kan også være at bruken hos nye IPF-pasienter vedvarer, og her antar Legemiddelverket at antallet vil øke med rundt 10 % de første 3 årene, før en stabilisering på noe over 400 pasienter årlig som mottar behandling med Ofev.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ofev og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Ofev tas i bruk for ikke-IPF PF-ILD-pasienter, og bruken hos IPF pasienter fortsetter å utvikle seg før en stabilisering på omtrent 400 pasienter.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ofev (nintedanib) for pasienter med ikke-IPF PF-ILD	107	247	386	387	388
Ofev (nintedanib) for pasienter med IPF	320	352	390	420	420
Standard støttebehandling (ingen antifibrotisk behandling)	393	258	125	129	130
Totalt antall pasienter	820	857	901	936	938

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ofev og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Ofev IKKE tas i bruk hos ikke-IPF PF-ILD-pasienter, og bruken hos IPF pasienter utfases i tilsvarende grad som tidligere års økning.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ofev (nintedanib) for pasienter med ikke-IPF PF-ILD	0	0	0	0	0
Ofev (nintedanib) for pasienter med IPF	320	276	194	132	84
Standard støttebehandling (ingen antifibrotisk behandling)	500	581	707	804	854

Tabell 3: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ofev og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Ofev IKKE tas i bruk hos ikke-IPF PF-ILD-pasienter, men bruken hos IPF pasienter fortsetter å utvikle seg i tilsvarende grad som tidligere år.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ofev (nintedanib) for pasienter med ikke-IPF PF-ILD	0	0	0	0	0
Ofev (nintedanib) for pasienter med IPF	320	352	390	420	420
Standard støttebehandling (ingen antifibrotisk behandling)	500	505	511	516	518

6.1.1 Estimat av kostnadsutvikling

Legemiddelverket har regnet på budsjettvirkninger for 3 scenarioer:

- Budsjettvirkningene av at Ofev blir besluttet tatt i bruk for hele pasientgruppen med PF-ILD. Pasientestimat i hht Tabell 1.
- Budsjettvirkninger av at Ofev blir besluttet å ikke bli tatt i bruk for ikke-IPF PF-ILD-pasienter, men bruken innenfor IPF fortsetter med tilsvarende økning som observert siden 2015. Pasientestimat i hht Tabell 3.
- Budsjettvirkninger av at Ofev blir besluttet å ikke bli tatt i bruk for hele pasientgruppen med PF-ILD, herunder følgelig en utfasing av Ofev til pasienter med IPF over tid. Pasientestimat i hht Tabell 3.

Budsjettkonsekvenser av legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Legemiddelverket har valgt å skille pasientgruppene med IPF og ikke-IPF PF-ILD med hensyn til budsjettberegningene, da vi legger til grunn behandlingskostnad og varighet fra den helseøkonomiske modellen for pasienter med ikke-IPF PF-ILD, mens vi bruker salgstall fra Reseptregisteret for pasientgruppen med IPF. Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift. Antall pasientene som ligger til grunn for beregning av de ulike budsjettscenarioene er hentet fra Tabell 1, Tabell 2 og Tabell 3.

Tabell 4: Legemiddelutgifter (NOK) per år – for scenario 1) Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ofev (nintedanib), legemiddelutgifter for pasienter med ikke-IPF PF-ILD	34 580 317	88 345 053	124 456 899	124 779 326	125 101 754
Ofev (nintedanib), legemiddelutgifter for pasienter med IPF	65 164 480	71 680 928	79 419 210	85 528 380	85 528 380
Standard støttebehandling (ingen antifibrotisk behandling)	0	0	0	0	0

Budsjettvirkning av anbefaling	99 744 797	160 025 981	203 876 109	210 307 706	210 630 134
--------------------------------	------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Tabell 5: Legemiddelutgifter (NOK) per år – for scenario 2) Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ofev (nintedanib), legemiddelutgifter for pasienter med ikke-IPF PF-ILD	0	0	0	0	0
Ofev (nintedanib), legemiddelutgifter for pasienter med IPF	65 164 480	71 680 928	79 419 210	85 528 380	85 528 380
Standard støttebehandling (ingen antifibrotisk behandling)	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	65 164 480	71 680 928	79 419 210	85 528 380	85 528 380

Tabell 5 Legemiddelutgifter (NOK) per år – for scenario 3) Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ofev (nintedanib), legemiddelutgifter for pasienter med ikke-IPF PF-ILD	0	0	0	0	0
Ofev (nintedanib), legemiddelutgifter for pasienter med IPF	65 164 480	56 204 364	39 505 966	26 880 348	17 105 676
Standard støttebehandling (ingen antifibrotisk behandling)	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	65 164 480	56 204 364	39 505 966	26 880 348	17 105 676

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over er det i budsjettscenario 1 estimert at å behandle aktuelle pasienter innenfor den fullstendige indikasjonordlyden (PF-ILD) med Ofev (nintedanib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 210 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. For budsjettscenario 2 er det estimert at å videreføre behandlingen for pasienter med IPF vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 85 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. For budsjettscenario 3 er det estimert at å ikke innføre Ofev (nintedanib) til nye pasienter, og følgelig å fase ut behandling med Ofev (nintedanib) til pasienter IPF med vil ha en synkende budsjettkonsekvens, hvor det i det femte budsjettåret vil være en legemiddelutgift på ca. 17 millioner NOK inkl. mva.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelutgiftene for ikke-IPF PF-ILD-pasienter er basert på en årskostnad produsert av budsjettmodellen innsendt fra BI, på ca. 322 000 NOK med maksimal AUP inkl. mva. Som nevnt innledningsvis i dette Appendikset viser tall fra Reseptregisteret at 318 personer fikk utlevert nintedanib i Norge i 2020. Omsetning for nintedanib fra 2015 til 2020 er vist i tabellen nedenfor. Basert på antall brukere og omsetning ligger kostnaden pr. pasient pr. år på ca. 200 000 NOK med maksimal AUP inkl. mva. Den gjennomsnittlige årskostnaden er en del høyere når den helseøkonomiske modellen ligger til grunn, noe som kan forklares ved at det i kliniske studier ofte er en høyere etterlevelse på behandlingen grunnet tett oppfølging, samt at frafallet er lavere på bakgrunn av strenge inklusjonskriterier. Da Reseptregisteret heller ikke skiller på de to tilgjengelige styrkene for nintedanib, kan det være at dosereduksjon, og følgelig en lavere pakningskostnad, opptrer oftere i forskrivningspraksis enn tilfellet var i studien. Dersom tilsvarende årskostnad per pasient ligger i området rundt det som kan observeres gjennom Reseptregisteret, vil budsjettkonsekvensen for pasientgruppen med ikke-IPF PF-ILD ligge rundt 30 % lavere enn det som er beregnet av Legemiddelverket. Dersom det fremforhandles en lavere pris enn den som ligger til grunn for tallene fra Reseptregisteret (maksimal AUP inkl. mva.), så vil dette ha innvirkning på den totale budsjettutviklingen for nintedanib.

Tabell 7: Salgstall (2015-2020) for nintedanib fra Reseptregisteret. Maks AUP inkl. mva.

	År	Antall brukere	Omsetning i kroner	Kostnad per bruker
Nintedanib*	2015	29	3 402 582	117 330
	2016	84	15 875 988	189 000
	2017	132	27 826 584	210 808
	2018	194	39 783 000	205 067
	2019	276	56 320 848	204 061
	2020	318	64 757 308	203 639

*Omfatter både produktene Ofev og Vargatef. Det er derimot god grunn til å anta at den absolutte majoriteten av disse tallene omfatter bruk av Ofev, da Vargatef (til behandling av kreft) ikke er en benyttet behandling i Norge, samt at den ikke lengre markedsføres i Norge

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Kommentarer til innholdet i rapporten

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Legemiddelverket fremhever i rapporten at studiene ikke viste signifikant forskjell i overlevelse mellom behandlingsarmene. Boehringer Ingelheim ønsker å presisere at hverken INPULSIS eller INBUILD hadde adekvat styrke, eller var designet for å kunne demonstrere signifikante forskjeller i overlevelse mellom behandlingsarmene. Følgelig er det ikke et tegn på manglende effekt at studiene ikke har vist signifikante forskjeller i overlevelse.

Sikkerhet og langtidseffekter

Legemiddelverket skriver i sin rapport at effekt og sikkerhet er godt dokumentert innen studieperioden, men det er usikkerhet rundt langtidseffekten av behandling. Boehringer Ingelheim ønsker å presisere at Nintedanib for tiden er autorisert i over 70 land for behandling av IPF. Den estimerte kumulative eksponering fra første godkjenning i oktober 2014 til og med slutten av mai 2019 er > 80 000 pasientår.¹ OLE-studiene INPULSIS-ON og SENSICIS-ON dokumenterer at effekten og sikkerhetsprofilen hos IPF og SSc-ILD pasienter behandlet med nintedanib vedvarer over minst fire år (så lenge OLE-studiene pågikk)^{3,4}. I tillegg bekrefter flere RWE studier effekt og sikkerhet ved behandling med nintedanib over tid.² I disse studiene har OFEV[®] vist langsiktige forbedringer gjennom å bremse lungefunksjonsnedgangen, en konsistent sikkerhetsprofil, samt vist en potensiell overlevelsesgevinst hos pasienter med IPF.²² Videre viste en analyse fra det europeiske IPF-registeret at kumulativ overlevelse for pasienter rekruttert mellom 2009 og 2016 (n=525) ble bedret ved bruk av antifibrotisk behandling over tid.²³ Pasienter behandlet med antifibrotika levde lenger enn pasienter uten antifibrotisk behandling (84–162 vs. 54–83 måneder overlevelse, p = 0,001).²

Beregning av absolutt prognosetap

Basert på den helseøkonomiske modellen estimerer legemiddelverket at det absolutte prognosetapet til ca. 12 tapte leveår i perfekt helse for totalpopulasjonen med PF-ILD. Boehringer Ingelheim ønsker å påpeke at det er en stor aldersmessig variasjon i pasientpopulasjonen OFEV er indisert for, noe som gir høy heterogenitet i det absolutte prognosetapet på subgruppe nivå. For eksempel, pasienter med MTCD er i gjennomsnitt 38 når de blir diagnostisert med PF-ILD, i motsetning er pasienter med

-
1. Valenzuela C, Torrisi SE, Kahn N, Quaresma M, Stowasser S, Kreuter M. Ongoing challenges in pulmonary fibrosis and insights from the nintedanib clinical programme. *Respir Res.* 2020;21(7):1-15. doi:10.1186/s12931-019-1269-6
 2. Guenther A., et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research.* 2018;19(141):1-10
 3. Flaherty, K.R., A.U. Wells, and V. Cottin. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1718-1727.
 4. Seibold J. R. et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Nov;79(11):1478-1484

hypersensitiv pneumoni og uklassifiserbar ILD ca. 70 år i snitt når sykdommen utvikler seg til PF-ILD. Dette gir en spredning på 9.7 - 33.3 tapte leveår i perfekt helse, avhengig av underliggende sykdom for pasientpopulasjonen. Videre er ikke algoritmene i den helseøkonomiske modellen utviklet for å beregne APT, det knytter seg derfor stor usikkerhet til estimatet beregnet i den helseøkonomiske modellen. På bakgrunn av dette mener vi at det er problematisk å kun benytte et enkelt estimat for absolutt prognosetap da dette kan underkommunisere sykdomsbyrden til pasientpopulasjonen, spesielt i subgrupper der unge pasienter helt ned i 30-årene utvikler PF-ILD som kan ha et prognosetap > 30 år i perfekt helse.

Usikkerhet i datagrunnlaget

SLV fremhever at det er usikkerhet knyttet til effekt av behandling av diagnoser som hører innunder PF-ILD betegnelsen. Boehringer Ingelheim ønsker å påpeke at analyser fra INBUILD, dokumenterer at effekt av behandling med nintedanib ved å redusere tapet av lungefunksjon er uavhengig av diagnosegruppe.

Videre er resultatene av INBUILD™ studien også i samsvar med tidligere funn fra INPULSIS™ 1 og 2 hos pasienter med idiopatisk lungefibrose og SENSICIS™ hos pasienter med systemisk sklerose-assosiert ILD. På tvers av disse kliniske programmene, hos mer enn 2000 fibroserende ILD-pasienter, reduserte nintedanib nedgangen i lungefunksjon med omtrent 50% i sammenlignet med placebo. Dette gir ytterligere støtte for behandlingseffekten av nintedanib til generelt ILDer med en progressiv fenotype.