

Nintedanib (Ofev) vid idiopatisk lungfibros

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-01-23

Datum för leverans: 2015-04-07

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkännts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinators (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Nintedanib (Ofev, BIBF 1120) tillverkas av Boehringer Ingelheim. Ansökan om godkännande vid idiopatisk lungfibros fick beslut om accelererad handläggning av EMA i juni 2014 [1] och så kallad ”positive opinion” av EMA:s CHMP 2014-11-20 [2] och marknadsföringsgodkännande 2015-01-19 [24]. Nintedanib är en tyrosinkinashämmare, som binder kompetitivt i ATP-fickan på receptortyrosinkinaser och därigenom hämmar receptorer för tillväxtfaktorer som tillskrivs en roll vid idiopatisk lungfibros, såsom platelet derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF) och vascular endothelial growth factor (VEGF) [3-5].

Ofev avses tillhandahållas som kapslar innehållande 100 respektive 150 mg nintedanib och doseras peroralt två gånger dagligen [2].

Förväntat godkännande

Ofev fick marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen 2015-01-19 [24]. Nintedanib i kapslar om 100 respektive 150 mg är under namnet Vargatef godkänt på indikationen icke småcellig lungcancer sedan 2014-11-21 [6].

Kliniskt behov och patientpopulation

Eftersom de diagnostiska kriterierna har förändrats över tid och svenska epidemiologiska studier saknas, är det svårt att uppskatta prevalens och incidens av idiopatisk lungfibros i Sverige [7]. I studier från olika delar av världen ligger incidensen kring 10/100 000, men med stora variationer [7]. I en finsk studie baserad på 2000 års diagnostiska kriterier för idiopatisk lungfibros uppskattades prevalensen av idiopatisk lungfibros till 14-16/100 000 invånare [8]. Flertalet patienter följer ett långsamt försämringsförlopp, med en minskning av FVC (forcerad vitalkapacitet) på 0,13 – 0,21 L/år, medan en mindre del av de drabbade får en snabbare progress [9]. Patienter med idiopatisk lungfibros har en medianöverlevnad på två till tre år efter diagnos [10].

Uppskattningsvis kan det röra sig om cirka 150 patienter i Sverige årligen som kan bli aktuella för farmakologisk behandling av idiopatisk lungfibros med något av de läkemedel som specifikt registrerats på den indikationen.

Förskrivarkategori

Den troliga förskrivarkategorin är specialister i lungmedicin, och patienterna förväntas behandlas vid sjukhusmottagningar och eventuellt specialiserade öppenvårdsmottagningar. Viss centralisering av handläggningen av idiopatisk lungfibros uppges av Svensk Lungmedicinsk förening vara önskvärd [7] och förekommer redan i dagsläget.

Rekommenderad behandling idag

I de flesta fall rekommenderas program för att stärka den fysiska prestationsförmågan, nutritionsstatus, psykosocialt stöd och patientutbildning, så kallad lungrehabilitering. Den enda behandling som hittills visats förlänga överlevnaden vid idiopatisk lungfibros är lungtransplantation [7]. Pirfenidon (Esbriet) är sedan 2011-02-28 godkänt på indikationen behandling av lindrig till måttlig idiopatisk lungfibros hos vuxna [11, 12]. Pirfenidon intas peroralt tre gånger dagligen. Dess verkningsmekanism är inte fullständigt klarlagd [11]. Hos symtomgivande patient med diagnosticerad idiopatisk lungfibros och FVC > 50 % av förväntat är pirfenidon förstahandsval [7]. Om behandling med pirfenidon ges, bör den enligt nationella behandlingsrekommendationer ges under åtminstone sex månader med klinisk kontroll var tredje månad till att börja med. Förutom med klinisk kontroll utvärderas behandlingseffekten med statisk och dynamisk spirometri samt bestämning av diffusionskapacitet [7]. Patienter med FVC < 50% av förväntat är inte studerade och behandling med pirfenidon till dem rekommenderas inte i aktuellt nationellt vårdprogram [7]. En alternativ behandling är enligt vårdprogrammet från 2012 N-acetylcystein 200 mg i dosen 3x3 [7]. Under 2014 publicerades dock en randomiserad, placebokontrollerad studie där motsvarande dos av acetylcystein inte visade sig ge några fördelar avseende FVC-förändring under 60 veckor jämfört med placebo [13].

Klinisk effekt

I de pivotala studierna av nintedanib vid idiopatisk lungfibros, liksom i de flesta studier av läkemedel vid idiopatisk lungfibros, har förändring av forcerad vitalkapacitet (FVC) använts som primärt effektmått. FVC är en surrogatvariabel, men har visat sig korrelera till mortalitet och betraktas som den markör som är mest känslig [7]. En förändring av FVC på tio procent under en sexmånadersperiod anses vara kliniskt betydelsefull [7].

I den tolv månader långa, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas II-studien TOMORROW (To imprOve pulMOnaRy fibROsis With BIBF1120; NCT00514683) undersöktes olika doser av nintedanib vid lungfibros [14]. Totalt randomiserades 432 patienter till behandling med nintedanib 50 mg x 1, 50 mg x 2, 100 mg x 2, 150 mg x 2 eller placebo. Primärt effektmått var årlig minskning av FVC. Resultat för den grupp som behandlades med nintedanib 150 mg x 2 redovisas i Tabell 1 nedan.

I de två randomiserade, placebokontrollerade fas III-studierna INPULSIS-1 (NCT01335464) och INPULSIS-2 (NCT01335477) [15] behandlades 309 respektive 329 patienter med nintedanib 150 mg x 2 och 204 respektive 219 patienter med placebo i 52 veckor. Inklusionskriterier var ≥ 40 års ålder, idiopatisk lungfibros diagnosticerad under de senaste fem åren, FVC $\geq 50\%$ av förväntat värde, diffusionskapacitet för CO 30-79% av förväntat värde och högupplösande datortomografi av lungorna utförd under det senaste året. Utöver studiebehandlingen tilläts stabila prednison doser ≤ 15 mg/dag, behandling av akuta exacerbationer eller tilläggsbehandling till patienter som försämrades efter sex månaders studiebehandling. Primärt effektmått var årlig minskning av FVC. Sekundära effektmått inkluderade hälsostatus mätt med St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), biverkningar och akuta exacerbationer.

Sammantaget visar studierna att nintedanib bromsar FVC-försämringen jämfört med placebo. Effekterna på hälsostatus och exacerbationer ser olika ut i de olika prövningarna, och förefaller samvariera. Den höga förekomsten av gastrointestinala biverkningar kan sannolikt vara ett hinder för att uppnå måldos i klinisk vardag, då behandlingsavbrott/bristande compliance brukar vara vanligare än i kliniska prövningar.

Tabell 1. Pivotala 52-veckorsstudier:

	TOMORROW [14]	INPULSIS-1 [15]	INPULSIS-2 [15]
Antal pat	428	513	548
Medelålder (år)	65	67	67
Andel män (%)	75	81	78
Median-FVC (L)	2,7	2,7	2,6
Jämförelse N 150 mg x 2 vs P ¹ _n	85 vs 85	309 vs 204	329 vs 219
Bortfall (%)	37,6 vs 28,2	25,2 vs 17,6	23,7 vs 20,1
Primärt effektmått: FVC-försämring (liter)	0,06 vs 0,19 (ns)	0,115 vs 0,240(***)	0,114 vs 0,207(***)
Sekundära effektmått:			
Hälsostatus (SGRQ; poäng)	-0,66 vs 5,46 (**)	4,34 vs 4,39 (ns)	2,80 vs 5,48 (*)
Akut exacerbation riskratio	0,16	1,15	0,38
Biverkningar:			
Diarré (%)	11,8 vs 0	61,5 vs 18,6	63,2 vs 18,3
Illamående (%)	4,7 vs 0	22,7 vs 5,9	26,1 vs 7,3
Kräkning (%)	2,4 vs 1,2	12,9 vs 2	10,3 vs 3,2
Transaminasstegring (%) ²	7,1 vs 0	4,9 vs 0,5	5,2 vs 0,9
Hjärtinfarkt (%)		1,6 vs 0,5	1,5 vs 0,5

¹ I studien TOMORROW användes flera olika doseringar av nintedanib, men endast en har tagits med i tabellen. ²Minst tre gånger övre gränsen för normalområdet. N = nintedanib; P = placebo. ns=ej statistiskt signifikant; * p<0,05; ** p<0,01;***p<0,001.

Kliniska observanda

Ett observandum är att fler patienter fick hjärtinfarkt i de grupper som behandlades med nintedanib än i placebogrupperna. Detta behöver följas upp ytterligare. Nintedanib kan förorsaka missfall och missbildningar, och ska inte användas av gravida kvinnor eller kvinnor som planerar graviditet. Detta torde dock vara en sällsynt problematik vid indikationen idiopatisk pulmonell fibros, då de kvinnliga patienterna vanligen passerat fertil ålder.

Farmakokinetiska data härrör framförallt från kliniska prövningar av nintedanib vid onkologiska indikationer. Vid dosering två gånger om dagen nåddes maximal plasmakoncentration inom en till tre timmar och terminal halveringstid var 12,9-23 timmar [16]. Nintedanib utsöndras framförallt via levern till avföringen. Levermetabolismen uppges huvudsakligen ske genom hydrolytisk klyvning till fri syra med efterföljande glukuronidering med hjälp av UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8 and UGT1A10 [17].

Cytokrom P450-systemet, och då framför allt CYP3A4, spelar endast en liten roll [17]. Nintedanib är också ett substrat för P-glykoprotein [17]. Detta gör att exponeringen för nintedanib kan öka vid samtidig behandling med hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein, såsom ketokonazol [17]. Omvänt kan exponeringen minska vid samtidig behandling med läkemedel som inducerar CYP3A4 och P-glykoprotein, till exempel rifampicin [17]. Samtidig

exponering för nintedanib och pirfenidon minskade exponeringen för nintedanib hos japanska patienter med idiopatisk lungfibros [17].

Andra avslutade och pågående studier

En studie som undersöker nintedanibs farmakokinetik, säkerhet och tolerabilitet hos patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och B) [18] jämfört med hos friska ska genomföras. Såväl INPULSIS som TOMORROW har pågående förlängningar (NCT01619085 respektive NCT01170065), med syfte att studera långtidssäkerhet [17]. Det pågår också fas II-prövningar vid indikationen idiopatisk lungfibros med nintedanib i kombination med pirfenidon [17].

På andra indikationer pågår prövningar med nintedanib i fas III på indikationerna kolorektalcancer respektive ovarialcancer och i fas II mot andra solida tumörer såsom hepatocellulär cancer, mesoteliom, prostata cancer, njurcellscarcinom, glioblastoma multiforme och endometriecancer [17].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Andra substanser som studeras i fas II på indikationen idiopatisk lungfibros är till exempel FG-3019 (anti CTGF); lebrizumab, tralokinumab (anti-interleukin 13); vismodegib ("hedgog pathway" hämmare) och i fas I fresolimumab (anti-TGFbeta) [19].

Kostnad

Prisuppgifter för nintedanib i Sverige saknas 2015-01-12, även för Vargatef. Läkemedlet förväntas hanteras som receptläkemedel, och eftersom pirfenidon (Esbriet) på liknande indikation ingår i läkemedelsförmånen kan företaget förväntas lämna in förmånsansökan till Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket.

Behandling med pirfenidon (Esbriet; underhållsbehandling) 3 kapslar x 3 dagligen kostar enligt TLV ungefär 731 kr per dag (januari 2015). Esbriet ingår i läkemedelsförmånen.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Beroende på indikationens lydelse kan nintedanib komma att bli ett behandlingsalternativ till pirfenidon. I princip saknas andra farmakologiska behandlingsalternativ med vetenskapligt dokumenterad effekt. Biverkningarna kan komma att bli avgörande vid val av läkemedelsbehandling. Kostnaden för behandling med pirfenidon är hög. TLV bedömde att behandling med pirfenidon var kostnadseffektiv vid behandling av patienter som har en lungkapacitet i spannet 50-80 procent jämfört med ingen behandling. Behandlingsnyttan bestod i ökad överlevnad [20]. Motsvarande resonemang skulle kunna vara tillämpligt på nintedanib. Om kostnaderna för sjukhusvård på grund av exacerbationer skulle minska skulle det kunna bidra till ökad kostnadseffektivitet. Hittills saknas dock underlag för att göra en hälsoekonomisk analys.

Vårdprogrammet för idiopatisk lungfibros behöver uppdateras.

Uppföljningsmöjligheter

Ett nationellt eller nordiskt register för idiopatisk lungfibros har föreslagits [21] och det finns ett som godkänts och håller på att introduceras. Det vore angeläget att följa upp FVC progress, livskvalitet, mortalitet samt eventuella biverkningar i samband med behandlingen, såsom leverpåverkan och ischemisk hjärtsjukdom.

Sedvanlig försäljningsstatistik kan användas för att följa spridning och försåld volym.

Andra marknader

Amerikanska FDA godkände nintedanib vid idiopatisk lungfibros 2014-10-15 [22].

Troliga försäljningsargument

"There has been a high unmet need for effective treatments that can slow disease progression in IPF" "...as patients with IPF currently have very limited treatment options....For the first time we have a drug that has consistently met the primary endpoint in two large Phase III trials, confirming the results of the Phase II trial.[23]"

Utbildningar med syfte att öka diagnostiken är en möjlig strategi.

Författare

Eva Wikström Jonsson, öl, docent, Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för luftvägs- och allergisjukdomar

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga kända. Eva Wikström Jonsson är medlem i Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för luftvägs- och allergisjukdomar.

Referenser

1. EMA accepts marketing authorisation application for nintedanib* in IPF. Pressrelease 2014-06-05 http://www.boehringer-ingenheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/05_june_2014_ipf.html
2. Summary of opinion Ofev 2014-11-20 EMA/CHMP/683189/2014 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003821/WC500177632.pdf
3. Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079-1087.
4. Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001;134:136-51.
5. Hilberg F, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res*. 2008;68:4774-4782.
6. Vargatef authorization details http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002569/human_med_001822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
7. Svensk Lungmedicinsk förening. Nationellt vårdprogram för idiopatisk lungfibros 2012. http://www.slmf.se/sites/default/files/VPIL_2013_web_final.pdf
8. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002;57:338-342.
9. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431-440.
10. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
11. Produktresumé Esbriet www.fass.se 2015-01-12
12. Läkemedelsfakta Esbriet www.lakemedelsverket.se access 2015-01-12
13. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2093-101.
14. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12): 1079–1087.
15. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071-82.
16. Hannah V Woodcock, Philip L Molyneaux, Toby M Maher. Reducing lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: potential of nintedanib. *Drug Design, Development and Therapy* 2013;7 503–510.
17. Mc Cormack PL, Nintedanib: First Global Approval. *Drugs* (2015) 75:129–139.
18. FDA. NDA Approval NDA 205832. 2014-10-15.
19. Wuyts WA, Antoniou KA, Borensztajn K et al. Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? *Lancet Respir Med* 2014;2: 933–42
20. TLV beslut avseende Esbriet. http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2012/bes120627-esbriet.pdf
21. Sköld M. Nytt hopp för patienter med idiopatisk lungfibros. *Läkartidningen* 2013;110(8):400-401.
22. FDA approves Ofev to treat idiopathic pulmonary fibrosis Pressrelease 2014-10-15 <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm418994.htm>

23. Nintedanib receives positive CHMP opinion in European Union for the treatment of IPF Pressrelease 2014-11-21 [http://www.boehringer-
ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/21_november_2014_ipf.html](http://www.boehringer-
ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/21_november_2014_ipf.html)
24. European Commission. Pharmaceuticals – Community Register. Hämtat 2015-01-23 från http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm