

Nintedanibas veiksmingai lėtina FVC mažėjimą gydant sergančiuosius idiopatine plaučių fibroze, kitomis progresuojančiomis fibrozuojančiomis intersticinėmis plaučių ligomis bei su sisteminė skleroze susijusia intersticine plaučių liga

NINTEDANIB HAD CONSISTENT EFFECT ON SLOWING THE RATE OF DECLINE OF FORCED VITAL CAPACITY IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AND OTHER PROGRESSIVE FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES, AND WITH SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED LUNG DISEASE

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Nintedanibas – tai priešfibrozinis vaistas, viduląstelinis tirozino kinazės receptorių inhibitorius. Nintedanibas patvirtintas idiopatinės plaučių fibrozės, kitų progresuojančių fibrozuojančių intersticinių plaučių ligų ir su sisteminė skleroze susijusios intersticinės plaučių ligos gydymui. Nintedanibas veiksmingai sulėtino gyvybinės plaučių talpos mažėjimą gydant šias plaučių ligas ir toks poveikis buvo ilgalaikis.

Reikšminiai žodžiai: nintedanibas, forsuota gyvybinė plaučių talpa, idiopatinė plaučių fibrozė.

Summary. Nintedanib is an antifibrotic drug, an intracellular tyrosine kinase receptor inhibitor. Nintedanib is approved for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, other progressive fibrosing interstitial lung diseases, and interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. Nintedanib effectively slowed the decline in vital lung capacity in the treatment of these lung diseases, and this effect was long-lasting.

Keywords: nintedanib, forced vital capacity, idiopathic pulmonary lung fibrosis.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1024>

IVADAS

Nintedanibas – tai priešfibrozinis vaistas, pirmiausia buvo patvirtintas idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) gydymui. IPF yra nežinomos priežasties lėtinė fibrozuojanti intersticinė pneumonija. Jai būdingi radiologiniai ir histologiniai įprastos intersticinės pneumonijos (IIP) požymiai. IPF paprastai serga vyresnio amžiaus asmenys. Jai būdingas stiprėjantis dusulys, plaučių funkcijos blogėjimas ir bloga išgyvenamumo prognozė. IPF diagnozuojama ir gydoma remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis. Sėkmingai pritaikius priešfibrozinis vaistus IPF gydymui, pradėti šių vaistų taikymo kitoms fibrozuojančioms intersticinėms plaučių ligoms galimybių tyrimai. Klinikiniai tyrimai parodė teigiamą priešfibrozinis vaistų poveikį gydant

kitas nei IPF intersticines plaučių ligas, pasireiškiančias progresuojančia plaučių fibroze, ir su sisteminė skleroze susijusią intersticinę plaučių ligą [1]. 2022 m. ATS, ERS, JRS ir ALAT (Amerikos torakalistų draugija, Europos respiratologų draugija, Japonijos respiratologų draugija, Lotynų Amerikos torakalistų draugija) paskelbė IPF ir progresuojančios plaučių fibrozės klinikines praktines gaires [1].

Taigi, nintedanibas šiuo metu yra patvirtintas IPF, kitų progresuojančių fibrozuojančių intersticinių plaučių ligų ir su sisteminė skleroze susijusios intersticinės plaučių ligos gydymui. Tačiau Lietuvoje nintedanibas šiuo metu kompensuojamas tik IPF gydymui.

Šiame straipsnyje pateikiami duomenys apie nintedanibo poveikį forsuotos gyvybinės plaučių talpos po-

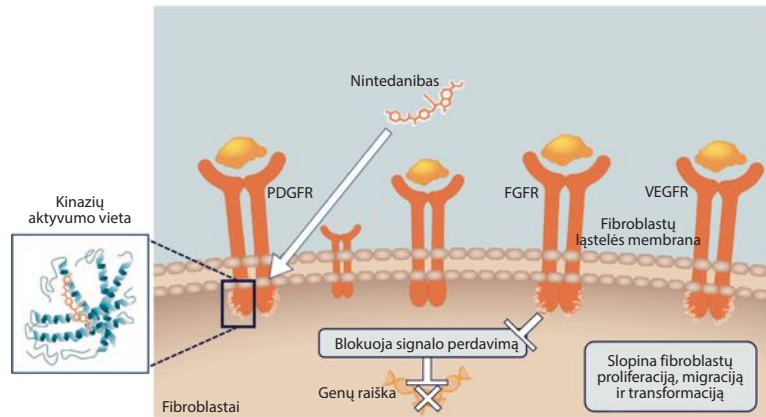
kyčiams gydant IPF, kitas progresuojančias fibrozuojančias intersticines plaučių ligas ir su sisteminė skleroze susijusią intersticinę plaučių ligą.

NINTEDANIBO VEIKIMO MECHANIZMAS

Nintedanibas blokuoja esminius plaučių fibrozės patogenezės kelius. Nintedanibas yra viduląstelinis tirozino kinazės receptorių inhibitorius, įskaitant trombocitų išskiriamo augimo veiksnio receptorius (angl. *platelet-derived growth factor receptors*, PDGFR) alfa ir beta, fibroblastų augimo veiksnio receptorius (angl. *fibroblast growth factor receptors*, FGFR), kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorius (angl. *vascular endothelial growth factor receptors*, VEGFR) ir kolonijas stimuliuojamojo veiksnio 1 receptorius (angl. *colony-stimulating factor 1 receptor*, CSF1R); jis taip pat inhibuoja ne receptorių Src šeimos (angl. *non-receptor tyrosine kinase Src family*) tirozino kinazės LCK, LYN ir FLT3 [2–5]. *In vitro* tyrimai parodė, kad nintedanibas slopina daugybę procesų, susijusių su fibrozės vystymusi, įskaitant tirozino kinazės aktyvaciją, profibrozinį mediatorių išsiskyrimą, fibroblastų proliferaciją ir migraciją ir jų transformaciją į miofibroblastus ir tarpląstelinio užpildo (angl. *extracellular matrix*, ECM) sekreciją [4–6]. Tyrimai su gyvūnų plaučių fibrozės modeliais parodė, kad nintedanibas turi antifibrozinį poveikį, neatsižvelgiant į tai, kas sukėlė fibrozę. Gyvūnų modeliuose pastebėtas priešfibrozinis poveikis apima kolageno sumažėjimą plaučiuose ir fibrozinio ploto sumažėjimą, kuris akivaizdžiai matomas plaučių audinio histologiniame tyrime [4–9]. Nintedanibas gyvūnų modeliuose taip pat pasižymėjo ir priešuždegiminiu poveikiu, įskaitant priešuždegiminių mediatorių, limfocitų ir neutrofilų sumažėjimą bronchoalveolinio lavažo skystyje ir uždegimo sumažėjimu plaučių audinyje [4, 5], taip pat ir poveikiu kraujagyslių remodeliacijai [7, 8]. Nintedanibo veikimo mechanizmas vaizduojamas 1 paveiksle. Taigi, bendrai šie duomenys rodo, kad nintedanibas slopina pagrindinius plaučių fibrozės patogenezės procesus ir suteikia priežastį jį vartoti sergantiesiems fibrozuojančia intersticine plaučių liga (IPL) [5].

NINTEDANIBAS LĒTINA FORSUOTOS GYVYBINĖS PLAUČIŲ TALPOS BLOGĖJIMĄ

Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose nintedanibas buvo skiriamas gy-



1 pav. Nintedanibo veikimo mechanizmas

FGFR – (angl. *fibroblast growth factor receptors*) fibroblastų augimo veiksnio receptoriai; PDGFR – (angl. *platelet-derived growth factor receptors*) trombocitų išskiriamo augimo veiksnio receptoriai; VEGFR – (angl. *vascular endothelial growth factor receptors*) kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptoriai.

1 lentelė. Pagrindiniai klinikinių tyrimų įtraukimo kriterijai

TOMORROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2	INBUILD	SENSCIS
Amžius ≥ 40 metų IPF diagnozė nustatyta remiantis 2011 ATS, ERS, JRS, ALAT gairėmis DSGKT IIP būdingi fibrozės požymiai FVC ≥ 50 proc. būtiną dydžio D _{LCO} 30–79 proc. būtiną dydžio	Amžius ≥ 18 metų Difuzinės, fibrozuojančios, kitos nei IPF IPL diagnozė Retikuliniai pokyčiai, trakinės bronhektazės (su arba be korio vaizdo) DSGKT Progresuojanti IPL, vertinant plaučių funkciją, simptomus ir radiologinius vaizdus Fibrozuojanti IPL DSGKT apima ≥ 10 proc. FVC ≥ 40 proc. būtiną dydžio D _{LCO} 30–80 proc. būtiną dydžio	Amžius ≥ 18 metų SS diagnozė nustatyta remiantis ACR ir EULAR 2013 m. gairėmis DSGKT su sisteminė skleroze susijusios IPL požymiai Fibrozuojanti IPL DSGKT apima ≥ 10 proc. FVC ≥ 40 proc. būtiną dydžio D _{LCO} 30–89 proc. būtiną dydžio

ACR ir EULAR – Amerikos reumatologų kolegija ir Europos lyga prieš reumatizmą; ATS, ERS, JRS, ALAT (Amerikos torakalistų draugija, Europos respiratologų draugija, Japonijos respiratologų draugija, Lotynų Amerikos torakalistų draugija); DSGKT – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija; FVC – forsota gyvybinė plaučių talpa; D_{LCO} – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui; IIP – įprasta intersticinė pneumonija; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; IPL – intersticinė plaučių liga; SS – sisteminė skleroze.

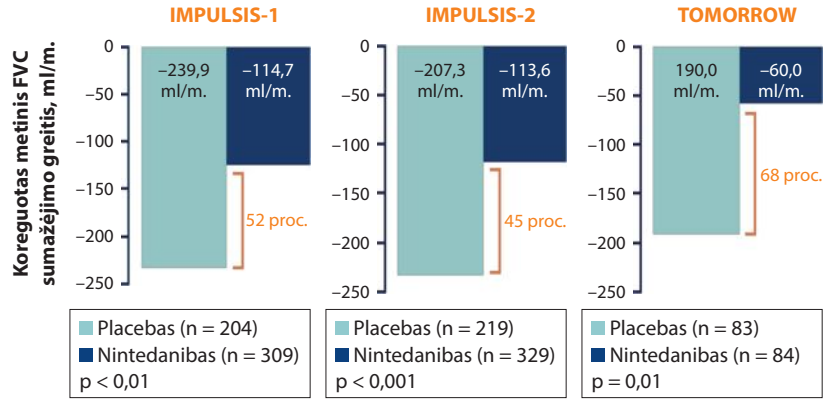
dyti IPF (TOMORROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2 tyrimai) [10, 11], kitomis progresuojančiomis fibrozuojančiomis intersticinėmis plaučių ligomis, kurios vystosi nepaisant skiriamo klinikinėje praktikoje priimto gydymo (INBUILD tyrimas) [12, 13], ir su sisteminė skleroze susijusia intersticine plaučių liga (SENSCIS tyrimas) sergančiuosius [14], rezultatai parodė, kad nintedanibas veiksmingai mažina forsotos gyvybinės plaučių talpos (FVC) mažėjimo greitį (2, 3 pav.). Pagrindiniai TOMORROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2, INBUILD, SENSCIS tyrimų įtraukimo kriterijai pateikiami 1 lentelėje.

INPULSIS, SENSCIS ir INBUILD klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys parodė, kad 52 savaites gydant nintedanibu, FVC (ml/m.) mažėjimo greitis sulėtėjo 51,0 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 39,1–63,0), lyginant su placebo (3 pav.)

Farmakoterapija

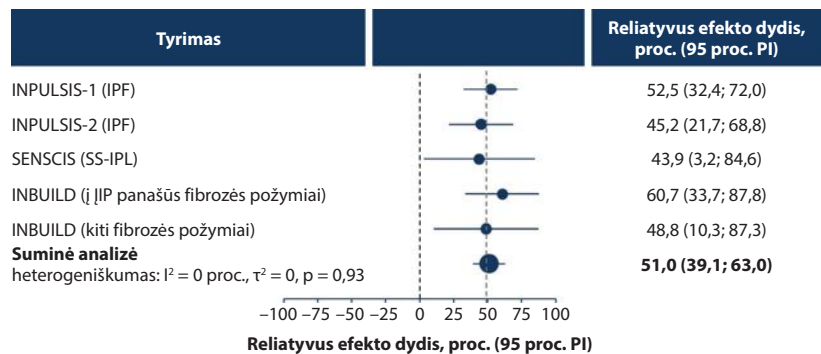
[15]. Nors INBUILD tyrimo dizainas nebuvo sukurtas vertinti atskiroms IPL, pogrūpių analizės duomenys parodė, kad FVC mažėjimo dydis ir nintedanibo poveikis FVC mažėjimo greičiui per 52 gydymo savaites buvo panašus pagrindiniuose diagnostiniuose pogrūpiuose: hipersensityvusis pneumonitas, su autoimunine liga susijusi IPL, idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija, neklasifikuojama IPL, kitos fibrozuojančios IPL [13, 16]. Vėlesni šių klinikinių tyrimų pogrūpių analizės rezultatai parodė, kad gydymas nintedanibu buvo veiksmingas nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, rasės, pradinio FVC dydžio procentais (4 pav.) [14, 17–19], naudojamų IPF diagnostinių kriterijų [20] arba sisteminės sklerozės pogrūpių (lokali odos liga arba difuzinis odos pažeidimas) [14].

Palyginamieji INPULSIS ir INSTAGE tyrimų duomenys, kuriuose dalyvavo IPF sergantieji, parodė, kad nintedanibas veiksmingai sulėtina FVC mažėjimą (ml/m.), nepriklausomai nuo pradinio plaučių dujų difuzijos sutrikimo dydžio. INSTAGE tyrimo vienas iš įtraukimo kriterijų



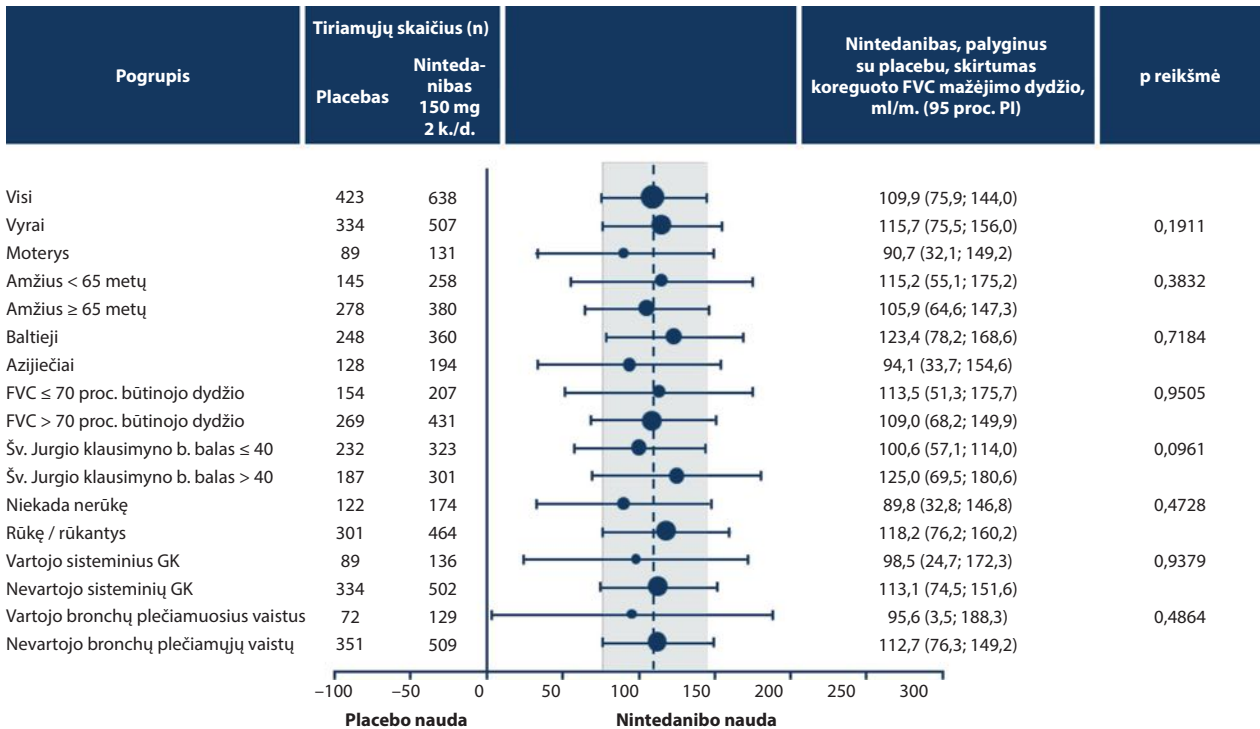
2 pav. Nintedanibas IPF sergantiesiems veiksmingai sumažina metinį FVC mažėjimą, lyginant su placebo

FVC – gyvybinė plaučių talpa.



3 pav. Nintedanibas veiksmingai sulėtina FVC mažėjimą gydant ir kitas fibrozuojančias IPL

FVC – gyvybinė plaučių talpa; IPF – idiopatinė intersticinė pneumonija; PI – pasikliautinis intervalas; SS-IPL – su sistetine skleroze susijusi intersticinė plaučių liga.



4 pav. Nintedanibo veiksmingumas lėtinant FVC mažėjimą nepriklauso nuo IPF sergančiųjų savybių

FVC – forsuta gyvybinė plaučių talpa; GK – gliukokortikoidai; PI – pasikliautinis intervalas; b. balas – bendrasis balas.

buvo dujų difuzijos sumažėjimas 35 proc. ir mažiau būtinojo dydžio. FVC pokytis po 24 savaičių gydymo nintedanibu INSTAGE tyrime buvo panašus kaip ir INPULSIS tyrime, kuriame dalyvavusių pacientų plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui (D_{LCO}) buvo sutrikęs mažiau (5 pav.) [21, 22].

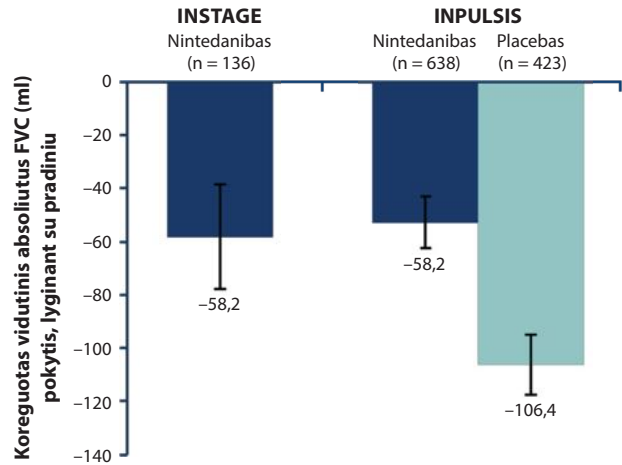
INBUILD tyrime FVC sumažėjimas (ml/m.) per 52 savaites buvo didesnis pacientams, kurių didelės skiriamosios gebos kompiuterinėje tomografijoje (DSGKT) buvo į IIP panašūs fibrozės požymiai, nei tiems, kurių DSGKT buvo kitų fibrozės požymių. Placebo grupėje FVC metinis sumažėjimas buvo $-211 \pm 20,5$, palyginti su $-154,2 \pm 21,2$ ml/m. Nors metinis FVC mažėjimo greitis buvo žymus, gydant nintedanibu jo veiksmingumas buvo vienodas, nepriklausomai nuo pokyčių DSGKT ($-82,9 \pm 20,8$, palyginti su $79,0 \pm 21,6$ ml/m., $p > 0,05$) [16, 23].

Tyrimai INPULSIS-ON ir SENSICIS-ON, kurie yra tyrimų INPULSIS ir SENSICIS atviri pratęsimai, parodė, kad nintedanibo veiksmingumas, lėtinant FVC mažėjimą, yra ilgalaikis [24, 25]. INPULSIS-ON tyrime, kuriame IPF sergantieji tęsė arba naujai pradėjo naudoti nintedanibą, FVC metinis mažėjimo dažnis buvo toks pat kaip ir INPULSIS tyrime (6 pav.) [24].

FVC IR GYVENIMO KOKYBĖ

Klinikinių nintedanibo tyrimų metu su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pokyčių vertinimui buvo panaudota įvairių klausimynų. INPULSIS ir SENSICIS tyrimų nintedanibo ir placebo grupėse su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pokyčiai per 52 savaites, vertinti naudojant Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną, buvo nedideli ir reikšmingų skirtumų tarp gydymo grupių nebuvo [11, 14]. Tačiau *post hoc* INPULSIS tyrimų duomenų analizė parodė, kad per 52 savaites pacientams, kurių FVC sumažėjo > 5 proc., bendras Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balas pablogėjo labiau nei pacientų, kurių FVC sumažėjo ≤ 5 proc. (2 lentelė) [26]. Panašūs ir SENSICIS tyrimo duomenys – pacientams, kurių FVC sumažėjo > 5 proc., bendras Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balas pablogėjo labiau nei pacientams, kurių FVC pagerėjo (7 pav.) [27]. Be to, *post hoc* INPULSIS tyrimų duomenų analizė parodė, kad nintedanibas turėjo didesnę teigiamą naudą bendram Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balui pacientams, kurių liga pradžioje buvo labiau pažengusi. Pacientų, kurių D_{LCO} buvo ≤ 40 proc. būtinojo dydžio, bendras Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balas buvo 42,5, o kurių > 40 proc. būtinojo dydžio, bendras balas

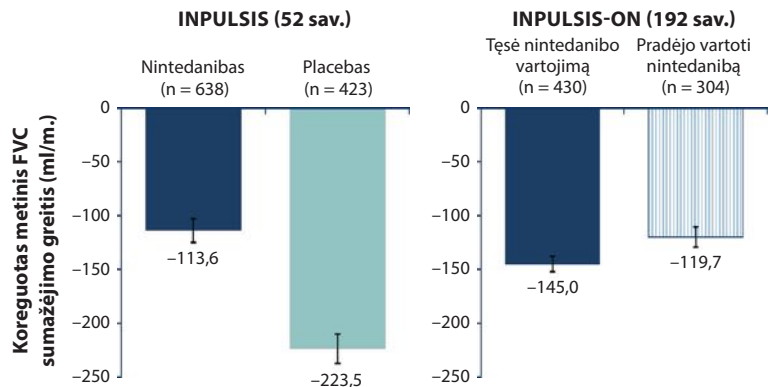
buvo 35,2 ($p < 0,0001$) [26]. Tai patvirtina hipotezę, kad FVC mažėjimo greičio lėtėjimas turi teigiamą poveikį su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, ypač vėlesnėje IPF eigoje, kai pacientams lieka mažiau fiziologinių rezervų.



5 pav. Nintedanibo poveikis FVC mažėjimui, priklausomai nuo pradinio D_{LCO}

Vienas iš įtraukimo kriterijų INSTAGE tyrime buvo $D_{LCO} \leq 35$ proc. būtinojo dydžio.

D_{LCO} – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa.



6 pav. Nintedanibo ilgalaikis veiksmingumas lėtinant FVC mažėjimą

FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa.

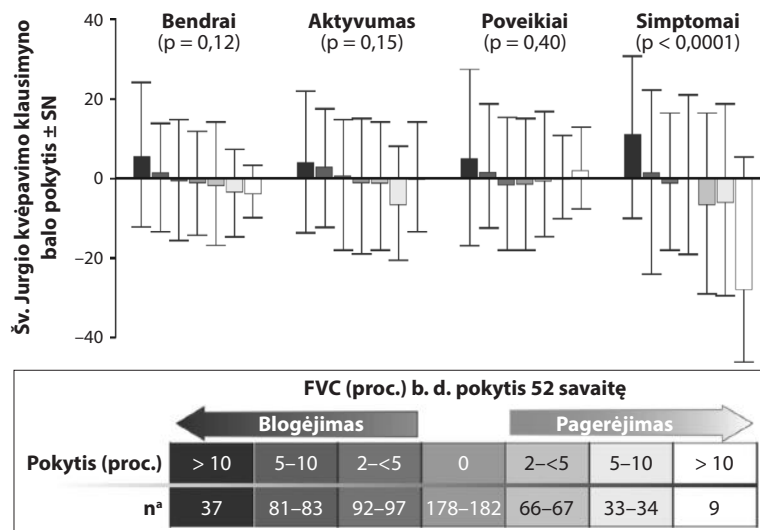
2 lentelė. Vidutinis Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balo pokytis po 52 savaičių, lyginant su pradiniu, pagal FVC sumažėjimo grupes (sumažėjo ≤ 5 proc., sumažėjo > 5 , bet ≤ 10 proc., arba > 10 proc. būtinojo dydžio)

	Vidutinis pokytis po 52 savaičių, lyginant su pradiniu		
	FVC sumažėjo ≤ 5 proc.	FVC sumažėjo > 5 , bet ≤ 10 proc.	FVC sumažėjo > 10 proc.
Šv. Jurgio klausimyno bendras balas	-0,18 (n = 477)	4,84** (n = 194)	13,10***, † (n = 152)
Šv. Jurgio klausimyno simptomų balas	-2,39 (n = 492)	7,46*** (n = 198)	9,40*** (n = 155)
Šv. Jurgio klausimyno aktyvumo balas	0,78 (n = 486)	5,75** (n = 196)	15,58***, † (n = 154)
Šv. Jurgio klausimyno poveikio balas	0,28 (n = 482)	4,02* (n = 198)	13,15***, † (n = 153)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$, palyginti su grupe, kur FVC sumažėjo ≤ 5 proc. † $p < 0,01$ ir ‡ $p < 0,0001$, palyginti su grupe, kurioje FVC sumažėjo > 5 , bet ≤ 10 proc. FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa.

APIBENDRINIMAS

Nintedanibas yra viduląstelinis tirozino kinazės receptorių inhibitorius. Nintedanibas blokuoja esminius plaučių fibrozės patogenezės kelius, o taip pat pasižymi ir priešuždegiminiu poveikiu. Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuoti klinikiniai tyrimai įrodė nintedanibo veiksmingumą mažinant FVC mažėjimo greitį, gydant IPF, kitomis progresuojančiomis fibrozuojančiomis IPL, kurios vystosi nepaisant skiriamo klinikinėje praktikoje priimto gydymo, ir su sistetine skleroze susijusia IPL sergančiuosius. Šis nintedanibo poveikis nepriklausė nuo IPL, FVC, D_{LCO} dydžio pradėjus gydyti nintedanibu, lyties, amžiaus, rasės, fibrozės požymių DSGKT. Gydant nintedanibu įvairaus spektro fibrozuojančias IPL, FVC mažėjimą lėtinantis jo poveikis buvo ilgalaikis. FVC mažėjimo greičio lėtėjimas gydant nintedanibu turi teigiamą poveikį su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei.



7 pav. Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balo pokytis po 52 savaičių gydant nintedanibu su sistetine skleroze susijusią IPL, pagal FVC proc. būtiną dydžio pokytį

FVC – forsuta gyvybinė plaučių talpa; IPL – intersticinė plaučių liga; SN – standartinis nuokrypis; b. d. – būtinasis dydis, n^a – pacientų, turėjusių tyrimo duomenis kiekvienoje pokyčio kategorijoje, skaičius buvo kintamas, todėl rodomas intervalas.

LITERATŪRA

- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205(9):18–47.
- Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008; 15;68(12):4774–82.
- Hilberg F, Tontsch-Grunt U, Baum A, Le AT, Doebele RC, Lieb S, et al. Triple angiokinase inhibitor nintedanib directly inhibits tumor cell growth and induces tumor shrinkage via blocking oncogenic receptor tyrosine kinases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018; 364(3):494–503.
- Wollin L, Maillat I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Anti-fibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 349(2):209–20.
- Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015; 45(5):1434–45.
- Hostettler KE, Zhong J, Papakonstantinou E, Karakiulakis G, Tamm M, Seidel P, et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2014; 12;15(1):157.
- Ackermann M, Kim YO, Wagner WL, Schuppan D, Valenzuela CD, Mentzer SJ, et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis.* 2017; 20(3):359–72.
- Huang J, Maier C, Zhang Y, Soare A, Dees C, Beyer C, et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(11):1941–8.
- Redente EF, Aguilar MA, Black BP, Edelman BL, Bahadur AN, Humphries SM, et al. Nintedanib reduces pulmonary fibrosis in a model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018; 1;314(6):L998–1009.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011; 22; 1079–87.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 29;2071–82.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al. Effects of nintedanib on progression of ILD in patients with fibrosing ILDs and a progressive phenotype: further analyses of the INBUILD trial. *Eur Respir J.* 2020; 56(64):4578.
- Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases - subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5):453–60.
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019; 27;380(26):2518–28.
- Bonella F, Maher TM, Cottin V, Valenzuela C, Wijsenbeek M, Voss F, et al. Consistent effect of nintedanib on reducing FVC decline across interstitial lung diseases (ILDs). *Eur Respir J.* 2020; 56(64):739.
- Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2020; 25;55(6):2000085.
- Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschoepe I, Stowasser S, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 15;193(2):178–85.
- Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2017; 72(4):340–6.
- Kolb M, Flaherty KR, Silva RS, Prasse A, Patel N.M, Vancheri C et al. Effect of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: subgroup analyses from the INBUILD trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201:A4555.
- Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(1):78–85.
- Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, Wuyts WA, Schinzel B, Stowasser S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2020; 8;20(1):3.

22. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. INSTAGE Investigators. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(18):1722–31.
23. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLE, Inoue Y, et al. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019 31; 381(18):1718–27.
24. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. M. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(1):60–8.
25. Allanore Y, Vonk MC, Distler O, Azuma A, Mayes MD, Gahlemann M, et al. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from SENSICIS-ON. *Ann Rheum Dis*. 2022:anrheumdis-2022-222564.
26. Kreuter M, Wuyts WA, Wijsenbeek M, Bajwah S, Maher TM, Stowasser S, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with IPF treated with nintedanib: analyses of patient-reported outcomes from the INPULSIS® trials. *Respir Res*. 2020; 30;21(1):36.
27. Kreuter M, Hoffmann-Vold A, Matucci-Cerinic M, Saketkoo L, Highland K, Wilson H, et al. Health-related quality of life in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: impact of lung function on patient-reported outcomes in a randomized Phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71:A1656.