

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE NINTEDANIB (VARGATEF®)

1. RESUMEN

El carcinoma no microcítico de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer. La mayoría de los pacientes se diagnostican cuando presentan enfermedad avanzada y, aunque existen tratamientos y dianas específicas en primera línea y el 70% alcanzan remisiones clínicas o estabilización de la enfermedad, todos los pacientes progresarán y necesitarán un tratamiento de segunda línea. Actualmente, los fármacos aprobados en el tratamiento de 2ª línea en pacientes con ausencia de mutaciones específicas son docetaxel, pemetrexed y erlotinib en monoterapia. En los últimos 10 años, varios estudios con nuevos agentes biológicos han intentado mejorar los modestos resultados que obtienen estos fármacos en 2ª línea y, aunque algunos consiguen modestos aumentos de la supervivencia libre de progresión, hasta el momento ninguno de ellos ha demostrado aumento significativo de la supervivencia global. Por esta razón, se necesitan tratamientos más efectivos en el tratamiento de 2ª línea del cáncer no microcítico de pulmón tras el fallo de quimioterapia basada en platino.

Nintedanib (Vargatef®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania) es un potente inhibidor oral del dominio tirosina-quinasa de varios receptores pro-angiogénicos: VEGFR1–3, fibroblast growth factor receptors (FGFR) 1–3, y platelet-derived growth factor receptors (PDGFR) α and β . Adicionalmente, inhibe las quinasas de los receptores de RET, FLT3, y la familia Src.

En estudios fase I y II, nintedanib mostró un perfil de toxicidad manejable y actividad antitumoral en pacientes con tumores sólidos, incluyendo pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón. Debido a las escasas interacciones farmacológicas con otros fármacos y a la ausencia de interacción con el CYP450, nintedanib se puede combinar con quimioterapia citotóxica como docetaxel o pemetrexed.

La combinación de nintedanib con docetaxel ha sido investigada en el ensayo LUME-Lung 1 (ensayo fase III de eficacia y seguridad de la combinación de nintedanib y docetaxel en pacientes con CNMP avanzado que habían progresado a una primera línea de quimioterapia). Aunque la combinación de docetaxel con nintedanib no produjo un aumento significativo de la supervivencia global en el conjunto de los pacientes incluidos en el estudio, sí que produjo un aumento significativo de la misma en los pacientes con adenocarcinoma (análisis estadístico por subgrupos preplanificado). El perfil de toxicidad de la combinación fue manejable.

La EMA (25 September 2014 EMA/CHMP/534352/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ha dado la opinión positiva para la autorización de la comercialización Vargatef, 100 y 150 mg, para el tratamiento del CNMP localmente avanzado, metastático o recurrente con histología de adenocarcinoma tras una primera línea de quimioterapia.

Por lo expuesto anteriormente, nintedanib, en combinación con docetaxel, supone un avance en el tratamiento del CNMP avanzado con histología de adenocarcinoma tras una primera línea de quimioterapia.

2. TÍTULO: Nintedanib (Vargatef®) en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con CNMP localmente avanzado, metastático o recurrente con histología de adenocarcinoma tras el fallo a una primera línea de quimioterapia.

3. AUTORES Y FECHA DE EVALUACIÓN: Sociedad Española de Oncología Médica. Noviembre 2014.

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

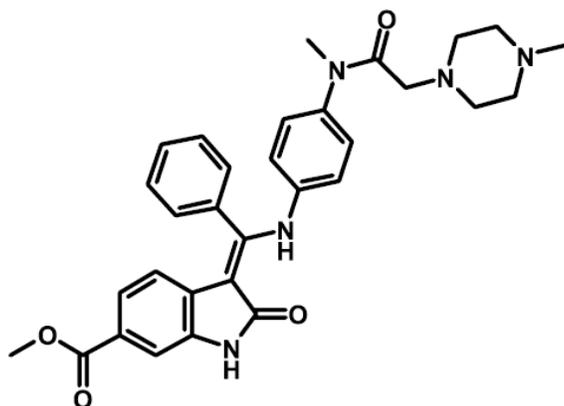
4.1.1. Nombre genérico

Nintedanib

4.1.2. Nombre comercial

Vargatef®, cápsulas blandas de 100 y 150 mg

4.1.3. Estructura química



Nintedanib es un derivado de indolinona.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Nintedanib en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con CNMP localmente avanzado, metastático o recurrente con histología de adenocarcinoma tras el fallo a una primera línea de quimioterapia.

4.1.5. Laboratorio

Boehringer Ingelheim

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Otros agentes inhibidores de protein-quinasas

Código ATC: L01XE

4.1.7. Vía de administración

Oral

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios.

Aún no disponible

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Nintedanib es un potente inhibidor oral del dominio tirosina-quinasa de varios receptores pro-angiogénicos: receptor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR 1-3), receptor de crecimiento fibroblástico (FGFR 1-3, y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α and β). Adicionalmente, inhibe las quinasas de los receptores de RET, FLT3, y la familia Src.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

La FDA (15 de octubre de 2014) y la EMA (26 de abril de 2013) aceptaron la solicitud de autorización de comercialización de nintedanib como fármaco huérfano para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

La EMA (25 September 2014 EMA/CHMP/534352/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ha dado la opinión positiva para la autorización de la comercialización Vargatef, 100 y 150 mg, para el tratamiento del CNMP localmente avanzado, metastático o recurrente con histología de adenocarcinoma tras el fallo a una primera línea de quimioterapia.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

La concentración plasmática máxima se alcanza a las 2-3 horas de la administración de dosis únicas o múltiples de nintedanib.

4.2.4.2. Distribución

El volumen de distribución de nintedanib es de 10,100 litros (250 mg una vez al día) a 25,400 litros (250 mg dos veces al día), lo que indica una amplia distribución en los tejidos a partir del plasma.

4.2.4.3. Metabolismo

La farmacocinética y el metabolismo de nintedanib ha sido estudiado en voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 100 mg, observándose la presencia de metabolitos activos. El principal metabolito fue BIBF 1202, que posteriormente sufre glucuronconjugación hepática. Debido a las escasas interacciones farmacológicas con otros fármacos y a la ausencia de interacción con el CYP450, nintedanib se puede combinar con quimioterapia citotóxica como docetaxel o pemetrexed.

4.2.4.4. Eliminación

Tras la administración de una sola dosis radiomarcada de nintedanib a personas sanas, se recuperaron en las heces el 94,7%. La vida media terminal de nintedanib es de 12.9 a 19 horas

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Docetaxel mas nintedanib versus docetaxel mas placebo en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón previamente tratados (LUME-Lung 1): un ensayo fase III randomizado, doble ciego.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: Docetaxel mas nintedanib versus docetaxel mas placebo en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón previamente tratados (LUME-Lung 1): un ensayo fase III randomizado, doble ciego
Referencia. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A et al. Lancet Oncol 2014;15:143-55

Resumen del ensayo:

Docetaxel + nintedanib vs docetaxel + placebo en pacientes con CNMP previamente tratados.

Tipo de ensayo clínico
Fase III randomizado, controlado con placebo

Nº de pacientes: 1.314

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.
Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas + nintedanib 200 mg/12 horas (días 2 al 21 de cada ciclo) vs docetaxel + placebo.

Duración del tratamiento
Hasta progresión o toxicidad inaceptable

- Objetivos:

- objetivo principal: supervivencia libre de progresión
- objetivos secundarios: supervivencia global, tasa de respuesta, seguridad y tolerabilidad.
- objetivos terciarios: calidad de vida, mejoría clínica y farmacocinética de nintedanib.

- Variables:

- variable principal: supervivencia libre de progresión
- variables secundarias: supervivencia global, tasa de respuesta, seguridad
- variables terciarias: calidad de vida, mejoría clínica y farmacocinética de nintedanib

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Inclusión:

- Edad > 18 años
- CNMP citológica o histológicamente confirmado (todas las histologías)
- Estadio IIIB/IV recurrente
- Previamente tratados con quimioterapia
- ECOG performance status 0-1
- Al menos una lesión medible según criterios RECIST 1.0

Exclusión:

- Metástasis cerebrales activas
- Tratamiento previo con docetaxel o inhibidores de VEGFR (excepto bevacizumab)
- Tumores cavitados o necróticos
- Tumores de localización central con evidencia de invasión local de grandes vasos
- Historia reciente (< 3 meses) de hemoptisis clínicamente significativa
- Eventos hemorrágicos mayores en los últimos 6 meses

- Análisis estadístico

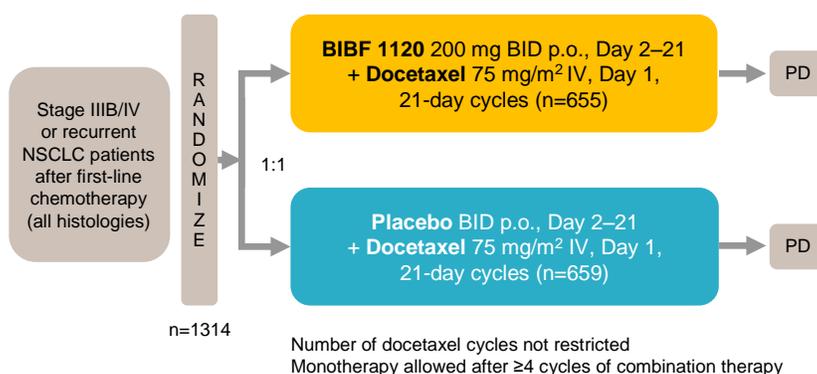
Por intención de tratamiento. Se intenta demostrar una HR de 0,78 para SLP con un poder estadístico del 90%. Análisis por subgrupos pre-planificado según la histología.

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio:

Referencia:

Variable	Fármaco/Régimen en investigación Docetaxel + nintedanib	Fármaco/Régimen control Docetaxel + placebo	p	HR
Variable principal				
Supervivencia libre de progresión	3,4 meses	2,7 meses	0,0019	0,79 (0,68-0,92)
Variables secundarias				
Supervivencia global	10,1	9,1	0,2720	0,94 (0,83-1,05)
Otras variables secundarias				
Tasa de respuesta	4,4%	3,3%	0,3067	1,34 (0,79-2,39)
Análisis por subgrupos pre-planificado				
Adenocarcinoma				
Supervivencia libre de progresión	4,0 meses	2,8 meses	0,02	0,77 IC95%= 0,62-0,96
Supervivencia global	12,6 meses	10,3 meses	0,04	0,83 IC95%= 0,70-0,99
Tasa de respuesta	4,7%	3,6%	0,48	1,32 IC95%= 0,61-2,93
Carcinoma escamoso				
Supervivencia libre de progresión	3,0 meses	2,6 meses	0,020	0,77 (0,62-0,90)
Supervivencia global	8,6 meses	8,7 meses	0,8907	1,01 (0,85-1,21)
Tasa de respuesta	4,7%	2,5%	0,1594	1,93 (0,78-5,2)

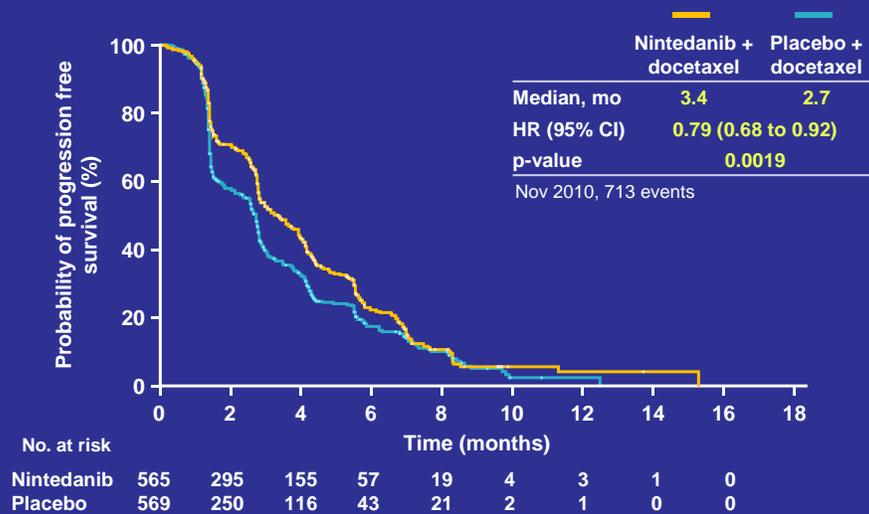
LUME-Lung 1: Basic study design



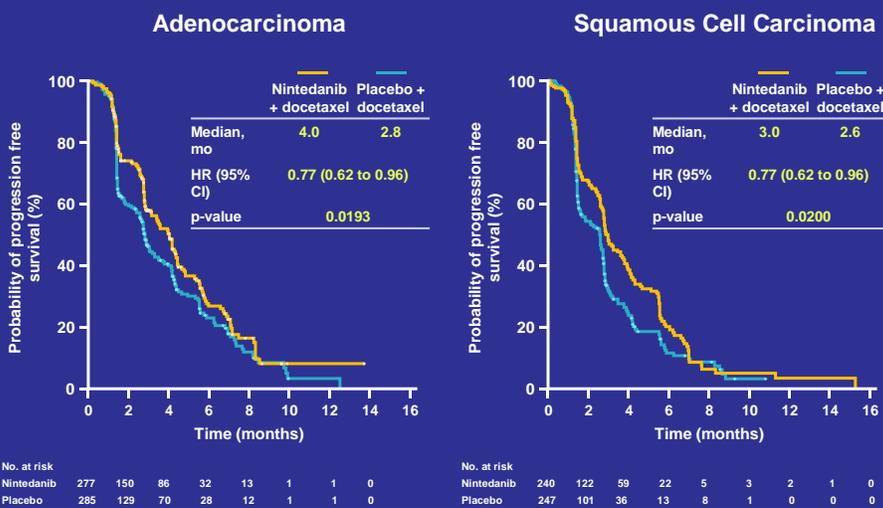
Stratification: ECOG PS (0 vs. 1)
Prior bevacizumab (yes vs. no)
Histology (squamous vs. non-squamous)
Brain metastases (yes vs. no)

Regions: Europe/Asia/South Africa
Accrual: 23 Dec 2008 to 09 Feb 2011

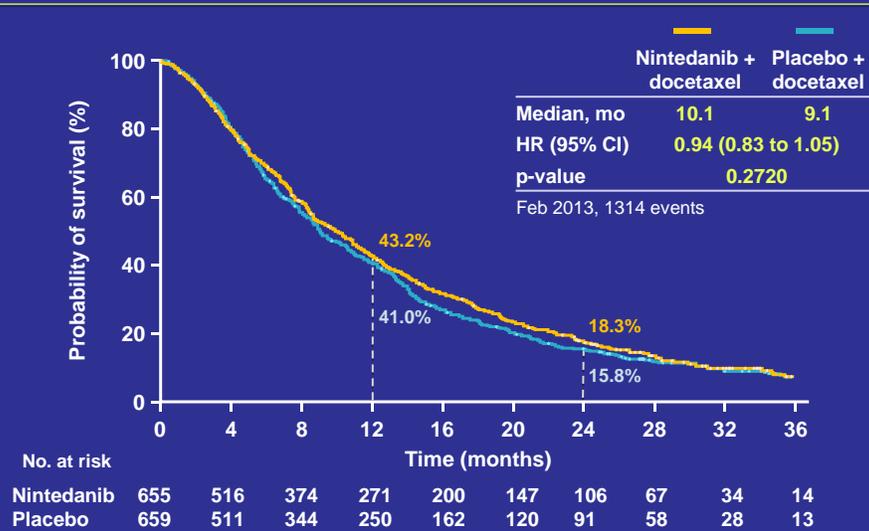
Primary Endpoint: PFS Independent Central Review in All Patients



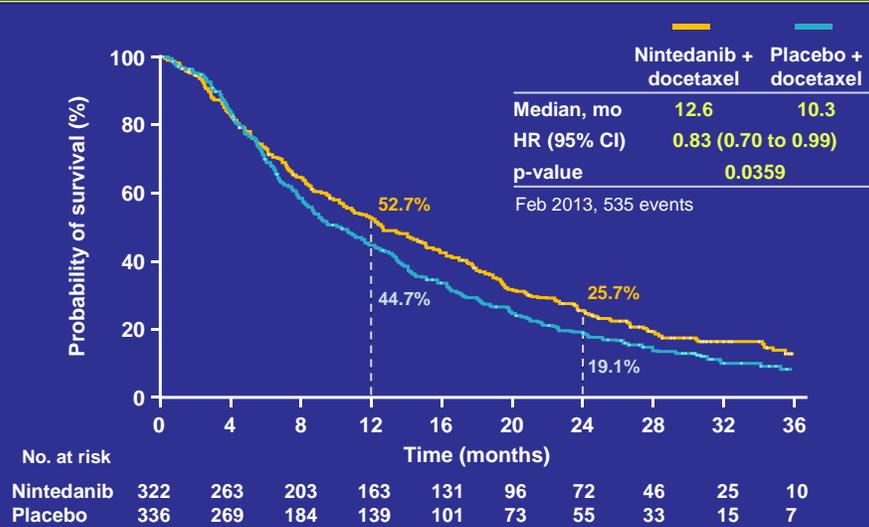
PFS Independent Central Review in Major Histologies



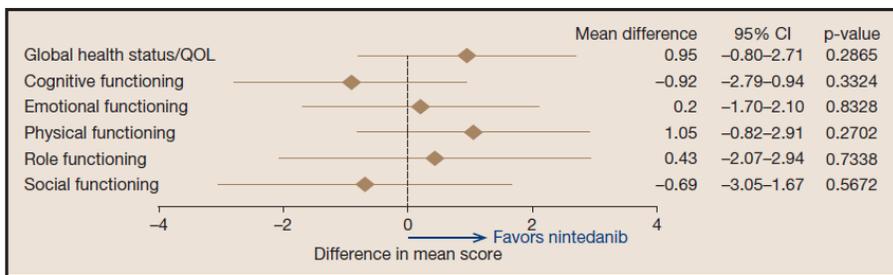
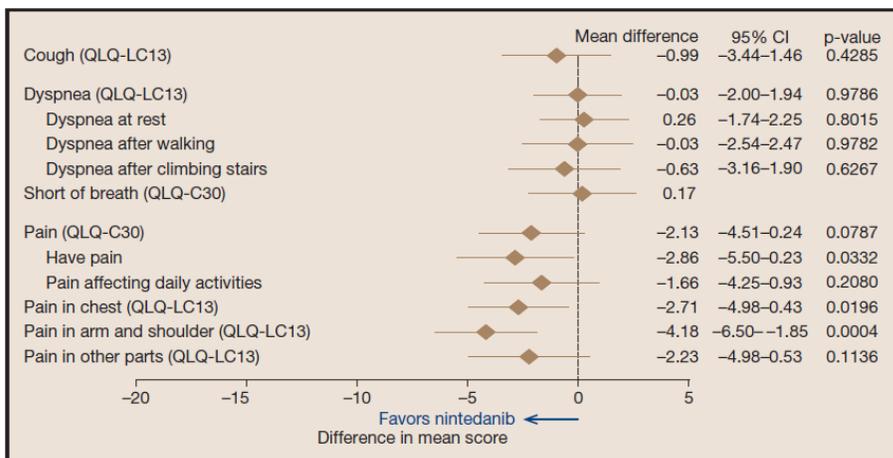
Overall Survival All Patients



Overall Survival Patients with Adenocarcinoma Histology



Calidad de vida



4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

La evidencia aportada por los estudios evaluados es consistente en sus resultados, estos resultados han sido comunicados en Congresos Internacionales y publicados en revistas de alto índice de impacto. El estudio ha sido evaluado por la Agencia europea del Medicamento. El diseño estadístico de los estudios es adecuado.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No existen

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Aun no ha sido incluida en ninguna guía de práctica clínica (NCCN, NICE, ESMO, SEOM).

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 3. Comparación con otros medicamentos similares				
Nombre	Fármaco en evaluación Docetaxel + Nintedanib	Fármaco 2 Docetaxel	Fármaco 3 Pemetrexed	Fármaco 4 Erlotinib
Presentación	Comprimidos de 100 y 150 mg	Viales de 30 y 80 mg	Viales de 100 mg	Comprimidos de 150, 100 y 25 mg
Posología	75 mg/m ² IV cada 21 días + Nintedanib 200 mg oral cada 12 horas días 2-21	75 mg/m ² IV cada 21 días	500 mg/m ² IV cada 21 días	150 mg/día vía oral
Características diferenciales	Administración IV + administración oral	Administración IV	Administración IV	Administración oral

4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

La EMA ha evaluado la eficacia y seguridad clínica de docetaxel + nintedanib y recomienda su uso para el tratamiento de para el tratamiento del CNMP localmente avanzado, metastático o recurrente con histología de adenocarcinoma tras el fallo a una primera línea de quimioterapia. La EMA, además de la recomendación para la comercialización de nintedanib, también incluye un programa de farmacovigilancia.

4.6.2. Categorización

Pacientes con diagnóstico de CNMP localmente avanzado, metastático o recurrente con histología de adenocarcinoma tras el fallo a una primera línea de quimioterapia.

4.6.3. Innovación

Nintedanib es el primer fármaco que, en combinación con quimioterapia (docetaxel), aumenta la supervivencia global en pacientes con CNMP avanzado tras progresión a una primera línea de quimioterapia.

Nintedanib además se administra vía oral y es un inhibidor de todos los receptores inclinados en la vía de la angiogénesis (VEGFR, FGFR y PDGFR).

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Hasta el momento no se ha descrito ningún biomarcador que permita identificar a pacientes en los que el tratamiento con nintedanib puede ser especialmente eficaz o seguro.

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico

Nintedanib es el primer fármaco que, en combinación con quimioterapia (docetaxel), aumenta de forma significativa la supervivencia global en pacientes con CNMP avanzado tras progresión a una primera línea de quimioterapia, aunque sólo en aquéllos con histología de adenocarcinoma. Nintedanib no incrementó la toxicidad hematológica de docetaxel, aunque sí produjo una mayor tasa de diarrea e incremento de los valores de AST y ALT, estas toxicidades fueron manejables y en pocos casos requirieron ajuste de dosis.

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Aún no se conoce el coste de nintedanib al no estar comercializado. Nintedanib es el primer fármaco que, en combinación con quimioterapia (docetaxel), aumenta de forma significativa la supervivencia global en pacientes con CNMP avanzado tras progresión a una primera línea de quimioterapia, aunque sólo en aquéllos con histología de adenocarcinoma. Actualmente existe un programa abierto de uso compasivo de nintedanib en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado o metastásico después de una quimioterapia de primera línea, promovido por Boehringer.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Los efectos más comunes de la combinación de docetaxel con nintedanib fueron neutropenia (incluyendo neutropenia febril), pérdida de apetito, alteraciones electrolíticas, neuropatía periférica, hemorragia, diarrea, náuseas, vómitos aumento de AST, ALT, fosfatasa alcalina, mucositis y rash.

Nintedanib no aumentó la toxicidad hematológica de docetaxel, aunque produjo mayor tasa de diarrea (42.3% vs 21.8%), aumento de ALT (28.5% vs 8.4%), náuseas (24.2% vs 18.0%), aumento de AST (22.5% vs 6.6%), pérdida de apetito

(22.2% vs 15.6%) y vómitos (16.9% vs 9.3%). La mayoría de los efectos secundarios fueron manejables con tratamiento de soporte o reducción de dosis.

A pesar de este aumento de la toxicidad, nintedanib no produjo ningún deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Tabla 4. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio:				
Referencia:				
Toxicidad	Docetaxel + Nintedanib (%) (Todos los grados)	Docetaxel + Nintedanib (%) (Grado ≥ 3)	Docetaxel + placebo (%) (Todos los grados)	Docetaxel + placebo (%) (Grado ≥ 3)
HEMATOLÓGICA				
-Anemia	5,4	1.1	7,5	1.6
- Neutropenia	40,9	36.3	40,5	34.8
- Neutropenia febril	7,4	7.0	4,9	4.7
- Trombopenia				
NO HEMATOLÓGICA				
- Diarrea	42,3	6.7	21,8	2.6
- Aumento de ALT	28,5	7.8	8,4	0.9
- Nauseas	24,2	0.8	18,0	0.9
- Aumento de AST	22,5	3.4	6,6	0.5
- Pérdida de apetito	22,2	1.4	15,6	1.3
- Vómitos	16,9	0.8	9,3	0.5

4.7.3. Poblaciones especiales

En un subgrupo de pacientes, se concluyó que aquellos pacientes con adenocarcinoma avanzado, cuya enfermedad progresó en los 9 meses siguientes al inicio del tratamiento de primera línea, consiguieron el mayor aumento de la mediana de la supervivencia global de 3 meses (10,9 meses con nintedanib más docetaxel frente a 7,9 meses con placebo más docetaxel).

Aún no se disponen de datos de reducciones de dosis según alteración de la función hepática y/o renal.

4. CONCLUSIONES

Considerando toda la evidencia disponible se puede concluir que los pacientes candidatos a tratamiento con docetaxel + nintedanib son aquellos con CNMP localmente avanzado, metastático o recurrente con histología de adenocarcinoma tras el fallo a una primera línea de tratamiento.

5. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de nintedanib en combinación con docetaxel en el tratamiento del CNMP localmente avanzado, metastático o recurrente con histología de adenocarcinoma tras el fallo a una primera línea de quimioterapia.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Stopfer P, Rathgen K, Bischoff D et al. Pharmacokinetics and metabolism of BIBF 1120 after oral dosing to healthy male volunteers. *Xenobiotica* 2011;41:297-311.
2. Mross K, Stefanic M, Gmehling D, et al. Phase I study of the angiogenesis inhibitor BIBF 1120 in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Res* 2010; 16: 311–9.
3. Okamoto I, Kaneda H, Satoh T, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and biomarker study of BIBF 1120, an oral triple tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Mol Cancer Ther* 2010;9:2825-2833.
4. Reck M, Kaiser R, Eschbach C, et al. A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 1374–81.
5. Bousquet G, Alexandre J, Le Tourneau C, et al. Phase I study of BIBF 1120 with docetaxel and prednisone in metastatic chemo-naïve hormone-refractory prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105: 1640–45.
6. Okamoto I, Miyazaki M, Takeda M et al. The tolerability of nintedanib (BIBF 1120) in combination with docetaxel: a Phase 1 study in Japanese patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014 Nov 4. [Epub ahead of print]
7. Ellis PM, Kaiser R, Zhao Y, Stopfer P, Gyorff y S, Hanna N. Phase I open-label study of continuous treatment with BIBF 1120, a triple angiokinase inhibitor, and pemetrexed in pretreated non-small cell lung cancer patients. *Clinical Cancer Res* 2010;16: 2881–89.
8. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143-55
9. Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, et al. LUME-Lung 2: a multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus

pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer after failure of first-line chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2013; abstr 8034.

10. Hanna NH, Kaiser R, Joo-Hang K, et al. Retrospective evaluation of the futility analysis in LUME-Lung 2, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial of nintedanib (BIBF 1120) in combination with pemetrexed in NSCLC patients progressing after one prior first-line chemotherapy. Eur J Cancer 2013;49: 3418 (abstr).
11. Novello S, Kaiser R, Mellempgaard A et al. Analysis of Patient-Reported Outcomes from the LUME-Lung 1 Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study in Second-Line Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. The World Conference on Lung Cancer, Sydney, Australia, October 27-30, 2013 (abstract 2812)
12. CHMP summary of positive opinion for Vargatef. EMA/CHMP/534352/2014

7. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno

8. ALEGACIONES

9. ANEXOS