

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (EPI-ES)

IPT, 08/2022. V1

Fecha de publicación: 01 de febrero de 2022<sup>†</sup>

La esclerosis sistémica (ES), o esclerodermia, es una enfermedad rara autoinmune del tejido conjuntivo que afecta predominantemente a mujeres (relación 4:1 frente a los hombres) y que se caracteriza por el desarrollo de esclerosis y fibrosis que sigue un curso variable e impredecible [1,2]. El primer síntoma en aparecer suele ser el fenómeno de Raynaud, seguido de alteraciones orgánicas (esclerosis cutánea, úlceras digitales, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad renal, enfermedad gastrointestinal). En un estudio con una cohorte de 7655 pacientes con ES temprana, las primeras manifestaciones orgánicas en aparecer fueron la esclerosis cutánea, la afectación gastrointestinal y la pulmonar y fueron evidentes en la mayoría de los pacientes un año después del inicio del fenómeno de Raynaud [3].

La prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a ES (EPI-ES) varía desde el 20% al 65% de los pacientes con esclerodermia, dependiendo de los criterios utilizados para definir la EPI [4]. En Europa, la prevalencia estimada para ES está entre 0,7 y 3,4 casos por 10.000 habitantes, y para la EPI-ES entre 0,17 y 0,42 casos por 10.000 habitantes [4]. La progresión de la enfermedad ocurre predominantemente en los primeros años después del diagnóstico pero no se estabiliza en ningún momento. Actualmente, la fibrosis pulmonar es la principal causa de muerte en pacientes con ES, y la mediana de supervivencia de la EPI-ES desde el diagnóstico es de 5 a 8 años.

La guía de tratamiento de la “European League against Rheumatism” (EULAR) recomienda que se considere la ciclofosfamida para el tratamiento de la EPI-ES, en particular para pacientes con EPI progresiva. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con EPI-ES, la ciclofosfamida mostró un beneficio significativo pero modesto en el porcentaje de capacidad vital forzada (CVF). El cambio medio respecto al valor basal en la CVF en la semana 48 fue -1% en el grupo de ciclofosfamida y del -2,6% en el grupo de placebo [5]. En una reciente revisión Cochrane que incluía 4 estudios con 495 pacientes, la ciclofosfamida se asoció a una mejoría en la CVF en comparación con placebo (diferencia: 2,83%; IC95%: 0,8% a 4,9%; P = 0,006), pero sin diferencias significativas en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) cuando se comparó con placebo o con micofenolato [6]. Asimismo, el uso de ciclofosfamida a largo plazo se ve limitado por la mielosupresión y el mayor riesgo de cáncer. Otros inmunosupresores, como el micofenolato, también se usan de forma empírica para el tratamiento de la EPI-ES. El metotrexato se utiliza para el tratamiento de la ES cutánea difusa temprana. La guía de la EULAR recomienda que se considere el trasplante de células madre

hematopoyéticas en pacientes con ES rápidamente progresiva con riesgo de insuficiencia de órganos. Finalmente, el trasplante de pulmón debe considerarse en pacientes con EPI-ES e inicio de insuficiencia respiratoria. No obstante, la gravedad de las comorbilidades gastrointestinales puede complicar la evolución del trasplante. La supervivencia post-trasplante es variable, entre el 59–93% al primer año, y entre el 46–79% a los 3 años [7].

Las asociaciones de pacientes (en España la Asociación Española de Esclerodermia, AEE) desempeñan una importante labor en cuanto a información, orientación y ayuda, complementaria a la facilitada por los profesionales sanitarios.

## NINTEDANIB (OFEV®)

Nintedanib se autorizó en abril de 2020 para el tratamiento de EPI-ES en adultos [8,9]. Esta nueva indicación se une a la ya autorizada, desde enero de 2015, para el tratamiento de adultos con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) [8,10].

El nintedanib fue designado medicamento huérfano para el tratamiento de la FPI en abril de 2013 y para el tratamiento de la esclerosis sistémica en agosto de 2016 [11].

El tratamiento con nintedanib debe ser iniciado por especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades en las que está indicado. Se presenta en cápsulas blandas de 100 mg y 150 mg. Debido a que contiene lecitina de soja como excipiente, su uso está contraindicado en pacientes alérgicos al cacahuete o a la soja.

La posología recomendada es de 150 mg dos veces al día, aunque el manejo de ciertos efectos adversos puede requerir una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día y/o una interrupción temporal del tratamiento [8].

## Farmacología

Nintedanib es una pequeña molécula inhibidora de la tirosina cinasa, incluidos los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  y  $\beta$ , los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1-3 [8]. Se une de forma competitiva al sitio de unión del ATP bloqueando la señalización intracelular necesaria para la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos, ralentizando el proceso fibrótico en las enfermedades pulmonares intersticiales.

## Eficacia

La eficacia clínica de nintedanib se ha estudiado en pacientes con EPI-ES en un único ensayo clínico fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (SENSCIS) [12,13]. Un total de 580 pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir nintedanib 150 mg dos veces al día o placebo durante al menos 52 semanas. Los pacientes se estratificaron por la presencia de anticuerpos antitopoisomerasa I (ATI).

Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de EPI-ES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología y la EULAR [1], con una fecha de inicio del primer síntoma no Raynaud dentro de los 7 años previos al cribado. La EPI se diagnosticó mediante tomografía computarizada de alta resolución (TAC), en los 12 meses antes del reclutamiento, y debía mostrar fibrosis en al menos el 10% de los pulmones, confirmada, de manera centralizada, mediante un radiólogo experto. Los pacientes debían tener una CVF de al menos el 40% del valor esperado, y una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) (corregida por niveles de hemoglobina) de entre el 30% y el 89%. Los pacientes que estaban recibiendo prednisona a una dosis estable de hasta 10 mg/día durante

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 4 de febrero de 2021.

al menos 8 semanas antes de la aleatorización y/o micofenolato o metotrexato (no se permite la politerapia con ambos) a una dosis estable durante al menos 6 meses antes de la aleatorización pudieron participar en el ensayo. Se permitieron tratamientos adicionales en el caso de que el paciente empeorase de la ES durante el ensayo. Se excluyeron a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clínicamente significativa (definida como aquella con evidencia clínica o ecocardiográfica de fallo cardíaco derecho, cateterización de cavidades cardíacas derechas con un índice cardíaco de  $\leq 2$  litros/min/m<sup>2</sup>, o HAP en tratamiento con epoprostenol o treprostínolo por vía parenteral).

La variable principal de eficacia fue la tasa anual de disminución de la CVF durante 52 semanas. El análisis se basó en todas las medidas disponibles durante 52 semanas de tratamiento, incluyendo los pacientes que lo discontinuaron. [12,13].

Las variables secundarias fueron la variación absoluta en la escala cutánea modificada de Rodnan (mRSS) y en la puntuación total del Cuestionario respiratorio de Saint George (SGRQ), desde el valor al inicio del tratamiento hasta la semana 52 [7,12]. La mRSS se usó para evaluar el grosor cutáneo del paciente mediante palpación de 17 áreas; el rango de puntuación es de 0 a 3 en cada área (puntuación máxima: 51). Una puntuación más alta indica mayor fibrosis. El SGRQ se usó para evaluar la calidad de vida. El rango de puntuación va desde el 0 a 100. Una puntuación más alta indica una peor calidad de vida.

Dentro de otras variables secundarias, se estudió también el "Health Assessment Questionnaire" de discapacidad (HAQ-DI: las puntuaciones van desde 0 a 3; una puntuación más alta indica mayor discapacidad) y el cuestionario de evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT: las puntuaciones van desde 27,7 a 75,9; una puntuación más alta indica una mayor disnea). Se planificaron análisis de subgrupos de acuerdo a las siguientes características basales: ATI status, sexo, edad, raza, región geográfica, uso concomitante de micofenolato, subtipo ES (cutánea difusa o limitada).

Las características basales de los pacientes estaban bien balanceadas entre tratamientos (Tabla 1). El 51,9% de los pacientes tenía esclerosis sistémica cutánea (ESc) difusa (nintedanib 53,1 vs. placebo 50,7%) y el 48,1% tenía ESc limitada. El tiempo medio desde la primera aparición de un síntoma no Raynaud fue de 3,49±1,7 años. El 48,4% de los pacientes estaba en terapia estable con micofenolato al inicio del estudio y el 7% con metotrexato [9,12].

La tasa anual de disminución de la CVF durante 52 semanas fue 41 mL menor en los pacientes que recibieron nintedanib en comparación con los pacientes que recibieron placebo, alcanzando significación estadística (Tabla 2).

La figura 1 muestra la variación en la CVF. Las diferencias entre nintedanib y placebo empezaron a observarse a la semana 12 y fueron aumentando progresivamente hasta la semana 52.

El efecto de nintedanib en la tasa anual de disminución de CVF fue similar en los análisis de sensibilidad especificados previamente y no se detectó heterogeneidad estadísticamente significativa en los subgrupos pre-especificados. No obstante, los análisis de sensibilidad de la variable principal basados en la imputación múltiple de datos perdidos mostraron valores no estadísticamente significativos en la variable principal de eficacia [8,9,12]. Asimismo, en términos absolutos el efecto tendió a ser más modesto en pacientes en tratamiento concomitante con micofenolato (n=278) vs. no micofenolato (n=297) (26 mL vs. 55 mL; p=0,4521) y en ESc cutánea limitada (n=276) vs. difusa (n=299) (25 mL vs. 57 mL; p=0,4204), aunque de manera no significativa estadísticamente [8,9,12].

**Tabla 1. Características basales de los pacientes en el estudio SENSICS [8,9,12].**

| Característica  | Nintedanib (N = 288) | Placebo (N = 288) |
|---|----------------------|-------------------|
| Mujer, n (%)  | 221 (76,7)           | 212 (73,6)        |
| Edad, años, media ± DE                                    | 54,6 ± 11,8          | 53,4 ± 12,6       |
| ES cutánea difusa, n (%)                                  | 153 (53,1)           | 146 (50,7)        |
| ES cutánea limitada, n (%)                                | 135 (46,9)           | 142 (49,3)        |
| Años desde inicio de síntomas no Raynaud, mediana (rango) | 3,4 (0,3-7,1)        | 3,5 (0,4-7,2)     |
| Grado de fibrosis pulmonar en la TC de alta resolución, % | 36,8 ± 21,8          | 35,2 ± 20,7       |
| CVF, mL, media ± DE                                       | 2459 ± 736           | 2541 ± 816        |
| CVF, % del valor predicho, media ± DE                     | 72,4 ± 16,8          | 72,7 ± 16,6       |
| DLCO — % del valor predicho, media ± DE                   | 52,9 ± 15,1          | 53,2 ± 15,1       |
| Anticuerpos ATI positivos, n (%)                          | 173 (60,1)           | 177 (61,5)        |
| Escala cutánea de Rodnan modificada, media ± DE           | 11,3 ± 9,2           | 10,9 ± 8,8        |
| ES cutánea difusa, media ± DE                             | 17,0 ± 8,7           | 16,3 ± 8,9        |
| Pacientes con ES cutánea limitada, media ± DE             | 4,9 ± 4,2            | 5,4 ± 4,1         |
| Puntuación total en el SGRQ, media ± DE                   | 40,7 ± 20,2          | 39,4 ± 20,9       |
| Puntuación en el HAQ-DI, media ± DE                       | 0,65 ± 0,70          | 0,55 ± 0,58       |
| Puntuación en el cuestionario de disnea FACIT, media ± DE | 47,01 ± 9,64         | 45,67 ± 9,90      |
| Pacientes con micofenolato, n (%)                         | 139 (48,3)           | 140 (48,6)        |
| Pacientes con metotrexato, n (%)                          | 23 (8,0)             | 15 (5,2)          |

ATI = antitopoisomerasa; CVF = capacidad vital forzada; DLCO = capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono; FACIT = evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas; HAQ-DI = cuestionario de discapacidad; HAQ = Health Assessment Questionnaire; SGRQ = cuestionario respiratorio St. George; TC = tomografía computarizada

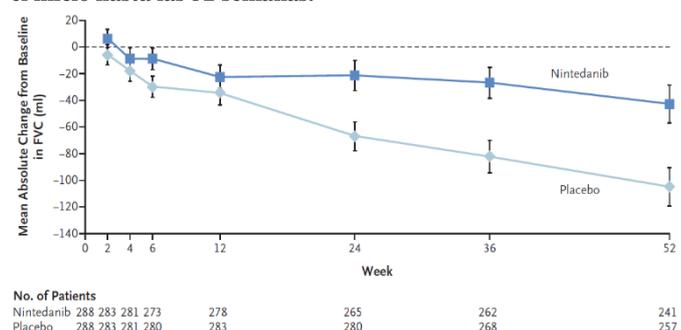
**Tabla 2. Tasa anual de disminución de CVF (mL) durante 52 semanas.**

|  | Nintedanib 150 mg bid | Placebo      |
|--|-----------------------|--------------|
| Nº de pacientes  | 287                   | 288          |
| Tasa anual (52 semanas) de disminución de la CVF en mL, media (EE) | -52,4 ± 13,8          | -93,3 ± 13,5 |
| Diferencia vs. placebo <sup>1</sup> (IC95%), mL                    | 41,0 (2,9, 79,0)      |              |
| p-valor  | 0,0350                |              |

CVF = capacidad vital forzada; EE = error estándar

<sup>1</sup>Basado en una regresión de coeficiente aleatorio con efectos categóricos fijos del tratamiento, presencia anticuerpos ATI, género, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [mL], edad, altura e incluyendo interacciones por tiempo de tratamiento y por momento de inicio del tratamiento.

**Figura 1. Cambio medio (error estándar) de la CVF (mL) desde el inicio hasta las 52 semanas.**



El análisis de las variables secundarias clave no mostró diferencias significativas entre nintedanib y placebo (Tabla 3).

**Tabla 3. Variables secundarias clave en el estudio SENCIS.**

| VARIABLE   | Nintedanib<br>150 mg bid<br>(n=287) | Placebo<br>n=288    | Diferencia<br>absoluta<br>(IC95%) | Valor<br>de p |
|--|-------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------|
| Cambio absoluto en la puntuación en la escala cutánea modificada de Rodnan (mRSS), desde el valor basal a la semana 52, media $\pm$ EE | -2,17<br>$\pm$ 0,27                 | -1,96<br>$\pm$ 0,26 | -0,21<br>(-0,94 a<br>0,53)        | 0,5785        |
| Cambio absoluto en la puntuación en el cuestionario SGRQ, desde el valor basal a la semana 52, media $\pm$ EE                          | 0,81 $\pm$ 0,88                     | -0,88<br>$\pm$ 0,87 | 1,69 (-<br>0,73 a 4,12)           | 0,1711        |

EE = error estándar;

La tasa de disminución de la CVF (% del valor predicho) durante 52 semanas fue de -1,4% para nintedanib vs -2,6% para placebo, con una diferencia del 1,15% a favor de nintedanib (IC95%: 0,09% a 2,21%) [9,12].

Menos pacientes en el grupo de nintedanib presentaron una disminución absoluta de la CVF > 5% (20,6% en el grupo de nintedanib vs. 28,5% en el grupo de placebo; OR = 0,65; IC95%: 0,44 a 0,96, p = 0,0287). No obstante, el porcentaje de pacientes con una disminución relativa de la CVF > 10% a la semana 52 fue similar en ambos grupos (nintedanib: 16,7% vs. placebo 18,1%; OR = 0,91; IC95%: 0,59 a 1,41; p = 0,6842) [9,12].

La diferencia en el cambio absoluto en la puntuación HAQ-DI a la semana 52 entre el grupo nintedanib y en el grupo placebo fue 0,032 (IC95%: -0,035 a 0,099). La diferencia en el cambio absoluto desde el nivel basal a la semana 52 en la puntuación de disnea FACIT entre los grupos de tratamiento fue de 0,64 (IC95%: -0,51 a 1,79).

Un análisis exploratorio de los datos hasta las 100 semanas (duración máxima del tratamiento en SENCIS) sugiere que el efecto del tratamiento de nintedanib sobre la ralentización de la progresión de la EPI-ES persistió más allá de las 52 semanas.

### Seguridad

La información sobre la seguridad del nintedanib en EPI-ES se basa en los datos procedentes del estudio SENCIS [12,13].

El porcentaje de pacientes con eventos adversos fue del 98,3% en el grupo de nintedanib y del 95,8% en el grupo placebo. Se observó la misma tendencia en el porcentaje de pacientes con eventos adversos graves (24% vs. 21,5%) y eventos adversos severos (18,1% vs. 12,5%) definidos como aquellos incapacitantes o que causaran imposibilidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. El porcentaje de pacientes que tuvieron un evento adverso que condujo a la interrupción del tratamiento fue mayor en el grupo de nintedanib que en el grupo de placebo (16% vs. 9%). El evento adverso más común fue la diarrea, que se notificó en el 76% de los pacientes tratados con nintedanib y en el 32% de los pacientes en el grupo de placebo.

Entre los pacientes tratados con nintedanib que presentaron diarrea, el 49,5% fue intensidad leve y el 45% moderado [9,12]. La pérdida de peso se notificó como evento adverso en 34 pacientes (11,8%) del grupo de nintedanib y 12 pacientes (4,2%) del grupo de placebo [12].

La elevación de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) por encima del límite superior de la normalidad ( $\times$  LSN) se notificaron en el 13,2% en el grupo de nintedanib y en el 3,1% de los pacientes en el grupo placebo. Las elevaciones de ALT y/o AST > 3  $\times$  LSN se notificaron en el 4,9% de los pacientes en el grupo de nintedanib y en el 0,7% de los del grupo de placebo. Ningún paciente cumplió con los criterios de la ley de Hy (niveles de ALT y/o AST > 3  $\times$  LSN, y a la vez bilirrubina > 2 veces el LSN sin causa aparente).

Durante todo el período de estudio (tratamiento y seguimiento), 10 pacientes (3,5%) en el grupo de nintedanib y 9 pacientes (3,1%) en el grupo de placebo murieron por cualquier causa (HR: 1,16; IC 95%: 0,47 a 2,84). Durante el periodo de tratamiento, 6 pacientes murieron en el grupo de nintedanib (2 por cáncer, 2 por neumonía, 1 por ictus y 1 por muerte súbita) y 5 en el grupo placebo (3 por muerte súbita y 2 por progresión de la EPI-ES). Durante el periodo de seguimiento, 4 pacientes murieron en el grupo de nintedanib (1 por cáncer, 2 por causas respiratorias y 1 por causa indeterminada) y 4 en el grupo placebo (1 por cáncer, 1 por progresión de la EPI-ES, 1 por sepsis y 1 por muerte súbita) [12].

### DISCUSIÓN

Nintedanib ha demostrado ralentizar la tasa de disminución de la CVF durante 52 semanas en comparación con placebo en pacientes con EPI-ES en el estudio SENCIS, un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego [9,12].

La tasa de disminución de la CVF se considera en neumología un factor predictivo de mortalidad en EPI-ES [14]. No obstante, la diferencia absoluta en la tasa anual de disminución de CVF observada (41 mL a favor del grupo nintedanib) fue bastante modesta y menor de la prevista en el cálculo del tamaño muestral. Los investigadores atribuyen estos resultados a que, aproximadamente, la mitad de los pacientes recibían micofenolato al inicio del estudio y tenían esclerosis sistémica cutánea limitada, lo cual hizo que la disminución de la CVF en el grupo placebo fuese menor de la esperada [12]. Los investigadores observan que el efecto en la disminución de la CVF en el grupo placebo, así como la magnitud del efecto de nintedanib, difería según el uso de micofenolato, lo que sugiere un beneficio potencial del micofenolato en la función pulmonar aunque sin significación estadística. Por ello es probable que los análisis de subgrupos por uso de micofenolato y por tipo de esclerosis cutánea muestren un efecto más modesto en los pacientes en tratamiento concomitante con micofenolato (26 ml) y en ES cutánea limitada (25 ml).

Otra de las debilidades del estudio es que la menor tasa de disminución de la CVF en el grupo de nintedanib no se acompañó de un aumento en la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario SGRQ), la discapacidad (HDQ-DI) o los síntomas de disnea (cuestionario FACIT). Con respecto a calidad de vida, la ausencia de impacto positivo del nintedanib en comparación con placebo podría ser explicado por una parte por la mayor tasa de efectos adversos, y por otra parte por la falta de especificidad de los cuestionarios utilizados en el estudio SENCIS. Dado que no existe ningún cuestionario específico para EPI-ES, se utilizaron cuestionarios originalmente desarrollados para EPOC (SGRQ, HAQ-DI o FACIT), con lo cual no tendrían suficiente sensibilidad para demostrar diferencias entre tratamientos en EPI-ES. Tampoco se observó ningún efecto del tratamiento (no hubo menor deterioro que con placebo) con respecto a la fibrosis cutánea, la cual se evaluó con el uso de la escala de Rodnan modificada.

La incertidumbre respecto a la relevancia clínica del efecto durante la evaluación, fue motivo de consulta a un grupo de expertos, que concluyó que el efecto en la ralentización del deterioro de la CVF era clínicamente relevante, y que se podía considerar avalado por el

efecto observado en la otra indicación autorizada de nintedanib para pacientes con FPI [9]. Un estudio llevado a cabo en pacientes con FPI y publicado en 2011 sugirió que disminuciones anuales en la CVF de 2-6% (superiores al 2%) eran clínicamente relevantes para los pacientes [14]. En el ensayo SENSISCIS, el deterioro anual de la CVF fue del -1,4% con nintedanib y del -2,6% con placebo [9,12], con una diferencia entre tratamientos del 1,15% a favor de nintedanib. Dicha diferencia entre grupos estaría por debajo del 2% de diferencia considerada clínicamente relevante [15]. No obstante, si consideramos el cambio intragrupo versus el valor basal, el deterioro en la CVF con nintedanib estaría por debajo de ese 2% (-1,4%) mientras que el deterioro en el grupo placebo estaría por encima de ese 2% (-2,6%). Asimismo, el menor porcentaje de pacientes con una disminución absoluta de la CVF > 5% observado en el grupo de nintedanib en comparación con placebo (20,6% vs. 28,5%; OR = 0,65; IC95%: 0,44 a 0,96) también sugiere que el efecto de nintedanib en la ralentización del empeoramiento de la CVF en el estudio SENSISCIS podría ser relevante [9,12].

La mayor tasa de abandono en el grupo de nintedanib debido a la baja tolerancia gastrointestinal resultó en una mayor proporción de datos censurados en el grupo de nintedanib que en el grupo de placebo. Esto explica la variabilidad en el efecto y en la significación estadística en los diversos análisis de sensibilidad realizados. Los análisis basados en la imputación múltiple de datos perdidos mostraron un efecto menor (diferencia entre tratamientos en el descenso de CVF entre 30 y 34 mL) con valores estadísticamente no significativos (p entre 0,06 a 0,10) en comparación con el análisis principal (diferencia de 41 mL; p= 0,035) en el que se asumió que los datos perdidos eran debidos al azar [9]. Asimismo, hubo mucha variabilidad interindividual en las medidas de la variable principal y las secundarias. Dicha variabilidad se vio atenuada por la utilización del error estándar en lugar de la desviación estándar, dado que el análisis estadístico utilizado no permitió calcular la desviación estándar (Tablas 2 y 3) [9,12]. Teniendo en cuenta que la desviación estándar equivale al error estándar multiplicado por la raíz cuadrada de la n (288 pacientes en cada grupo), caso de haberse podido utilizar la desviación estándar, ésta equivaldría a aproximadamente 17 veces el error estándar incluido en las tablas 2 y 3 y en la publicación del estudio [12].

Por otra parte, en el estudio SENSISCIS se excluyó a pacientes con hipertensión pulmonar (HAP) significativa (índice cardiaco  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup>, fallo cardiaco derecho o terapia con epoprostenol/treprostínilo). Así pues, no se recomienda utilizar el nintedanib en pacientes con HAP severa, y los pacientes con HAP leve-moderada deben ser estrechamente monitorizados [8,9].

El perfil de seguridad y eventos adversos de nintedanib en el ensayo SENSISCIS fue similar a los perfiles observados en los ensayos INPULSIS en la indicación de FPI, siendo también las reacciones adversas gastrointestinales más frecuentes en el grupo de nintedanib. También se observaron de manera frecuente elevaciones de transaminasas hepáticas, aunque sin manifestaciones de toxicidad hepática definidas por la ley de Hy [9,12]. Se debe monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento [8], más aun considerando que los pacientes con EPI-ES pueden estar recibiendo otras medicaciones concomitantes para su esclerodermia que también tienen potencial hepatotóxico, tales como bosentan o metotrexato.

En resumen, los resultados del ensayo SENSISCIS mostraron que nintedanib tiene un efecto beneficioso modesto al ralentizar la tasa de disminución de la CVF en pacientes con EPI asociada con esclerosis sistémica durante un período de 1 año, el cual se consideró clínicamente relevante [9]. No se observó ningún otro beneficio clínico en mejora de síntomas de disnea o calidad de vida. Nintedanib se asoció a una mayor frecuencia de reacciones adversas

principalmente gastrointestinales, así como mayor tasa de abandonos por efectos adversos.

Existen datos muy limitados del efecto de nintedanib sobre la mortalidad, calidad de vida, tamaño del efecto y sus cambios a lo largo del tiempo, patrones de progresión de la enfermedad y efecto de otras terapias concomitantes y/o previas en la supervivencia, eficacia y seguridad en subgrupos específicos, tales como aquellos con HAP. Está en curso la extensión abierta no controlada del estudio SENSISCIS (ClinicalTrials.gov, NCT03313180), la cual proporcionará datos a largo plazo sobre la terapia con nintedanib en pacientes con EPI-ES. Asimismo, durante el procedimiento de evaluación de la nueva indicación, el laboratorio titular se comprometió a generar una mayor evidencia sobre la eficacia y seguridad a largo plazo [9]. La propuesta de estudio fue presentada en septiembre de 2020.

## CONCLUSIÓN

Nintedanib fue autorizado en abril de 2020 para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (EPI-ES) en adultos. La aprobación de esta indicación se basó en el ensayo clínico SENSISCIS, un ensayo clínico aleatorizado doble-ciego que evaluó la tasa de disminución de la CVF en 580 pacientes con EPI asociada con esclerosis sistémica a lo largo de un período de 1 año [8,9,12].

El efecto frente a placebo fue de 41 mL menos de reducción en la CVF en términos absolutos, lo que se corresponde con una disminución con respecto a los valores iniciales de CVF del -1,4% en el grupo nintedanib frente a -2,6% en el grupo placebo (diferencia de 1,15%). La magnitud de este resultado, que fue inferior al esperado en el cálculo de tamaño muestral, generó incertidumbre sobre su relevancia clínica, y motivo la consulta a un grupo de expertos que consideró este modesto beneficio como clínicamente relevante en el contexto de una enfermedad que tiene una supervivencia de solo 5 a 8 años tras el diagnóstico y para la cual no existe ninguna medicación que modifique el curso de la misma [8]. El efecto fue aun más modesto (entre 30 y 34 ml) cuando se utilizó una imputación múltiple de datos perdidos, en la cual se asume entre otras variables que los datos perdidos no son debidos al azar, y que pueden estar relacionados con una menor tolerabilidad del tratamiento experimental en comparación con placebo, en lugar de asumir como se hizo en el análisis principal que los datos faltantes eran debidos al azar. Asimismo, aunque no hubo heterogeneidad estadística entre los diversos subgrupos analizados, el tratamiento concomitante con micofenolato y la ES cutánea limitada parece que atenuaron el efecto aunque sin ser estadísticamente significativo [9].

En el ensayo SENSISCIS no se observó ningún otro beneficio clínico en mejora de síntomas de disnea o calidad de vida que apoyen los resultados obtenidos en la variable principal. Tampoco se observó ninguna tendencia positiva en mortalidad con nintedanib, aunque la duración del estudio de 1 año fue insuficiente para alcanzar ninguna conclusión al respecto [9].

El perfil de seguridad de nintedanib en pacientes con EPI-ES fue consistente con el descrito en la indicación previamente autorizada en pacientes con FPI, asociándose a una mayor tasa de reacciones adversas principalmente gastrointestinales, que obligaron a suspender el tratamiento en el 16% de los pacientes. En el estudio SENSISCIS se excluyó a pacientes con hipertensión pulmonar (HAP) significativa (índice cardiaco  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup>, o fallo cardiaco derecho o terapia con epoprostenol/treprostínilo parenteral). Se ha incluido en la ficha técnica una advertencia indicando que no se recomienda utilizar el nintedanib en pacientes con HAP severa, y que los pacientes con HAP leve-moderada deben ser estrechamente monitorizados [8,9]. Asimismo, se debe monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento [8], más aun considerando que los pacientes con EPI-ES pueden estar

recibiendo otras medicaciones concomitantes para su esclerodermia que también tienen potencial hepatotóxico, tales como bosentan o metotrexato.

En resumen, nintedanib es una alternativa terapéutica autorizada en el tratamiento de la EPI-ES en adultos que presenta beneficios bastante modestos en la tasa anual de deterioro de la función pulmonar evaluada mediante una variable intermedia espirométrica como la CVF, sin haber mostrado ningún otro beneficio clínico con respecto a un menor empeoramiento en síntomas de disnea o calidad de vida en comparación con placebo, mientras que la limitada duración del estudio pivotal (1 año) fue insuficiente para demostrar algún tipo de tendencia positiva respecto a la mortalidad. No hay autorizados en la actualidad otros medicamentos en la misma indicación y no existe ninguna comparación directa ni indirecta publicada de nintedanib con otros antifibróticos ni con inmunosupresores que se utilizan fuera de ficha técnica en estos pacientes (ej.: micofenolato, ciclofosfamida o metotrexato).

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de OFEV®(nintedanib) en adultos para tratar la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)*

## REFERENCIAS

1. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1747-55.
2. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1327-39.
3. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1355-60.
4. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol.* 2019; 11: 257-73.
5. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2655-66.
6. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1: CD010908.
7. Bernstein EJ, Peterson ER, Sell JL, D'Ovidio F, Arcasoy SM, Bathon JM, et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 1314-22.
8. Ficha técnica autorizada. Ofev® (nintedanib). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114979002/FT\\_114979002.htm](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114979002/FT_114979002.htm) [Fecha de consulta: 20 de noviembre de 2020].
9. Informe de Evaluación Público Europeo (EPAR) de Ofev en el tratamiento de la esclerosis sistémica asociada a enfermedad intersticial pulmonar. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0026-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [Fecha de consulta: 20 de noviembre de 2020]
10. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Ofev.pdf> [Acceso: 28 de abril de 2020]
11. Public summary of opinion on orphan designation: Nintedanib for the treatment of systemic sclerosis. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161724> [Acceso: 06 mayo 2020]
12. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2518-28.
13. Distler O, Brown KK, Distler JHW, Assassi S, Maher TM, Cottin V, et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35 (Suppl 106): 75-81.
14. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 1670-8.
15. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 1382-9.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y Farmacoeconomía.**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.