

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) en el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo

IPT, 08/2022. V1

Fecha de publicación 01 de febrero de 2022[†]

El término “enfermedad pulmonar intersticial” (EPI) engloba a un conjunto de aproximadamente 200 enfermedades pulmonares diferentes, de las cuales la más estudiada es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (1,2). La FPI y también otras como la EPI asociada a esclerodermia (EPI-ES) (3,4) tienen un fenotipo clínico fibrosante progresivo que se caracteriza por un aumento de la fibrosis en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), disminución de la función pulmonar, empeoramiento de síntomas y calidad de vida, y muerte prematura a pesar del tratamiento actual (5-7). La supervivencia de estos pacientes está en torno a los 5 a 8 años tras el diagnóstico y no existe ninguna medicación que modifique el curso de la misma (5-7).

Otras EPI asociadas a un fenotipo clínico fibrosante progresivo incluyen la neumonitis crónica por hipersensibilidad (NCH) (8), la neumonía intersticial no específica idiopática (NINEI) (9), la neumonía intersticial idiopática inclasificable (NIII) (10), la sarcoidosis (11), la EPI asociada a artritis reumatoide (EPI-AR) (12), la EPI asociada a enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EPI-MCTD) o la fibroelastosis pleuroparenquimatosa (FEPP) (5-7).

De acuerdo a las similitudes clínicas y fisiopatológicas entre estas enfermedades, se ha postulado que tales trastornos con un fenotipo progresivo tienen un mecanismo fisiopatológico común independiente de la causa, y podrían tener una respuesta similar al tratamiento antifibrótico (6).

Un diagnóstico preciso del tipo de EPI es crucial para el manejo individualizado del paciente, por ejemplo, para evitar la exposición al antígeno causante de las neumonitis por hipersensibilidad, y para tratar las manifestaciones no respiratorias de EPI asociadas a enfermedades autoinmunes. No obstante, en la práctica, existen dificultades considerables para separar la enfermedad idiopática de la no idiopática, así como para diferenciar la neumonía intersticial idiopática (NII) de otras EPI, incluso tras revisión por un equipo multidisciplinar (13).

Con la excepción de la FPI, para la cual están autorizados el nintedanib y la pirfenidona, y la EPI-ES, para la cual está autorizado sólo el nintedanib, no existen opciones terapéuticas específicamente indicadas para tratar otras EPIs fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo. Los corticosteroides, con o sin otros agentes inmunosupresores (ej.: azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, tacrolimus, rituximab), a menudo se usan fuera de indicación en estos pacientes, pero en la mayoría de casos su eficacia es pobre y su uso se ve limitado por su toxicidad (ej.: mielosupresión,

riesgo de cáncer o infecciones), por lo cual son necesarias nuevas terapias encaminadas a disminuir la progresión a fibrosis en estos pacientes (5-7). Como proceso crónico e invalidante, se asocia a una gran afectación emocional, en cuyo abordaje es importante la labor de las asociaciones de pacientes, complementaria a la labor informativa que el profesional puede ofrecer.

NINTEDANIB (OFEV®)

Nintedanib ha recibido una opinión positiva en mayo de 2020 para el tratamiento en adultos de otras enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo. Esta nueva indicación se une a la ya autorizada desde enero de 2015 en el tratamiento de adultos con FPI y desde abril de 2020 para el tratamiento de la EPI-ES en adultos (14,15).

El tratamiento con nintedanib debe ser iniciado por especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades en las que está indicado (FPI, EPI-ES y ahora también otras EPI con fenotipo progresivo). Se presenta en cápsulas blandas conteniendo 100 mg y 150 mg. 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 (ver ficha técnica autorizada) (14). Debido a que contiene lecitina de soja como excipiente, su uso está contraindicado en pacientes alérgicos al cacahuete o a la soja.

Farmacología

Nintedanib es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina cinasa, incluidos los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) α y β , los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1-3 (14). 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, lo que constituye el mecanismo esencial de ralentización del proceso fibrótico en las EPI.

Eficacia

La eficacia clínica de nintedanib se ha estudiado en pacientes con otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo en un ensayo de fase III multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de 52 semanas de duración (INBUILD; código 1199.247) (14-18).

Los pacientes con diagnóstico clínico de una EPI fibrosante crónica se seleccionaron si tenían fibrosis relevante (extensión superior al 10% en la TCAR) y presentaban signos clínicos de progresión, definidos como disminución de la capacidad vital forzada (CVF) $\geq 10\%$, disminución de CVF entre $\geq 5\%$ y $< 10\%$ con empeoramiento de los síntomas o de la imagen radiológica, o empeoramiento de los síntomas y de la imagen radiológica en los 24 meses anteriores al reclutamiento. Los pacientes debían tener una CVF $\geq 45\%$ del valor previsto y una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) entre el 30%-80% del valor previsto. Se requería que los pacientes hubieran progresado a pesar del tratamiento habitual para la EPI. Se excluyeron a los pacientes con FPI o tratamiento previo con pirfenidona o nintedanib. Tampoco se permitía el uso de azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, rituximab, ciclofosfamida y dosis de corticoides orales > 20 mg/día, aunque se podrían administrar al cabo de 6 meses en caso de deterioro clínico (14-17).

La población fue estratificada en función del patrón fibrótico observado en la TCAR, tipo neumonía intersticial usual (NIU) u otro

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020.

patrón fibrótico, lo que dio lugar a dos poblaciones coprimarias, todos los pacientes (población global) y pacientes con un patrón fibrótico tipo NIU.

La variable primaria de eficacia fue la tasa anual de disminución de la CVF (en ml). Para calcular el tamaño muestral de 600 pacientes, se asumió que las diferencias entre nintedanib y placebo en disminución anual de la CVF estarían en el rango de 75 a 100 ml para pacientes con patrón de NIU (dos tercios del total de pacientes a incluir) y de 60 a 75 ml para otros patrones fibróticos (un tercio de la población de estudio) (15).

Las variables secundarias principales fueron el cambio absoluto desde el inicio en la puntuación total de cuestionario "King's Brief Interstitial Lung Disease" (K-BILD) en la semana 52, así como el tiempo hasta la primera exacerbación aguda de EPI o muerte durante 52 semanas, y el tiempo hasta la muerte durante 52 semanas. El cuestionario K-BILD es un cuestionario de calidad de vida para pacientes con EPIs (17). Consta de 15 ítems en tres dominios: gravedad de la disnea, afectación psicológica y síntomas de la enfermedad. Las puntuaciones totales van de 0 a 100, del peor al mejor estado de salud posible. Aunque no se ha establecido una diferencia mínima clínicamente significativa, se considera que podría estar entre 4 y 8 puntos (17).

Un total de 663 pacientes (62,1% presentaban un patrón fibrótico tipo NIU) fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir nintedanib 150 mg BID o placebo durante al menos 52 semanas. Para el manejo de los efectos adversos, el diseño del estudio permitía la reducción de dosis a 100 mg BID.

Las características basales se detallan en la Tabla 1 y estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento en ambas poblaciones coprimarias. Los pacientes tenían una edad media (desviación estándar [SD, Min-Max]) de 65,8 (9,8, 27-87) años y un porcentaje medio de CVF previsto del 69% (15,6, 42-137). Los diagnósticos clínicos subyacentes de EPI en los grupos representados en el ensayo fueron neumonitis por hipersensibilidad (26,1%), EPI autoinmunes (25,6%), NINEI (18,9%), NIII (17,2%) y otras EPI (12,2%).

Tabla 1. Características basales de la población del estudio.

	Nintedanib (N = 332)	Placebo (N = 331)
Varón - no. (%)	179 (53,9)	177 (53,5)
Edad - años	65,2 ± 9,7	66,3 ± 9,8
Fumador o ex-fumador- no. (%)	169 (50,9)	169 (51,1)
Patrón fibrótico NIU en TCAR - no. (%)	206 (62,0)	206 (62,2)
Criterios de progresión de la enfermedad en los 24 meses previos — no. (%)		
Descenso relativo en la CVF ≥10% del valor predicho	160 (48,2)	172 (52,0)
Descenso relativo en la CVF de entre 5% a <10% del valor predicho + Empeoramiento de síntomas respiratorios o aumento de la extensión de la fibrosis en la TCAR	110 (33,1)	97 (29,3)
Empeoramiento de síntomas respiratorios y aumento de la extensión de la fibrosis en la TCAR	62 (18,7)	61 (18,4)
Capacidad vital forzada (CVF)		
Media — ml	2340 ± 740	2321 ± 728
Porcentaje del valor predicho	68,7 ± 16,0	69,3 ± 15,2
Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)†		
Media — mmol/min/kPa	3,5 ± 1,2	3,7 ± 1,3
Porcentaje del valor predicho	44,4 ± 11,9	47,9 ± 15,0
Puntuación total en el cuestionario K-BILD‡	52,5 ± 11,0	52,3 ± 9,8

CVF = capacidad vital forzada; DE = desviación estándar; K-BILD = cuestionario "King's Brief Interstitial Lung Disease"; kPa = kilo Pascales; NIU = neumonía intersticial usual; TCAR = tomografía computarizada de alta resolución.

* Valores más-menos corresponden a media ± DE.

† Los valores para la DLCO se corrigieron por niveles de hemoglobina

‡ La puntuación del cuestionario K-BILD van de 0 a 100 (salud perfecta).

La tasa anual de disminución de la CVF (en ml) a las 52 semanas fue 107 ml menor en pacientes en el grupo de nintedanib que en el grupo placebo (IC95% = 65,4 ml a 148,5 ml) (Tabla 2), que corresponde a un efecto relativo del 57% menos de empeoramiento (Tabla 2). Se observaron resultados similares en la población coprimaria de pacientes con TCAR con patrón fibrótico tipo NIU. El efecto del tratamiento fue consistente en la población complementaria de pacientes con otros patrones fibróticos TCAR (Tabla 2) (valor de interacción p = 0,2268) (15).

Tabla 2. Resultados de la variable primaria (tasa anual de disminución de FVC en ml durante 52 semanas) y secundarias.

Variable	Nintedanib (N = 332)	Placebo (N = 331)	Diferencia (IC95%)
Variable principal			
Tasa de descenso de la CVF a la semana 52 - ml/año†			
Población total	-80,8 ± 15,1	-187,8 ± 14,8	107,0 (65,4 a 148,5)‡
Pacientes con un patrón fibrótico tipo NIU	-82,9 ± 20,8	-211,1 ± 20,5	128,2 (70,8 a 185,6)‡
Pacientes con otros patrones fibróticos	-79,0 ± 21,6	-154,2 ± 21,2	75,3 (15,5 a 135,0)§
VARIABLES SECUNDARIAS PRINCIPALES			
Cambio desde el valor basal a las 52 semanas en la puntuación total del cuestionario K-BILD¶			
Población total	0,55 ± 0,60	-0,79 ± 0,59	1,34 (-0,31 a 2,98)§
Pacientes con un patrón fibrótico tipo NIU	0,75 ± 0,80	-0,78 ± 0,79	1,53 (-0,68 a 3,74)§
Exacerbación aguda de la EPI o muerte a la semana 52 - n/total (%)			
Población total	26/332 (7,8)	32/331 (9,7)	0,80 (0,48 a 1,34)§¶
Pacientes con un patrón fibrótico tipo NIU	17/206 (8,3)	25/206 (12,1)	0,67 (0,36 a 1,24)§¶
Muerte a las 52 semanas - n/total (%)			
Población total	16/332 (4,8)	17/331 (5,1)	0,94 (0,47 a 1,86)§¶
Pacientes con patrón fibrótico tipo NIU	11/206 (5,3)	16/206 (7,8)	0,68 (0,32 a 1,47)§¶

CVF = capacidad vital forzada; K-BILD = cuestionario "King's Brief Interstitial Lung Disease"; NIU = neumonía intersticial usual; TCAR = tomografía computarizada de alta resolución.

* Los cambios desde el valor basal son valores medios ajustados ± DE basados en los modelos estadísticos utilizados. Las dos poblaciones primarias para el análisis fueron la población total y los pacientes con patrón fibrótico tipo NIU.

† Para la variable principal, los pacientes con patrón fibrótico tipo NIU fueron 206 en cada grupo de tratamiento, mientras que para otros patrones fibróticos fueron 126 en el grupo de nintedanib y 125 en el grupo placebo.

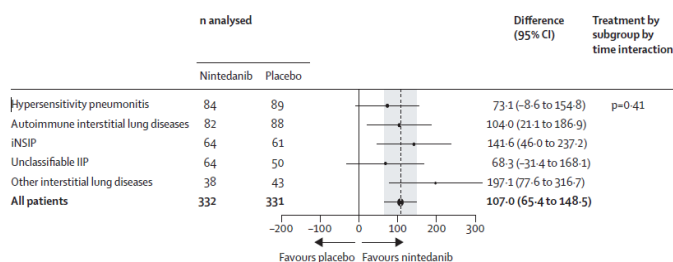
‡ P < 0,001.

§ Los márgenes de los intervalos de confianza no se ajustaron para comparaciones múltiples, por lo que los intervalos no deben utilizarse para inferir un efecto del tratamiento que sea significativo.

¶ Para el análisis de las puntuaciones en el cuestionario K-BILD se incluyeron 332 pacientes evaluables con nintedanib y 330 pacientes evaluables con placebo en la población total y 206 pacientes tratados con nintedanib y 205 pacientes con placebo para el subgrupo con un patrón fibrótico tipo NIU.
 † La diferencia se evaluó utilizando el hazard ratio (cociente de riesgos).

El efecto en la variable principal fue homogéneo en 5 subgrupos diferentes de acuerdo al tipo de EPI (Figura 1) (18).

Figura 1: Tasa anual de descenso en la capacidad vital forzada (CVF) (ml/año) en 5 subgrupo de EPI (población total)



iNSIP = neumonía intersticial no específica idiopática; IIP = neumonía intersticial idiopática inclasificable. Otras EPIs = sarcoidosis, neumonitis crónica por hipersensibilidad

Se realizó de manera adicional un análisis de respondedores para la variable principal (porcentaje de cambio anual en la CVF). Se consideró respondedor a todo aquel paciente con una disminución relativa en el valor de FVC predicho a las 52 semanas del $\leq 5\%$ o $\leq 10\%$ con respecto al valor basal. El porcentaje de respondedores fue mayor en el grupo de nintedanib en comparación con el placebo tanto usando el umbral del 5% (placebo 104/331 (31,4%) vs. nintedanib 158/332 (47,6%); OR: 2,01; IC95% = 1,46 a 2,76; $p < 0,0001$) como usando el umbral del 10% (placebo 169/331 (51,1%) vs. nintedanib 197/332 (59,3%); OR = 1,42; IC95% = 1,04 a 1,94; $p = 0,0268$) (14,15).

No se observaron diferencias en la variable secundaria principal de calidad de vida (cuestionario K-BILD) y tiempo a exacerbación aguda de la EPI o muerte a las 52 semanas (Tabla 2). No obstante, en el análisis de datos de todo el ensayo, se observó una reducción en la proporción de pacientes con al menos un acontecimiento de primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte, que fue del 13,9% en el grupo tratado con nintedanib y del 19,6% en el grupo tratado con placebo (HR 0,67 IC95 %: 0,46, 0,98, $p = 0,0387$). El riesgo de muerte fue similar en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo tratado con placebo (HR: 0,78 IC95 %: 0,50, 1,21, $p = 0,2594$) (14).

Por el contrario, favoreció a nintedanib un análisis de tiempo a progresión, definido como un descenso $\geq 10\%$ de la CVF o muerte (nintedanib 25,6% vs. placebo 37,5%; HR = 0,65 (IC95% = 0,49 a 0,85) (15).

Con respecto a otros cuestionarios de calidad de vida utilizados, los cambios de la puntuación en el módulo de síntomas del cuestionario “Living with Pulmonary Fibrosis” (L-PF) indicaron que nintedanib previno el empeoramiento de síntomas de disnea y tos comparado con placebo (15). También se notificó una mejora en la calidad de vida en la escala “Fibrosis Impact on Quality of Life Scale” PF-IQOLS (15).

Seguridad

La información de seguridad en la nueva indicación se basa en los 663 pacientes tratados (332 con nintedanib y 331 con placebo) en el estudio INBUILD (14-18). De ellos, 252 pacientes (75,9%) en el grupo de nintedanib y 282 (85,2%) en el grupo placebo completaron

las 52 semanas de tratamiento. La media \pm DE de tiempo de exposición fue de $10,3 \pm 3,8$ meses en el grupo de nintedanib y $11,2 \pm 2,6$ meses en el grupo placebo.

En la población general durante el período de 52 semanas, los porcentajes de pacientes con acontecimientos adversos (AA) y los AA graves fueron similares en el grupo nintedanib y el grupo placebo (Tabla 3). Una diferencia mayor entre los grupos de tratamiento y de aparición más frecuente en los pacientes tratados con nintedanib tuvo lugar en el caso de diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, aumento de enzimas hepáticas, disminución del peso y el apetito, y función hepática anormal.

El evento adverso más frecuente fue diarrea, que se notificó en 222 pacientes (66,9%) en el grupo de nintedanib y en 79 pacientes (23,9%) en el grupo placebo. Se notificó diarrea grado 3 (ingreso hospitalario) en 23 pacientes con nintedanib y 5 pacientes con placebo, mientras que ninguno de los casos amenazó la vida o causó la muerte del paciente (grado 4 o 5, respectivamente). En la mayoría de pacientes el primer episodio tuvo lugar el primer mes de tratamiento.

Los eventos adversos hepáticos fueron más comunes en pacientes tratados con nintedanib que en aquellos tratados con placebo (Tabla 3), que consistieron en elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) entre 3 y 5 veces el límite superior de la normalidad, valores que en la mayoría de pacientes se normalizaban al retirar o reducir dosis. Existe un mayor riesgo de aparición en mujeres, asiáticos y en pacientes con bajo peso (<65 Kg). La incidencia encontrada fue mayor que en los estudios INPULSIS y SENSICIS. Un paciente en cada grupo de tratamiento tuvo elevaciones concurrentes en las enzimas hepáticas y bilirrubina, que revirtieron tras interrumpir el tratamiento (15,17).

Las RA graves más comunes fueron insuficiencia respiratoria aguda, neumonía y diarrea en el brazo activo, y EPI, insuficiencia respiratoria y disnea en el brazo control.

Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de nintedanib que en el grupo placebo presentaron AA con discontinuación del tratamiento (19,6% vs. 10,3%) o con reducción permanente de la dosis (33,1% vs. 4,2%). Los AA fatales fueron numéricamente menores en el grupo nintedanib que en el grupo placebo (11 frente a 17) (Tabla 3). La causa respiratoria fue responsable de la muerte en 6 pacientes tratados con nintedanib y en 13 de los que recibieron placebo.

Tabla 3. Acontecimientos adversos (AA) en el estudio INBUILD*

Evento	Nintedanib (N = 332)	Placebo (N = 331)
	no (%)	n (%)
AA totales	317 (95,5)	296 (89,4)
AA más frecuentes		
Diarrea	222 (66,9)	79 (23,9)
Nauseas	96 (28,9)	31 (9,4)
Bronquitis	41 (12,3)	47 (14,2)
Nasofaringitis	44 (13,3)	40 (12,1)
Disnea	36 (10,8)	44 (13,3)
Vómitos	61 (18,4)	17 (5,1)
Tos	33 (9,9)	44 (13,3)
Pérdida de apetito	48 (14,5)	17 (5,1)
Cefalea	35 (10,5)	23 (6,9)
Elevación de la ALT	43 (13,0)	12 (3,6)
Progresión de la EPI	16 (4,8)	39 (11,8)
Pérdida de peso	41 (12,3)	11 (3,3)
Elevación de la AST	38 (11,4)	12 (3,6)
Dolor abdominal	34 (10,2)	8 (2,4)
AA †graves	60 (18,1)	73 (22,1)

AA § severos	107 (32,2)	110 (33,2)
AA fatales (éxitus)		
Todos	11 (3,3)	17 (5,1)
Todos excepto los debidos a progresión de la EPI	10 (3,0)	14 (4,2)
AA con discontinuación del tratamiento	65 (19,6)	34 (10,3)
AA con reducción de la dosis de manera permanente	110 (33,1)	14 (4,2)

AA = acontecimiento adverso; ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; EPI = enfermedad pulmonar intersticial

* Notificados durante las 52 semanas de tratamiento, o hasta 28 días tras la última dosis si el paciente discontinuó el tratamiento antes de las 52 semanas.

† Se definió como acontecimiento adverso grave a aquel acontecimiento adverso que causó incapacidad para trabajar o llevar a cabo las actividades normales diarias.

§ Se definió como acontecimiento adverso severo a todo aquel que resultó en muerte, hospitalización o prolongación de la hospitalización, o en una incapacidad persistente o clínicamente significativa, o que amenazó la vida del paciente, causó una anomalía o defecto congénito, o se consideró grave por cualquier otro motivo.

El perfil de efectos secundarios de nintedanib fue similar en pacientes con Patrón fibrótico tipo NIU y en aquellos con otros patrones fibróticos.

DISCUSIÓN

El nintedanib ha demostrado ralentizar la progresión de la enfermedad al presentar una menor tasa anual de disminución de la CVF en comparación con placebo en pacientes adultos con otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas con un fenotipo progresivo (aparte de la FPI o la EPI-ES) (14-18).

El descenso absoluto de la tasa anual de la CVF a las 52 semanas con respecto al valor basal fue 107 ml menor con nintedanib en comparación con placebo, siendo un 57% menor en términos relativos en la población global del estudio. Este efecto se consideró clínicamente relevante y al menos similar al observado en estudios previos en FPI (estudios INPULSIS 1 y 2), donde la diferencia fue de 110 ml a favor de nintedanib (15,19), y mayor que el observado en pacientes con EPI-ES (estudio SENSICIS), que fue de 41 ml a favor de nintedanib (19,20). Esta diferencia estadísticamente significativa a favor de nintedanib fue similar en las dos poblaciones coprimarias, población global y población con patrón fibrótico tipo NIU, y menor en la población complementaria de pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR (75,28 ml), aunque considerada relevante igualmente (15,17,18). La eficacia se mantiene en los 5 subgrupos incluidos en función de la etiología de la EPI. Se realizó un análisis del porcentaje de pacientes respondedores, que fue mayor en el grupo de nintedanib en comparación con el placebo tanto usando el umbral del descenso anual de la CVF $\leq 5\%$ (placebo 31,4% vs. nintedanib 47,6%); OR: 2,01; IC95% = 1,46 a 2,76) como usando el umbral del descenso anual de la CVF $\leq 10\%$ (placebo 51,1% vs. nintedanib 59,3%; OR = 1,42; IC95% = 1,04 a 1,94) (14,15).

Una de las debilidades del estudio es que la variable principal, disminución anual de la CVF, es una variable subrogada que debería acompañarse de resultados positivos en otras variables duras. Esto no ocurrió, ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario K-BILD), ni en hospitalización por exacerbación aguda de la EPI o muertes (variables secundarias principales del estudio). En el análisis de datos de todo el ensayo sí se observó una reducción en la proporción de pacientes con al menos un acontecimiento de primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte, si bien son resultados exploratorios poco robustos al proceder de un análisis secundario de una variable secundaria cuyo análisis principal no mostró significación estadística. En el caso de la

supervivencia hay que tener en cuenta el corto periodo de estudio, un año, que puede ser insuficiente para detectar diferencias en mortalidad. Por el contrario, sí que favoreció a nintedanib un análisis de pacientes con progresión, definidos como aquellos con un descenso $\geq 10\%$ de la CVF (factor de mal pronóstico) o muerte (15). También se observaron mejorías significativas en el dominio de síntomas del cuestionario L-PF con respecto a un menor empeoramiento de síntomas de disnea y tos con nintedanib comparado con placebo (15) y una mejora en la calidad de vida en la escala PF-IQOLS (15).

Otra limitación del estudio INBUILD es el escaso número de pacientes con EPI fibrosante progresiva en determinados subgrupos con una prevalencia muy rara, tales como EPI-MCTD, sarcoidosis y fibroelastosis pleuroparenquimatosa. Dadas las dificultades en el reclutamiento de participantes con enfermedades muy raras, es poco probable que se supere esta limitación en futuros ensayos clínicos. El abordaje de incluir pacientes diversos tipos de EPI con fenotipo fibrosante progresivo en el mismo estudio (diseño “basket”: inclusión de una población con diferentes enfermedades que comparten un mismo proceso fisiopatológico a la que se le administra el mismo tratamiento) se ha utilizado también en otras enfermedades raras en el ámbito de la cardiología o la oncología (en contraposición a los estudios “umbrella” en los cuales todos los pacientes tienen la misma enfermedad, y el tratamiento se individualiza dependiendo de la presencia/ausencia de determinados biomarcadores) (21,22). La inclusión de una población heterogénea con una amplia gama de EPI fibrosantes progresivas raras fue aceptada por el CHMP, tras consulta con un grupo de expertos creado “ad hoc”, quedando reflejado en la ficha técnica con una indicación amplia (“otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas con un fenotipo progresivo”) (14,15).

Los hallazgos del estudio INBUILD sugieren que el enfoque óptimo para el diagnóstico y el tratamiento de otras EPI fibrosantes progresivas no es una cuestión de división versus agrupamiento, sino de división inicial mediante diagnóstico precoz, seguido de agrupamiento para asegurar un tratamiento precoz cuando se desarrolla un fenotipo progresivo de fibrosis, con el objetivo de estabilizar o retrasar la progresión de la enfermedad (17).

El perfil de seguridad y eventos adversos de nintedanib en el ensayo INBUILD fue similar al perfil observado en los ensayos INPULSIS 1 y 2, en la indicación de FPI, y SENSICIS en pacientes con EPI-ES, siendo las reacciones adversas gastrointestinales más frecuentes en el grupo de nintedanib (19,20), y sobre todo la diarrea. También se observaron, de manera frecuente, elevaciones de transaminasas hepáticas (14-18). El riesgo de elevación de transaminasas hepáticas está reflejado en la ficha técnica autorizada de nintedanib, y también constan en el Plan de Gestión de Riesgos como un riesgo importante identificado que debe ser monitorizado de manera continuada postcomercialización (14,15).

En resumen, los resultados del ensayo INBUILD mostraron que nintedanib tiene un efecto beneficioso al ralentizar la progresión de la enfermedad, lo que se ha demostrado mediante una menor tasa de disminución de la CVF en pacientes con otras EPI fibrosantes progresivas (aparte de la FPI o la EPI-ES) durante un periodo de 1 año, el cual se consideró modesto, pero clínicamente relevante en el contexto de una enfermedad con una corta esperanza de vida para la cual no existe un tratamiento específico (9). Se observaron efectos significativos en algunas variables secundarias de progresión, síntomas o calidad de vida (ej.: escala de síntomas L-PF, escala de calidad de vida PF-IQOLS), pero el efecto no alcanza la significación estadística en las variables secundarias principales (hospitalización o muerte a las 52 semanas y cuestionario K-BILD). El nintedanib se asoció a una mayor tasa de reacciones adversas principalmente gastrointestinales.

CONCLUSIÓN

Nintedanib ha recibido una opinión positiva en mayo de 2020 para el tratamiento en adultos de otras enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo. Esta nueva indicación se une a la ya autorizada desde enero de 2015 en el tratamiento de adultos con FPI y desde abril de 2020 para el tratamiento de la EPI-ES en adultos (14,15).

Esta nueva indicación se basa en los resultados del estudio INBUILD, un ensayo clínico aleatorizado doble-ciego en 663 pacientes en el que nintedanib mostró un modesto efecto beneficioso al ralentizar la progresión de la enfermedad ya que reduce la tasa de disminución de la CVF en pacientes con otras EPI con fenotipo fibrosante progresivo (aparte de la FPI y la EPI-ES) durante un período de 1 año (14-18).

El efecto frente a placebo fue de 107 ml menos de reducción en la CVF en términos absolutos en la población global del estudio, diferencia que se consideró modesta, aunque 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). La eficacia se mantiene en la población coprimaria de pacientes con TCAR con patrón fibrótico tipo NIU y en la población complementaria de pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR, aunque con una magnitud menor en esta última. El efecto en la variable principal también fue homogéneo en 5 subgrupos diferentes de acuerdo al tipo de EPI (18).

En el ensayo INBUILD no se observó un beneficio estadísticamente significativo en las variables secundarias principales estudiadas de calidad de vida (cuestionario K-BILD), hospitalización por exacerbación aguda de la EPI o muertes a las 52 semanas. En el análisis de datos de todo el ensayo sí se observó una reducción en la proporción de pacientes con al menos un acontecimiento de primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte, si bien son resultados exploratorios poco robustos al proceder de un análisis secundario de una variable secundaria cuyo análisis principal no mostró significación estadística (14,15).

El perfil de seguridad de nintedanib en el estudio INBUILD (pacientes con otras EPI crónicas con fenotipo progresivo) fue consistente con el descrito en los estudios realizados en pacientes con FPI o EPI-ES, asociándose a una mayor tasa de reacciones adversas principalmente gastrointestinales que obligaron a suspender el tratamiento en casi el doble de pacientes del brazo activo respecto al placebo (15).

En resumen, nintedanib, representa una alternativa terapéutica de eficacia modesta en el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo, además de la FPI y la EPI-ES, sin que haya autorizados en la actualidad otros medicamentos en dicha indicación. No existe ninguna comparación disponible 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 financiación en la indicación restringida de OFEV® (nintedanib) para el tratamiento, en adultos, de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo en los pacientes que han progresado a pesar del tratamiento habitual, debiendo presentar al menos, dos de los criterios siguientes para el inicio de tratamiento con nintedanib:

- Empeoramiento de los síntomas respiratorios.

- Descenso absoluto de la CVF \geq 5% y/o descenso absoluto de la DLCO \geq 10%.

- Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198: e44-e68.
2. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1811-23.
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. 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.
5. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J.* 2018; 51: 1800692.
6. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev.* 2019; 28: 180100.
7. Kolb M, Vařakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019; 20: 57.
8. Adegunsoye A, Oldham JM, Chung JH, et al. Phenotypic clusters predict outcomes in a longitudinal interstitial lung disease cohort. *Chest.* 2018; 153: 349-60.
9. Kim MY, Song JW, Do KH, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: changes in high-resolution computed tomography on long-term follow-up. *J Comput Assist Tomogr.* 2012; 36: 170-4.
10. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1700-6.
11. Patterson KC, Streck ME. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10: 362-70.
12. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 542-9.
13. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2013; 42: 750-7.
14. Ficha técnica autorizada. Ofev® (nintedanib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114979002/FT_114979002.htm.
15. Informe de Evaluación Público Europeo (EPAR) de Ofev en el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas con un fenotipo progresivo. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf



16. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, Clerisme-Beaty E, Collard HR, Cottin V, et al. Design of the PF-ILD trial: a double blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res.* 2017; 4: e000212.

17. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Raghu G, Inoue Y, Azuma A, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1718-27.

18. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. 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: 453-60.

19. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2071-82.

20. 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.

21. Shah SJ. Innovative clinical trial designs for precision medicine in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Transl Res.* 2017; 10: 322-36.

22. Tao JJ, Schram AM, Hyman DM. Basket studies: redefining clinical trials in the era of genome-driven oncology. *Annu Rev Med.* 2018; 69: 319-31.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Enfermedades Raras, el Foro Español de Pacientes, la Alianza Global 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 GC de REvalMed SNS.