

# Nintedanib – nový trojnásobný inhibítor angiokináz v liečbe 2. línie NSCLC

MUDr. Zuzana Pribulová

Oddelenie klinickej onkológie, Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

Nintedanib je účinný nový tyrozínkinázový inhibítor, ktorého cieľom sú signálne kaskády VEGF (vaskulárneho endotelového rastového faktora), PDGF (doštičkového rastového faktora) a FGF (fibroblastového rastového faktora). V EÚ je nintedanib indikovaný v kombinácii s docetaxelom po prvolíniovej chemoterapii pri lokálne pokročilom metastatickom alebo lokálne rekurentnom nemalobunkovom karcinóme pľúc (NSCLC) s histologickým typom adenokarcinóm. Nintedanib je prvý antiangiogénny predstaviteľ, ktorý preukázal benefit v prežívaní v druhej línii liečby týchto pacientov.

**Kľúčové slová:** adenokarcinóm, NSCLC, nintedanib, angiogenéza, druhá línia liečby

## Nintedanib – new triple inhibitor of angiokinases in 2nd line of NSCLC

Nintedanib is potent novel tyrosine-kinase inhibitor that targets the vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF) and fibroblast growth factor (FGF) signalling pathways. In the EU, nintedanib in combination with docetaxel is indicated for adults with locally advanced, metastatic or locally recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) of adenocarcinoma tumour histology after first-line chemotherapy. Nintedanib is the first antiangiogenic agent to have shown a survival benefit in the second-line treatment of these patients.

**Key words:** adenocarcinoma, NSCLC, nintedanib, angiogenesis, second-line treatment

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(2): 122–124

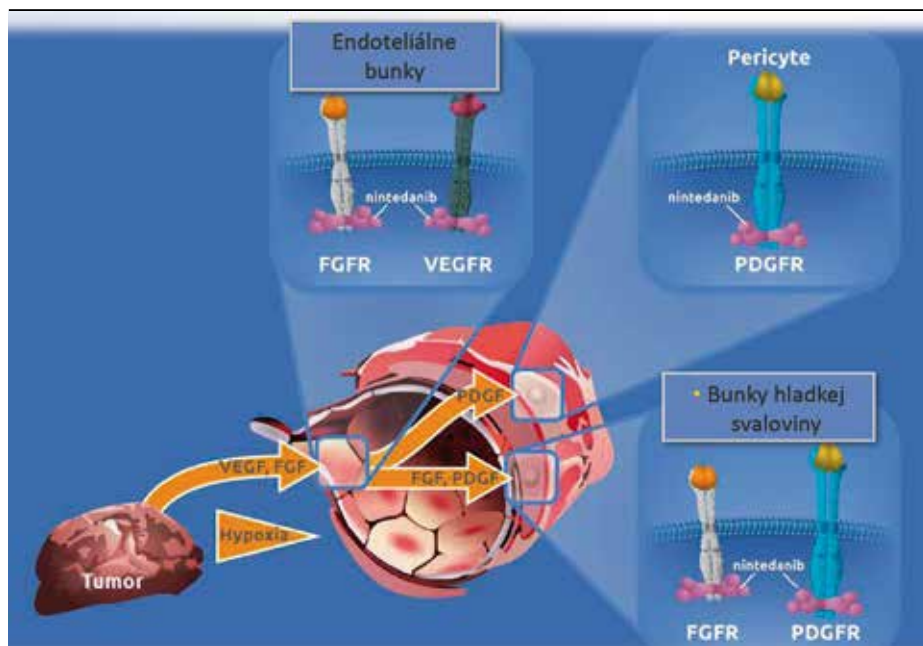
## Úvod

Angiogenéza je komplexný proces, ktorý má zásadný význam pre rast nádoru, invazivitu a metastázovanie (1). Inhibícia angiogenézy už má svoje stabilné miesto v liečbe malignít vrátane NSCLC, v ktorej doteraz najviac skúseností je s neutralizáciou ligandu VEGF humanizovanou monoklonálnou protilátkou bevacizumabom (Avastin), ktorý viaže voľný VEGF-A, VEGF-B a VEGF-C a účinne blokuje novotvorbu ciev. Ďalšiu silnú stratégiu predstavuje blokáda tyrozínkinázovej domény intracelulárnej časti receptorov pre angiogénne faktory použitím tyrozínkinázového inhibítora (TKI). Vzhľadom na to, že novotvorba ciev je veľmi komplexný proces, na ktorom sa podieľa množstvo angiogénnych faktorov súčasne, zdá sa logické, že multikinázové TKI majú výhodu oproti vysokoselektívnemu účinku bevacizumabu.

U pacientov s pokročilým NSCLC bez onkogénnej mutácie je štandardnou prvolíniovou liečbou dvojkombinácia chemoterapie na báze platiny (s možnosťou prídania bevacizumabu ako antiangiogénnej liečby), ktorá predlžuje celkové prežívanie (OS) a zlepšuje kontrolu symptómov a kvalitu života. Akokoľvek, asi 20 – 30 % pacientov, ktorí iniciálne dosiahli odpoveď, progreduje po prvolíniovej liečbe a vyžadujú ďalšiu liečbu (2).

Druholíniová liečba v súčasnosti zahŕňa pemetrexed, docetaxel (neskvamózna histológia) a erlotinib (pre pacientov s neznámou alebo

**Obrázok.** Charakteristika nintedanibu



wild-typom mutácie receptora pre epidermálny rastový faktor). Kombinované režimy dosiaľ nepreukázali zlepšenie celkového prežívania v porovnaní s monoterapiou menovaných agensov.

Lepšie porozumenie biológie nádoru v posledných rokoch viedlo k vývoju cielenej liečby pri NSCLC a až štúdia LUME-Lung 1 potvrdila benefit kombinovanej liečby v prežívaní v druhej línii liečby dvojkombináciou docetaxelu s nintedanibom.

Nintedanib (Vargatef) je nový perorálny tyrozínkinázový inhibítor angiogenézy, ktorý

inhibuje tri kľúčové receptory pre angiogenézu: VEGFR (receptor vaskulárneho endotelového rastového faktora) 1 – 3, PDGFR (receptor doštičkového rastového faktora)  $\alpha$  a  $\beta$ , FGFR (receptor fibroblastového rastového faktora) 1 – 3 (obrázok), ďalej sú inhibované receptorové kinázy RET, FLT3 a Src (2, 3, 4).

Nintedanib (Vargatef) je schválený v Európe od novembra 2014 v kombinácii s docetaxelom na liečbu lokálne pokročilého, metastatického alebo lokálne rekurentného NSCLC (adenokarcinómu) po prvolíniovej chemoterapii (5).

### Mechanizmus účinku nintedanibu

Nintedanib (označovaný v predklinickom výskume ako BIBF 1120) okrem spomínanej inhibície VEGF, FGF a PDGF receptorov má nízku skríženú reaktivitu s ďalšími ľudskými kinázami. Nintedanib sa viaže na ATP väzobnú kapsu pre adenozintrifosfát (ATP) svojich receptorových rodín bez väzby na iné podobné ATP domény iných proteínov, čo znižuje riziko možných nežiaducich účinkov.

Predklinický výskum preukázal protinádorovú aktivitu na všetkých xenograftových modeloch vrátane modelov s ľudskými bunkami NSCLC, ktorá spočívala v redukcii proliferácie a vo zvýšení apoptózy a v znížení metastázovania.

Nintedanib preukázal aj antiangiogénny účinok v rýchlej redukcii hustoty mikrociev tumoru, pokrytí ciev pericytmi, permeabilite ciev, redukcii perfúzie tumoru a aktivácii fibroblastov (3, 6). Preukázalo sa aj, že nepodporuje v hypoxických nádorových bunkách epiteliálno-mezenchymálny prechod (EMT), pričom vieme, že EMT predikuje horšiu prognózu metastáz a je spojený s rezistenciou na liečbu (6).

### Účinnosť nintedanibu

Štúdia, ktorá zaetablovala nintedanib do druhej línie liečby NSCLC (lokálne pokročilý, metastatický a rekurentný IIIB/IV), bola LUME-Lung 1. Išlo o multicentrickú, randomizovanú, placebom kontrolovanú klinickú štúdiu, v ktorej sa skúmala účinnosť a bezpečnosť nintedanibu (200 mg dvakrát denne D2-D22) v kombinácii s docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup> v D1) pri všetkých histológiách. Primárnym cieľom štúdie bol čas do progresie (PFS), sekundárnymi cieľmi celkové prežítie (OS) v preddefinovanej skupine s adenokarcinómom progredujúcim do 9 mesiacov od začatia chemoterapie v 1. línii, u pacientov s adenokarcinómom a všetkých pacientov nezávisle od histológie. V ramene s nintedanibom a docetaxelom bolo zaradených 655 a do ramena s placebom a docetaxelom 659 pacientov. Všetci mali výkonnostný stav PS ECOG 0 – 1. V celkovej populácii liečba nintedanib s docetaxelom signifikantne redukovala relatívne riziko progresie alebo smrti o 21 % oproti placebu s docetaxelom (primárny cieľ). V skupine s adenokarcinómom bolo signifikantné zlepšenie ( $p < 0,002$ ) v PFS pri nintedanibe + docetaxeli (redukcia rizika smrti alebo progresie o 23 %) a taktiež v skupine s adenokarcinómom, ktorá progredovala po prvólíniovej liečbe do 9 mesiacov od začatia liečby s 37 % redukciiu rizika progresie alebo smrti. Podskupinová preddefinovaná analýza a v skupine pacientov s progredujúcim ochorením ako „najlepšou“ odpoveďou na 1. líniu s nintedanibom a docetaxelom bol dosiahnutý medián PFS 4,2 mesiaca verus pri placebe + docetaxel 1,6 mesiaca (tabuľka) (7).

**Tabuľka.** Účinnosť nintedanibu s docetaxelom v druhej línii liečby u pacientov s pokročilým NSCLC v randomizovanej, dvojito-zaslepanej LUME-Lung 1 štúdií

Medián PFS (mesiace) [počet pac.]	NIN + DOC a	PL + DOC b	HR (95% CI)
Primárna analýza mediánu follow-up 7,1 mesiaca			
Celková populácia [565,569]	3,4	2,7	0,79 (0,68-0,92)**
Pacienti s adenokarcinómom [277,285]	4	2,8	0,77 (0,62-0,96)*
Adenokarcinóm s včasnou progresiou [NA]	3,6	1,5	0,63 (0,48-0,83)**
Follow-up analýza mediánu follow-up 31,71 mesiaca			
Celková populácia [565,569]	3,5	2,7	0,85 (0,75-0,96)*
Pacienti s adenokarcinómom [322,336]	4,2	2,8	0,84 (0,71-1,00)*
Adenokarcinóm s včasnou progresiou [NA]	4,2	1,5	83,63 (0,54-0,84)**

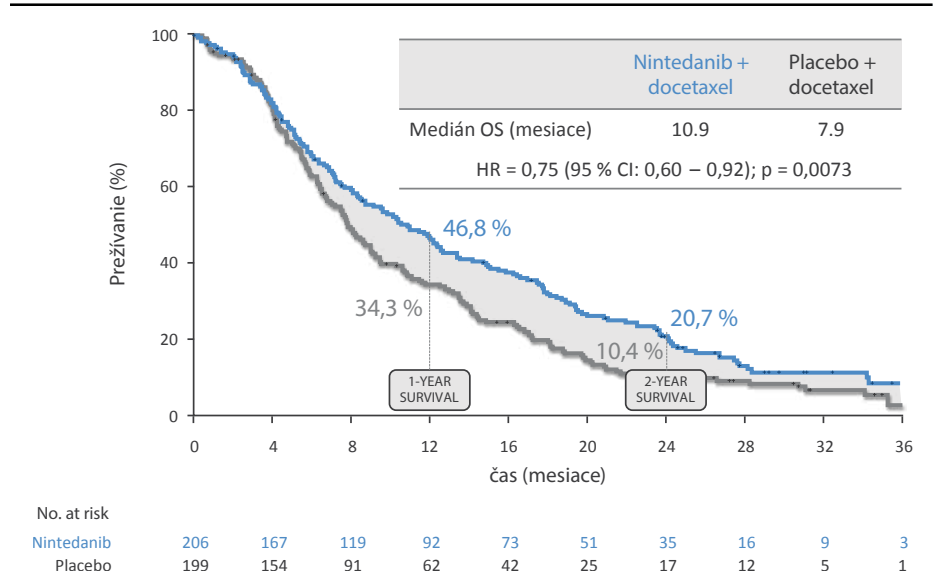
Vysvetlivky: Doc – docetaxel, HR – hazardratio (NIN + DOC vs PL + DOC), NA – not available, NIN – nintedanib, PL – placebo

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,005$  vs PL + DOC

<sup>a</sup> Pacienti užívali p.o. NIN 200 mg 2-krát denne alebo PL 2-21 deň v kombinácii s i.v. DOC 75 mg/m<sup>2</sup> 1 deň v trojtýždňových cykloch

<sup>b</sup> Primárny cieľ

**Graf.** Celkové prežítie u pacientov s adenokarcinómom, ktorí progredovali do < 9 mesiacov po začatí prvólíniovej liečby



dújúcim ochorením ako „najlepšou“ odpoveďou na 1. líniu s nintedanibom a docetaxelom bol dosiahnutý medián PFS 4,2 mesiaca verus pri placebe + docetaxel 1,6 mesiaca (tabuľka) (7).

### Celkové prežítie

V čase finálnej analýzy (median follow-up 31,7 mesiaca) nintedanib + docetaxel signifikantne predĺžil OS o 3 mesiace v skupine pacientov s adenokarcinómom so skorou progresiou (25 % redukcia rizika smrti) a o 2,3 mesiaca u všetkých pacientov (17 % redukcia rizika smrti) proti placebo + docetaxel (graf). V celej populácii nebol pozorovaný rozdiel v OS. V podskupine pacientov s adenokarcinómom sa Kaplanova-Meierova krivka OS začala separovať v 6. mesiaci a oddelené krivky pretrvávali počas 36-mesačnej periódy (7). Jednoročné prežítie v tejto podskupine bolo 52,7 % verus 44,7 % v prospech nintedanib + docetaxel, 2-ročné prežítie bolo 25,7 verus

19,1 %. Benefit v celkovom prežívaní sa pozoroval nezávisle od predchádzajúcej chemoterapie po liečbe taxánmi o 3,5 mesiaca (15,1 mesiaca verus 11,6 mesiaca, HR: 0,75; 95 % CI: 0,51 – 1,11;  $p = 0,1472$ ) a po liečbe pemetrexedom o 4 mesiace (12,0 mesiaca verus 8,0 mesiaca, HR: 0,79; 95 % CI: 0,53 – 1,18;  $p = 0,2504$ ). Čo sa týka liečebných odpovedí, signifikantne viac pacientov dosiahlo kontrolu ochorenia v skúmanom ramene vo všetkých analyzovaných skupinách pacientov s adenokarcinómom (RR 4,9 verus 1,6 %,  $p = 0,04$ ) (7).

### Nežiaduce účinky nintedanibu

Toxicita liečby v ramene s nintedanibom bola najčastejšie gastrointestinálna, najmä hnačka u 42,3 % liečených (stupeň 3 – 4 u 6,6 %), nauzea u 24,2 % (stupeň 3 – 4 u 0,8 %) a vracanie u 16,9 % (stupeň 3 – 4 u 0,8 %) a reverzibilné zvýšenie pečeneňových transamináz (alanínaminotransferáza

6,6 % stupeň 3 – 4 a aspartataminotransferáza 3,4 %). Väčšina nežiaducich účinkov bola ma-  
nažovateľná podpornou liečbou alebo reduk-  
ciou dávky. Hematologické nežiaduce účinky  
boli dôvodom najmä na redukcii docetaxelu.  
Incidencia nežiaducich účinkov asociovaných  
s antiangiogénnou liečbou ako hypertenzia,  
krvácanie a gastrointestinálna perforácia bola  
podobná v oboch skupinách (7).

Kvalita života bola zisťovaná dotazníkom  
EORTC QOL-C30 s modulom pre karcinóm pľúc  
LC13 a dotazníkom Euro QOL, predĺženie celko-  
vého prežívania s nintedanibom nebolo spojené  
so zhoršenou kvalitou života. U pacientov bola  
signifikantne zmiernená bolesť ramien a chrbta  
( $p = 0,0470$ ).

Ďalšou klinickou štúdiou bola LUME-Lung 2,  
ktorá skúmala účinnosť nintedanibu s peme-  
trexedom oproti ramenu pemetrexed/place-  
bo. Bolo plánovaných 1 300 pacientov, avšak  
po zaradení 718 pacientov bola predčasne  
zastavená vzhľadom na predbežné výsledky  
plánovanej analýzy, ktorá na základe posúde-  
nia výskumníkmi naznačila, že primárny cieľ sa  
nedosiahne. Následne po posúdení CT nále-  
zov sa potvrdil jednoznačný benefit v predl-  
žení PFS (medián 4,4 mesiaca verus 3,6 me-  
siaca pri pemetrexe samotnom, HR: 0,83;  
95 % CI: 0,570 – 0,99), čo znamená, že štúdia  
mohla pokračovať (8).

### Nintedanib a translačný výskum

V súčasnosti doteraz nebol identifikovaný  
žiadny prediktívny biomarker pre antiangio-  
génnu liečbu v onkológii (9). Analýzou štúdií  
LUME-Lung 1 a 2 sa ako jediným klinickým  
prognostickým a prediktívnym faktorom javí  
progresia ochorenia do 9 mesiacov od začatia  
prvolíniovej liečby. Vysvetlením by mohla byť  
hypotéza založená na génovej analýze adeno-  
karcinómov pochádzajúcich z databázy NSCLC,  
od pacientov, ktorí rýchlo progredovali počas  
liečby. V danej skupine pacientov tieto nádory  
vysokoexprimujú gény zodpovedajúce za bun-

kovú proliferáciu. Tieto nádory majú bohatú  
vaskularizáciu s veľkým podielom nezrelých ciev  
závislých od rastových faktorov, čo sa javí ako cieľ  
pre nintedanib (10).

Ďalšou nezodpovedanou otázkou zostáva  
benefit nintedanibu u pacientov predliečených  
bevacizumabom v prvej línii. Týchto pacientov  
bolo menej ako 5 %, aj keď údaje z danej skupi-  
ny pacientov svedčia v prospech pokračujúcej  
inhibície angiogenézy (mOS 14,9 m verus 8,7 m  
u predliečených pacientov s bevacizumabom  
v prospech nintedanibu v kombinácii s doceta-  
xelom). Hoci nie sú presne známe mechanizmy  
rezistencie na bevacizumab, je predpoklad, že  
u týchto pacientov by mohol nintedanib prelo-  
miť rezistenciu. Tieto úvahy je však nutné pod-  
ložiť klinickými štúdiami.

### Záver

V závere teda možno potvrdiť klinický  
benefit pre celú skupinu pacientov s ade-  
nokarcinómom. Dve veľké nezávislé štúdie  
preukázali, že jediným prognostickým a pre-  
diktívnym klinickým biomarkerom pre ninte-  
danib v kombinácii s docetaxelom alebo pe-  
metrexedom je včasná progresia ochorenia po  
liečbe na báze platiny. Ide najmä o pacientov  
s agresívnejšou chorobou, čo vyplýva zo sub-  
analýzy štúdie LUME-Lung 1 a 2. Títo pacienti  
majú predĺžený medián OS o 3 mesiace a viac  
ako dvojnásobné PFS v porovnaní s placebom  
+ docetxel v LUME-Lung 1.

Aj keď tieto výsledky môžeme implemento-  
vať do každodennej praxe, stále je snaha o ziste-  
nie precíznych prediktívnych faktorov. Aktuálne  
prebieha štúdia (LUME-Columbus, NCT02231164)  
skúmajúca nintedanib s docetaxelom pri ade-  
nokarcinóme pľúc, v ktorej je cieľom skúmanie  
prediktívnych biomarkerov na liečbu nintedani-  
bom (11). Aj nedávna metaanalýza potvrdila, že  
kombinovaná liečba nintedanib s docetaxelom  
v druhej línii liečby NSCLC môže priniesť najväčší  
benefit v OS v porovnaní s docetaxelom, erlotini-  
bom alebo pemetrexdom (12).

### Literatúra

1. Klener P. Angiogeneza jako součást nádorového ekosystému a možnosti jejího ovlivnění. *Klin Onkol.* 2010; 23(1):114–20.
2. *Nintedanib (BIBF1120)*. Investigating angiogenesis inhibition, animations on DVD. Boehringer-Ingelheim. 2012.
3. Hilbrg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: triple angioki-  
nase inhibitor with sustained receptor blockade and good  
antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008;68(12):4774–82.
4. Taeger J, Moser G, Hellerbrand C, et al. Targeting FGFR/  
PDGFR/VEGFR impairs tumor growth, angiogenesis, and me-  
tastasis by effects on tumor cells, endothelial cells and peri-  
cytes in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther.* 2011;10:2157–6744.
5. European Medicines Agency. *Vargatef: summary of pro-  
duct characteristics* [online]. 2014. Available from: <http://  
ec.europa.eu/health/documents/community-regis-  
ter/2014/20141121130020/anx\_130020\_en.pdf >. Accessed  
March 19, 2015.
6. Kutluk Cenik B, Ostapoff KT, Gerber DE, et al. BIBF 1120 (nin-  
tedanib), a triple angiokinase inhibitor, induces hypoxia but  
not EMT and blocks progression of preclinical models of lung  
and pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(6):992–1001.
7. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nin-  
tedanib versus docetaxel plus placebo in patients with pre-  
viously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1):  
a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet  
Oncol.* 2014;15(2):143–55.
8. Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, et al. Lume-lung 2: a mul-  
ticenter, randomized, double-blind, phase III study of ninte-  
danib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in  
patients with advanced nonsquamous non-small cell lung  
cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy [ab-  
stract no. 8034]. *J Clin Oncol.* 2013;31(15 Suppl).
9. Jubb AM, Harris AL. Biomarkers to predict the clinical effi-  
cacy of bevacizumab in cancer. *Lancet Oncology.* 2010;11:1172–  
1183.
10. Hilberg F, Haslinger C, Garin Chesá P, et al. Molecular cor-  
relates of clinical benefit from antiangiogenic therapy for pa-  
tients with lung adenocarcinoma: a hypothesis [abstract no.  
e22080]. *J Clin Oncol.* 2014;32(15 Suppl).
11. LUME-Columbus: *Nintedanib plus docetaxel in advan-  
ced non-small cell cancer with translational research* [online].  
NCT02231164. Available from: <www.clinicaltrials.gov>.
12. Popat S, Mellemaard A, Fahrbach K, et al. Nintedanib  
plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-  
-small-cell. 2015. *Future Oncol.* 2015;11:409–420. [PubMed].

### MUDr. Zuzana Pribulová

Oddelenie klinickej onkológie  
Východoslovenský onkologický ústav, a. s.  
Rastislavova 43, 041 91 Košice  
pribulova@vou.sk