

Resúmenes Epistemonikos

Medwave2017;17(Suppl2):e6918 doi: 10.5867/medwave.2017.6918

¿Es efectivo el nintedanib para la fibrosis pulmonar idiopática?

Autores: Alejandro Jeldres[1,2], Gonzalo Labarca[2,3,4,5]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Facultad de Medicina, Universidad San Sebastian, Concepción, Chile

[4] Departamento de Medicina Interna, Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz, Los Ángeles, Chile

[5] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: glabarcat@gmail.com

Citación: Jeldres A, Labarca G. Is nintedanib effective for idiopathic pulmonary fibrosis?. *Medwave*2017;17(Suppl2):e6918 doi: 10.5867/medwave.2017.6918

Fecha de publicación: 10/4/2017

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad de mal pronóstico y cuyas terapias efectivas son escasas. En la búsqueda de tratamientos que puedan modificar el curso de la enfermedad ha surgido como una alternativa el nintedanib (BIBF 1120), un inhibidor de tirosina kinasa. Sin embargo, su rol aún no está claro. Para responder esta pregunta utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información. Identificamos siete revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen siete estudios aleatorizados. Extrajimos los datos, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que nintedanib probablemente disminuye el riesgo de exacerbaciones agudas, y podría reducir la mortalidad en la fibrosis pulmonar idiopática. Por otra parte, probablemente no se asocia a eventos adversos serios.

Problema

La fibrosis pulmonar idiopática es una patología de muy baja frecuencia y, como su nombre lo dice, de etiología no precisada [1]. El pronóstico de esta enfermedad es limitado y hasta la última década, no había sido demostrado el beneficio en sobrevida de ninguna intervención [2]. Después del diagnóstico, la sobrevida disminuye rápidamente y factores como exacerbaciones agudas, tiempo de progresión de la enfermedad y el deterioro en las funciones respiratorias se asocian con un peor pronóstico [3],[4].

Nintedanib (BIBF 1120) es un fármaco inhibidor de múltiples señales relacionadas con tirosinas kinasas por medio de su unión a receptores de factores de crecimiento. Entre las más importantes se cuentan el receptor de factor de crecimiento vascular endotelial, el receptor de factor de crecimiento de fibroblastos y el receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas [5].

Un estudio inicial reportó la eficacia de esta droga [6], lo que fue replicado más tarde, por lo que la FDA aprobó este medicamento para la fibrosis pulmonar idiopática en 2015 [7],[8].

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Nintedanib probablemente disminuye el riesgo de exacerbaciones agudas, y podría reducir la mortalidad en la fibrosis pulmonar idiopática.
- Nintedanib probablemente no se asocia a eventos adversos serios.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos siete revisiones sistemáticas, reportadas en ocho referencias [9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16], que incluyen siete estudios controlados aleatorizados publicados en diez referencias [6],[7],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Tres estudios especificaron que incluyeron pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática de acuerdo a las normas ATS/ERS 2011 [6],[18],[19]. Todos los estudios incluyeron pacientes mayores de 40 años de edad. Un estudio incluyó pacientes con PaO₂ ≥ 55 mmHg en reposo y con FiO₂ ambiental, pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática diagnosticada dentro de 5 años antes del enrolamiento y pacientes con tomografía computada de alta resolución realizada menos de 1 año previo al enrolamiento [6]. Cuatro estudios incluyeron pacientes con capacidad vital funcional mayor o igual a 50% [6],[18],[19],[20]. Tres estudios incluyeron pacientes con una prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono entre 30% y 79% [6],[18],[19].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios utilizaron nintedanib como monoterapia en dosis de 300 mg al día. Tres estudios utilizaron una dosis creciente de nintedanib hasta alcanzar la dosis objetivo de 300 mg al día [6],[20],[21]. Todos los estudios compararon contra placebo o tratamiento estándar.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas identificadas agruparon los desenlaces de la siguiente forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa y relacionada a fibrosis pulmonar idiopática • Exacerbaciones agudas • Eventos adversos no serios y severos (principalmente gastrointestinales) • Caída de capacidad vital funcional en > o = al 10% • Cambio en capacidad vital funcional predicha • Cambio en el test de caminata en 6 minutos • Calidad de vida • Escala de disnea

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de nintedanib está basada en tres estudios aleatorizados [6],[18],[19] que incluyeron 1231 pacientes. Los otros cuatro estudios no fueron utilizados en este análisis dado que no reportaron datos suficientes para ser incorporados en un metanálisis. Todos los estudios midieron el desenlace mortalidad, exacerbaciones agudas y eventos adversos serios. El resumen de los resultados es el siguiente:

- Nintedanib podría reducir la mortalidad en la fibrosis pulmonar idiopática. La certeza de la evidencia es baja.
- Nintedanib probablemente disminuye el riesgo de exacerbaciones agudas en la fibrosis pulmonar idiopática. La certeza de la evidencia es moderada.
- Nintedanib probablemente no se asocia a eventos adversos serios. La certeza de la evidencia es moderada.

Nintedanib en la fibrosis pulmonar idiopática				
Pacientes	Pacientes adultos con fibrosis pulmonar idiopática			
Intervención	Nintedanib			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN nintedanib	CON nintedanib		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad por cualquier causa	83 por 1000	60 por 1000	RR 0,72 (0,47 a 1,08)	⊕⊕○○ ¹ Baja
	Diferencia: 23 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 7 más a 44 menos)			
Exacerbaciones agudas	89 por 1000	46 por 1000	RR 0,52 (0,33 a 0,81)	⊕⊕⊕○ ² Moderada
	Diferencia: 43 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 17 a 59 menos)			
Eventos adversos serios	301 por 1000	295 por 1000	RR 0,98 (0,82 a 1,16)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	Diferencia: 6 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 48 más a 54 menos)			
<p>Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).</p> <p>*Los riesgos SIN nintedanib están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON nintedanib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p>¹ Se disminuyó la certeza de evidencia en dos niveles por imprecisión para mortalidad, y en uno para eventos adversos serios. ² Se disminuyó la certeza de evidencia por inconsistencia (I²=71%).</p>				

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática. En general los estudios evaluaron pacientes con enfermedad catalogada como leve a moderada, por lo que no es posible extrapolarla a pacientes con formas más severas de enfermedad, en quienes el principal beneficio se lograría a través del trasplante pulmonar.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de este artículo.
 - No se incluyeron resultados sobre las pruebas de función pulmonar, ya que se trata de desenlaces sustitutos. Sin embargo, su inclusión no hubiese cambiado las conclusiones. Por ej. el RR para la caída en la CVF $> 0 = 10\%$ fue de 0,72 (IC 95% 0,62 a 0,85; certeza alta)
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Nintedanib muestra un beneficio claro sobre los desenlaces que consideramos relevantes y, además, probablemente no tiene efectos adversos serios.
 - El balance entre beneficios y riesgos es favorable a esta intervención.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- De acuerdo a la evidencia presentada en este resumen, tanto pacientes como tratantes debieran inclinarse por la utilización de nintedanib.
 - Sin embargo, considerando los costos y la incertidumbre existente sobre la mortalidad, es esperable que exista variabilidad en la toma de decisión.
-

Consideraciones de recursos

- Se trata de una terapia de alto costo y cuya disponibilidad no es amplia. Es difícil estimar el costo beneficio debido a la incertidumbre existente sobre el efecto en mortalidad. Si sólo el efecto sobre las exacerbaciones, y no la mortalidad, fuera real, es posible que en la mayoría de los escenarios no sea una intervención costoefectiva.
 - Es razonable realizar una evaluación económica formal en los escenarios en que se pretende incorporar esta intervención.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- Las conclusiones de este resumen concuerdan con las de las revisiones sistemáticas que fueron analizadas.
 - Las conclusiones de este resumen también son consistentes con la principal guía en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática [25] que recomienda nintedanib, pero a su vez advierte sobre la incertidumbre existente.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen es moderada, en especial en lo que respecta a la mortalidad, y también en cuanto a la magnitud de los beneficios, lo cual puede ser importante para balancear con los costos de la intervención.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

	Richeldi L 2011	Richeldi L 2014	Boehringel 2010	Boehringel 2012	Boehringel 2011	Boehringel 2011	Boehringel 2007	Boehringel 2010	Boehringel 2011	No authors 2010
	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HSC, NIHR 2013										
Loveman E 2015	x									
Rogliani P 2016	x									
Canestaro WJ 2016	x									
Rochweg B 2016	x									
Loveman E 2015	x									

Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Nintedanib para la fibrosis pulmonar idiopática](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J

- Respir Crit Care Med. 2011 Mar 15;183(6):788-824 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD003134 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 3. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J*. 2010 Mar;35(3):496-504 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 4. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):810-6 | [PubMed](#) |
 5. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001 Jan 16;134(2):136-51 | [PubMed](#) |
 6. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1079-87 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 7. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 8. [Fda.gov](http://www.fda.gov) [Online] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000Lbl.pdf. [Accessed 28 November 2016]. | [Link](#) |
 9. Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir Med*. 2014 Feb;108(2):376-87 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 10. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*. 2016 Mar;149(3):756-66 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 11. Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014 Nov 19;15:63 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 12. Loveman E, Copley VR, Colquitt J, Scott DA, Clegg A, Jones J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015 Mar;19(20):i-xxiv, 1-336 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 13. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015 Apr 18;15:37 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 14. Nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis – first line. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. 2013 | [Link](#) |
 15. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2016 Feb 3;14:18 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 16. Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016 Oct;40:95-103 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 17. [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Safety and efficacy of BIBF 1120 in idiopathic pulmonary fibrosis. [Online] Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00514683>. | [Link](#) |
 18. [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Safety and efficacy of BIBF 1120 at high dose in idiopathic pulmonary fibrosis patients. [Online] Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01335464>. | [Link](#) |
 19. [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Safety and Efficacy of BIBF 1120 at high dose in idiopathic pulmonary fibrosis patients II. [Online] Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335477>. | [Link](#) |
 20. [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Safety and PK study of BIBF 1120 in Japanese patients with IPF. [Online] Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01136174>. | [Link](#) |
 21. [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Roll over study from 1199.30 BIBF 1120 in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). [Online] Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01170065>. | [Link](#) |
 22. [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Follow up Study From 1199.31(NCT01136174). [Online] Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01417156>. | [Link](#) |
 23. [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). extension trial of the long term safety of BIBF 1120 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. [Online] Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01619085>. | [Link](#) |
 24. EU Clinical Trials Register. A phase II open label, roll over study of the long term tolerability, safety and efficacy of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013788-21/BE>. | [Link](#) |
 25. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3-19 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:
[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago Centro
Chile.



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.