

## **ADENOCARCINOMA POLMONARE NSCLC: TRATTAMENTO CON NINDETANIB (VARGATEF®)**

Versione N°0 del 01.05.2017 (Dr I. Sarno)

### **INDICAZIONI**

Vargatef è indicato in associazione con docetaxel per il trattamento dei pazienti adulti con istologia adenocarcinoma polmonare localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente dopo chemioterapia di prima linea.

### **FORMULAZIONE**

NINDETANIB (VARGATEF®) - Boehringer Ingelheim → Capsule molli 100 mg e 150 mg.

### **MECCANISMO D'AZIONE**

Nintedanib è un triplo inibitore dell'angiocinasasi che blocca l'attività chinasi dei recettori dei fattori di crescita endoteliali vascolari (VEGFR 1-3), dei recettori dei fattori di crescita derivati da piastrine (PDGFR  $\alpha$  e  $\beta$ ) e dei recettori dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGFR 1-3).

### **SCHEMA POSOLOGICO**

La dose raccomandata di Nintedanib è 200 mg due volte al giorno somministrata a circa 12 ore di distanza, dal giorno 2 al giorno 21 di un ciclo standard di trattamento con Docetaxel ogni 21 giorni. Vargatef non deve essere preso lo stesso giorno della somministrazione di chemioterapia con Docetaxel (= giorno 1). Se viene dimenticata una dose di nintedanib, la somministrazione successiva deve essere ripresa all'orario previsto alla dose raccomandata. Le dosi giornaliere individuali di nintedanib non devono superare la dose raccomandata per compensare eventuali dosi dimenticate. La dose massima giornaliera raccomandata di 400 mg non deve essere superata.

I pazienti possono continuare la terapia con nintedanib dopo l'interruzione di Docetaxel finché permane un beneficio clinico o finché non si verifica tossicità inaccettabile.

<i>Farmaco</i>	<i>Dose</i>	<i>Somministrazione</i>	<i>Giorno</i>	<i>Riciclo</i>
<b>Docetaxel</b>	75 mg/mq	ev	die 1	21 giorni
<b>Nintedanib</b>	200 mg ogni 12ore	os	die 2-21	21 giorni

### **CONTROINDICAZIONI:**

Ipersensibilità a nintedanib, alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### **SOMMINISTRAZIONE:**

Vargatef deve essere preso per via orale, preferibilmente con il cibo. La capsula deve essere deglutita intera con acqua e non deve essere masticata o frantumata.

### **AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO:**

- Vargatef deve essere iniziato a partire da 4 settimane dopo un intervento di chirurgia maggiore. La terapia con Vargatef deve essere interrotta in modo permanente nei pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale.
- Durante la terapia deve essere monitorato l'emocromo, in particolare durante il trattamento in associazione con docetaxel. Devono essere eseguiti monitoraggi dell'emocromo completo all'inizio di ogni ciclo di trattamento, in prossimità del nadir, e secondo le indicazioni cliniche dopo la somministrazione dell'ultimo ciclo di associazione.
- È necessario agire con cautela nel trattamento dei pazienti con maggiore rischio cardiovascolare, incluse patologie note a carico delle arterie coronarie. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di ischemia miocardica acuta deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

- I pazienti con sanguinamenti polmonari recenti ( $> 2,5$  ml di sangue) e i pazienti con tumori localizzati centralmente con evidenza radiografica di invasione locale di vasi sanguigni maggiori, o con evidenza radiografica di tumori delle cavità o di tumori necrotici, sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto il trattamento di questi pazienti con Vargatef non è raccomandato.

#### **EFFETTI COLLATERALI DI MAGGIOR RILIEVO:**

Leuconetropenia inclusa neutropenia febbrile, neuropatia periferica, sanguinamenti, diarrea, vomito, nausea, aumento delle transaminasi, mucosite (inclusa stomatite), rash cutaneo, disidratazione, tromboembolia venosa, ipertensione, perforazione

#### **AGGIUSTAMENTI DELLA DOSE:**

<b>Reazione avversa</b>	<b>Aggiustamento della dose</b>
Diarrea di grado $\geq 2$ per oltre 7 giorni consecutivi nonostante il trattamento antidiarroico <i>O</i> Diarrea di grado $\geq 3$ nonostante il trattamento antidiarroico	Dopo l'interruzione del trattamento e dopo il ripristino al grado 1 o basale, effettuare una riduzione della dose da 200 mg due volte al giorno a 150 mg due volte al giorno; se necessario, effettuare una seconda riduzione della dose da 150 mg due volte al giorno a 100 mg due volte al giorno.
Vomito di grado $\geq 2$ <i>E/O</i> Nausea di grado $\geq 3$ Nonostante il trattamento antiemetico	
Altre reazioni avverse non ematologiche o ematologiche di grado $\geq 3$	
Aumento dei valori di AST e/o ALT a $> 2,5$ x ULN insieme ad aumento della bilirubina totale a $\geq 1,5$ x ULN <i>O</i> Aumento dei valori di AST e/o ALT di $> 5$ x ULN	Dopo l'interruzione del trattamento e dopo il ripristino sia dei valori delle transaminasi a $\leq 2,5$ x ULN sia della bilirubina a livelli normali, effettuare una riduzione della dose da 200 mg due volte al giorno a 150 mg due volte al giorno; se necessario, effettuare una seconda riduzione della dose da 150 mg due volte al giorno a 100 mg due volte al giorno.
Aumento dei valori di AST e/o ALT a $> 3$ x ULN insieme ad aumento della bilirubina totale a $\geq 2$ x ULN e ad ALP $< 2$ x ULN	A meno che non siano stabilite cause alternative, Vargatef deve essere interrotto in modo permanente

AST e ALT: Aspartato e Alanina aminotransferasi ALP: Fosfatasi alcalina; ULN: Limite superiore della norma

#### **BIBLIOGRAFIA**

- Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 15: 143-155,2014.
- Novello S, Kaiser R, Mellempgaard A et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 51:317-325,2015.