
FONDAZIONE
Buzzi Unicem

ONLUS



Revisione Bibliografica Primo semestre 2018
Elisa Roca (elisaroca@gmail.com)

Nintedanib: Nuova terapia del Mesotelioma Pleurico Maligno

Introduzione

Un grande cambiamento nell'ambito dell'oncologia toracica è stato apportato dalle terapie biologiche, ed in particolare dai trattamenti definiti "bersaglio". Questi nuovi approcci hanno modificato soprattutto la storia naturale del paziente affetto da neoplasia polmonare. In particolare, i malati di tumore polmonare, caratterizzato da mutazioni e riarrangiamenti genici specifici, possono beneficiare di terapie target rivolte verso queste alterazioni biomolecolari.

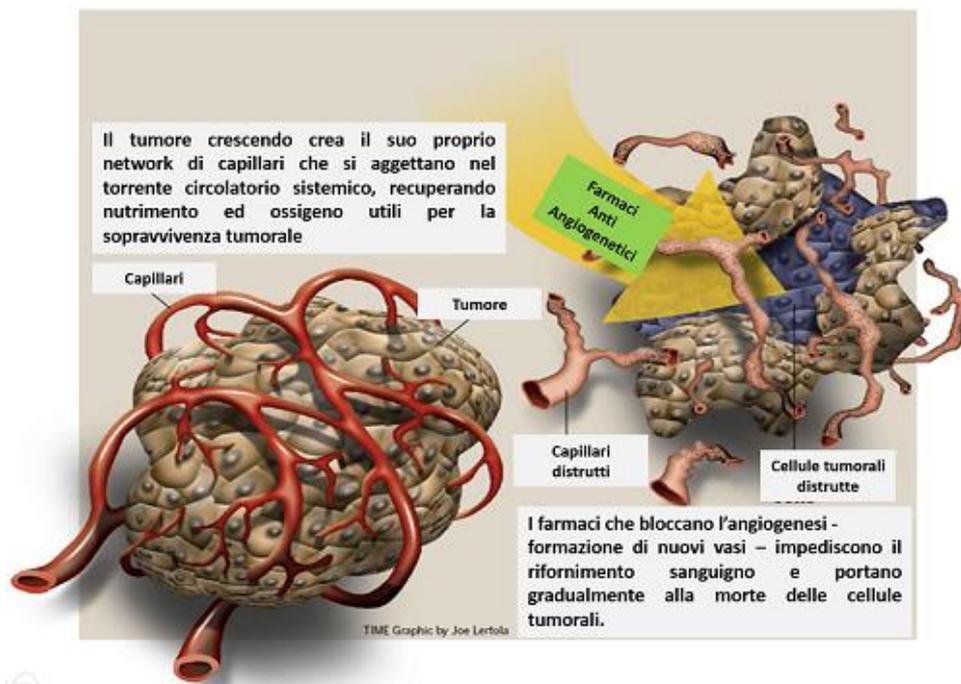
Tra questi farmaci, sono state studiate anche delle molecole che agiscono contro più bersagli molecolari e, in particolare, il Vargatef è un TKI multitarget che inibisce i recettori VEGFR, FGFR e PDGFR. Attualmente è indicato in associazione con Docetaxel per l'adenocarcinoma polmonare avanzato/metastatico, dopo chemioterapia di prima linea. Le evidenze scientifiche di questo trattamento per il tumore polmonare hanno dimostrato beneficio rispetto alla sola chemioterapia standard in termini di progressione libera da malattia (Progression Free Survival=PFS) (4,0 vs 2,8) e di sopravvivenza globale (Overall Survival=OS) (12,6 vs 10,3) con riduzione del 17% del rischio di morte e con un tasso di controllo della malattia del 60,2% (vs 44,0%). Un'analisi della popolazione europea dello studio Lume-Lung 1 ha evidenziato un ulteriore aumento della sopravvivenza (13,4 vs 8,7).

Pertanto, questo trattamento è stato considerato come potenzialmente utile anche per una patologia aggressiva ed a prognosi infausta: il mesotelioma pleurico maligno. Questa revisione bibliografica si pone come obiettivo, quello di proporre i dati preliminari relativi all'utilizzo di Nintedanib nei pazienti affetti da mesotelioma.

Il **mesotelioma pleurico maligno** (MPM) è una malattia neoplastica non più così rara e purtroppo molto aggressiva: se non trattato, la sopravvivenza è in media di 6-9 mesi (1-4).

Per i pazienti affetti da MPM non resecabile, la chemioterapia a base di cisplatino e pemetrexed rappresenta il trattamento standard di prima linea.(5-9) Questo approccio terapeutico contribuisce ad un incremento della sopravvivenza mediana, che tuttavia raggiunge solamente circa 1 anno. Lo sviluppo di nuove terapie di prima linea risulta, quindi, necessario (10-13).

Uno degli approcci terapeutici che ha cercato di mirare a questo obiettivo è stato lo studio degli **antiangiogenetici** (14-22).



In particolare, grazie al beneficio della combinazione di bevacizumab con la terapia standard, dimostrato nello studio MAPS (Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study), l'inibizione di VEGF (vascular endothelial growth factor) ha suscitato un rinnovato interesse come approccio terapeutico. Infatti, numerose molecole di segnale, che sono implicate nei processi di regolazione dell'angiogenesi, risultano coinvolte sia nella patogenesi sia nella prognosi del MPM (23,24). La pathway di VEGF possiede, quindi, un ruolo chiave nella regolazione dell'angiogenesi e, di conseguenza, della crescita tumorale ed è un importante fattore in grado di indurre la proliferazione delle cellule del MPM.(25) I pazienti affetti da tale neoplasia possiedono, inoltre, elevate concentrazioni ematiche di VEGF, evento considerato come fattore prognostico negativo (25). Nello studio MAPS è, infatti, emerso che la sopravvivenza era significativamente maggiore nei pazienti affetti da MPM trattati con la doppietta a base di pemetrexed e cisplatino in aggiunta a bevacizumab, rispetto a quelli sottoposti alla sola chemioterapia (18.8 mesi [intervallo di confidenza 95% (CI), 15.9-22.6] vs 16.1 mesi [95% CI 14.0-17.9]; hazard ratio [HR], 0.77 [95% CI 0.62-0.95]; $P = .0167$) (26). Fino a quel momento, nessuna terapia aveva mai dimostrato di poter determinare un aumento della sopravvivenza nei pazienti con mesotelioma pleurico maligno dopo l'approvazione del pemetrexed da parte della US Food and Drug Administration, avvenuta nel 2004. Questi risultati dimostrarono che l'utilizzo di VEGF come target terapeutico poteva essere un approccio efficace.

In questo contesto si inserisce il **Nintedanib**: un farmaco che agisce su differenti vie di trasduzione del segnale che sono implicate nella patogenesi del MPM. In particolare, tra i vari bersagli di Nintedanib vi è il recettore di VEGF e, pertanto, questa molecola viene considerata anche come un inibitore dell'angiogenesi.

La fase III dello studio internazionale di fase II/III **LUME-Mesa** valuta l'efficacia e la sicurezza di nintedanib associato alla doppietta di pemetrexed e cisplatino, in pazienti con MPM epitelioide non resecabile.

Inizialmente, questo trial era uno studio esplorativo di fase II, randomizzato ed in doppio cieco che, a seguito della revisione dei risultati della fase II e della valutazione di un comitato interno di monitoraggio dei dati, è stato modificato per includere anche la fase III di conferma.

La fase III dello studio prevede l'arruolamento di 450 pazienti, non precedentemente trattati con farmaci chemioterapici, da sottoporre a randomizzazione per ricevere pemetrexed/cisplatino il giorno 1 e nintedanib o placebo dal giorno 2 al 21, per un massimo di 6 cicli. I pazienti che non presentano progressione di malattia e

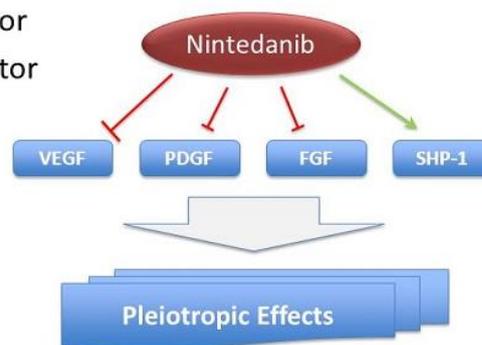
che sono eleggibili per proseguire il trattamento in studio potranno ricevere il trattamento di mantenimento con nintedanib o placebo fino all'evidenza di progressione di malattia o allo sviluppo di eccessiva tossicità. L'end point primario dello studio è rappresentato dalla sopravvivenza libera da progressione (PFS); la sopravvivenza globale (OS) rappresenta l'end point chiave secondario. Lo studio prevede anche l'esecuzione di analisi intermedie allo scopo di garantire un'adeguata potenza statistica alle analisi relative alla sopravvivenza. Attualmente lo studio sta arruolando i pazienti.

Il Farmaco

Nintedanib è un inibitore delle tirosin-chinasi (TKI), che ha come bersaglio tre recettori dei fattori di crescita: il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR), il recettore del fattore di crescita fibroblastico (FGFR) e il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR), oltre ad altri target come FLT3, RET, Abl and Src tyrosine-protein kinase signaling (27,28).

Possible Mechanisms of Nintedanib Action

- Triple kinase inhibitor
- Phosphatase activator
- Antiangiogenic, antitumor activity



Hilberg F, et al. *Cancer Res.* 2008;68(12):4774-4782.
Tai WT, et al. *J Hepatol.* 2014;61(1):89-97.

Questo farmaco viene utilizzato anche per una patologia non neoplastica come la fibrosi polmonare idiopatica. La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia polmonare fatale, caratterizzata da un andamento progressivo (29-31). Si associa a dispnea, tosse e ad una ridotta qualità della vita. Attualmente, gli obiettivi della cura dei pazienti prevedono il miglioramento degli outcomes, ottenuto mediante il rallentamento della progressione della malattia, l'aumento dell'aspettativa della vita e grazie al miglioramento della qualità della vita (32-34). Una diagnosi tempestiva ed accurata è importante per consentire ai pazienti di ricevere trattamenti nelle fasi precoci della malattia e di poter essere considerati per il trapianto polmonare (35). La raccomandazione condizionata per l'utilizzo di nintedanib nei pazienti con IPF si fonda sui risultati dei trial TOMORROW e INPULSIS, nei quali emergeva che nintedanib, somministrato alla dose di 150 mg per due volte al giorno, poteva determinare una diminuzione del tasso di riduzione annua della FVC, rispetto a quanto accadeva nei pazienti trattati con placebo (36-41). L'analisi dei risultati ottenuti nello studio INPULSIS ha infatti mostrato che l'efficacia terapeutica di nintedanib era coerente all'interno dei vari sottogruppi, definiti da diverse caratteristiche quali l'età (<65 vs ≥65 years), la razza (caucasica vs asiatica), il FVC % rispetto al predetto (≤70% vs >70%; ≤80% vs >80%, ≤90% vs >90%), la DLCO % rispetto al predetto (>40% vs ≤40%), ed alcuni altri criteri diagnostici (per esempio, l'evidenza di strutture honeycombing alla TC ad alta risoluzione e/o la conferma della presenza di UIP alla biopsia vs la possibile presenza di UIP con bronchiectasie da trazione rilevate alla TC ad alta risoluzione, senza valutazione biptica) (42-46). L'analisi dei dati degli studi TOMORROW e INPULSIS, inoltre, faceva emergere la capacità di nintedanib di

favorire una riduzione delle riacutizzazioni e della mortalità per la IPF, rispetto al placebo (47). Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, si è assistito alla comparsa di eventi avversi in più del 10% dei pazienti trattati con nintedanib. Tali reazioni indesiderate includevano diarrea, nausea, dolori addominali, vomito ed innalzamento degli enzimi epatici ed inoltre, comparivano più frequentemente nei pazienti sottoposti a terapia con nintedanib rispetto a quelli che assumevano il placebo (48,49). Nella maggior parte dei pazienti, gli eventi avversi sono stati gestiti attraverso una riduzione della dose del farmaco o grazie all'interruzione del trattamento (50). I risultati dello studio INPULSIS_ON, l'estensione attualmente in corso del trial INPULSIS, confermano i dati relativi al buon profilo di tollerabilità di nintedanib e alla sua efficacia nell'ostacolare la riduzione della FVC per oltre tre anni (51).

Per quanto riguarda, invece, l'utilizzo di questo farmaco in ambito oncologico, ricordiamo che la combinazione di Nintedanib (BIBF 1120) e docetaxel è stata approvata dall'EMA (European Medicines Agency) nei paesi dell'Unione Europea ed in alcuni altri stati per il trattamento dei pazienti affetti da adenocarcinoma NSCLC localmente avanzato, metastatico, o localmente recidivante dopo la prima linea chemioterapica (52). Può essere somministrato, inoltre, in associazione con diversi trattamenti antineoplastici, grazie al beneficio clinico che è in grado di determinare ed all'ampio profilo di sicurezza che ha dimostrato di possedere quando utilizzato nel trattamento di diverse tipologie di tumori (27).

Nei pazienti con MPM non aggredibile mediante un intervento di resezione chirurgica, la possibilità di agire sulle 3 maggiori vie di segnale pro-angiogenetiche (VEGF, PDGF e FGF) potrebbe garantire un maggior beneficio rispetto a quello ottenuto avendo come target altri fattori anti-angiogenetici noti. Nintedanib, inoltre, esercita un'azione inibitoria anche nei confronti di Src, (27) molecola che gioca un ruolo importante in diversi pathways neoplastici e che risulta implicata nella patogenesi del mesotelioma. L'inibizione di Src è stata quindi proposta come target terapeutico per il MPM (53). Negli studi preclinici, nintedanib ha ridotto la crescita e la capacità di metastatizzare delle linee cellulari del MPM e ha permesso un aumento della sopravvivenza in un modello di xenotrapianto di MPM ortotopico. Pertanto, viene considerato un valido candidato per il trattamento del MPM non resecabile (54).

Lo studio sperimentale

LUME-Meso è un trial di fase II/III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Lo studio confronta, nei pazienti affetti da MPM non resecabile, l'efficacia di nintedanib in combinazione con la chemioterapia standard a base di pemetrexed+cisplatino, seguita dal mantenimento con nintedanib, versus placebo in associazione con pemetrexed+cisplatino, seguito dal placebo in monoterapia. Lo studio, che inizialmente era unicamente un trial esplorativo di fase II, randomizzato, in doppio cieco, è stato allargato per includere una fase III di conferma, a seguito della raccomandazione espressa da un comitato interno di monitoraggio dei dati dopo la revisione dei risultati della fase II. A seguito del completamento dell'arruolamento nei pazienti nello studio di fase II, sono stati presentati i risultati relativi all'end point primario, la PFS (55). Tale evento, ha permesso che il 12 Dicembre 2016 nintedanib ottenesse la designazione di Medicinale Orfano per il trattamento del mesotelioma da parte della US Food and Drug Administration. I pazienti sono attualmente in fase di arruolamento nella fase III dello studio ed i dati raccolti verranno analizzati indipendentemente.

Obiettivo dello Studio, Disegno dello Studio e Regime Posologico

L'obiettivo consiste nel valutare la tollerabilità e l'efficacia della terapia standard con l'aggiunta di nintedanib, seguita dalla somministrazione di nintedanib di mantenimento, versus la chemioterapia standard a base di cisplatino+pemetrexed combinata con placebo, seguita da somministrazioni di placebo in monoterapia, come trattamento di prima linea del MPM non aggredibile chirurgicamente.

I pazienti arruolati sono randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere pemetrexed (500 mg/m²)/cisplatino (75 mg/m²) il giorno 1, per un massimo di 6 cicli, associati a nintedanib (200 mg due volte al giorno) o placebo (2 somministrazioni giornaliere) dal giorno 2 al giorno 21. I pazienti successivamente saranno sottoposti a terapia di mantenimento con nintedanib o placebo fino alla dimostrazione di inequivocabile progressione di malattia (PD), allo sviluppo di gravi tossicità, alla revoca del consenso o fino al decesso. I pazienti che, secondo il parere dello sperimentatore, potrebbero trarre un beneficio clinico nella prosecuzione della terapia, dopo la progressione della malattia, potranno continuare il trattamento con nintedanib/placebo.

Sulla base dei risultati della fase II dello studio, che includeva pazienti che presentavano MPM ad istologia epitelioide e bifasica, è stato previsto nella fase III l'arruolamento di 450 pazienti, caratterizzati unicamente da MPM ad istologia epitelioide.

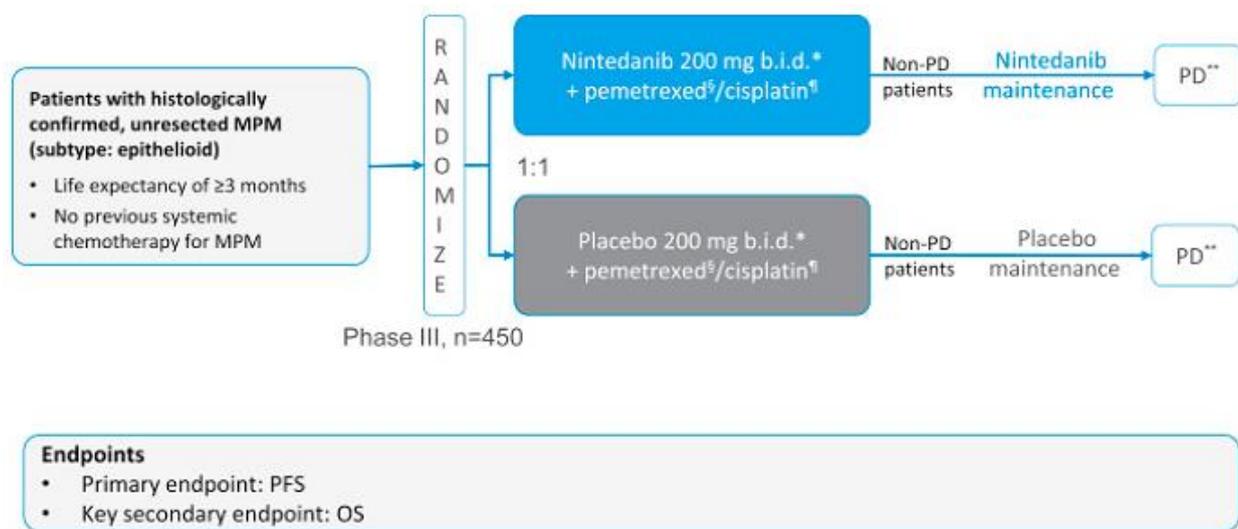


Figura 1. Disegno della fase III del trial LUME-Meso.

*Nintedanib è somministrato dal giorno 2 al 21;

¶Cisplatin 75 mg/m² in infusione endovenosa. per 2 ore il giorno 1 di ciascun ciclo, della durata di 21 giorni, per un massimo di 6 cicli; §Pemetrexed 500 mg/m² in infusione endovenosa in 10 minuti il giorno 1 di ciascun ciclo, della durata di 21 giorni, per un massimo di 6 cicli;

**Trattamento dopo la progressione è ammesso qualora sia atteso un vantaggio clinico.

Abbreviations: b.i.d. = due volte al giorno; I.V. = endovenosa; MPM = mesotelioma pleurico maligno; OS = sopravvivenza globale (overall survival); PD = Progressione di malattia; PFS = malattia libera da progressione (progression-free survival).

Criteri di Eleggibilità

Lo studio viene condotto nel rispetto degli accordi della dichiarazione di Helsinki ed a seguito della necessaria approvazione da parte del comitato etico.

Tutti i pazienti devono fornire il proprio consenso informato in forma scritta. La fase III dello studio sta attualmente arruolando pazienti con MPM epitelioide non resecabile, a seguito della conferma istologica della diagnosi. Sebbene i pazienti eleggibili per una resezione radicale o per la chirurgia in elezione (per es. pleurectomia) non siano arruolabili, un intervento precedente, se eseguito come minimo 4 settimane prima della randomizzazione, è permesso qualora si assista alla completa guarigione ed alla persistenza di residui di malattia misurabili.

End Point dello Studio

L'end point primario è la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS), invece, rappresenta end point secondario principale. Altri end point secondari comprendono la valutazione della risposta obiettiva tumorale (ORR) e la percentuale di pazienti che riportano una risposta completa, parziale o un controllo stabile della malattia (DCR), secondo i Criteri RECIST modificati (56). Un ulteriore obiettivo della fase III dello studio consiste nella valutazione della qualità della vita correlata allo stato di salute, attraverso l'ausilio dei questionari EuroQoL-5 di autovalutazione dello stato di salute e della Scala di valutazione dei Sintomi dei Tumori Polmonari (LCSS-Meso) per il mesotelioma (57,58).

Attraverso le analisi immunoistochimiche o di genetica molecolare saranno inoltre condotte analisi esplorative sui campioni biologici, allo scopo di testare il valore di alcuni marcatori, come la mesotelina, la proteina merlin (prodotta dal gene NF2) e la proteina 1 associata a BRCA1, in qualità fattori predittivi o prognostici.

Nel corso dello studio, inoltre, verrà monitorata la tolleranza al trattamento mediante la valutazione delle variazioni dei parametri di laboratorio e della frequenza e della severità degli eventi avversi, secondo i criteri CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03), stabiliti dal National Cancer Institute (NCI) (59).

Conclusione

Come sempre, l'obiettivo principale della ricerca è quello di allungare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita.

Lo studio, relativo alla nuova terapia mira a raggiungere questi obiettivi, sebbene la ricerca richieda dei tempi necessari per avvalorare questi dati, prima che i risultati diventino applicabili alla pratica clinica.

Lo studio LUME-Meso di fase II/III determinerà se la combinazione di nintedanib con il trattamento standard a base cisplatino+pemetrexed sia in grado di offrire un beneficio clinico ai pazienti.

La fase III dello studio è attualmente in corso, e i pazienti con MPM non resecabile, che presentano i criteri di eleggibilità, vengono arruolati nei centri attivi presenti in Nord e Sud America, Europa, Africa, Australia, ed Asia.

Referenze

1. Baas, P. et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 Suppl 5, v31-39 (2015).
2. Scherpereel, A. et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 35, 479-495 (2010).
3. Wagner, J. C., Sleggs, C. A. & Marchand, P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 17, 260-271 (1960).
4. Steele, J. P. C. Prognostic factors for mesothelioma. *Hematol Oncol Clin North Am* 19, 1041-1052, vi (2005).
5. NCCN Guidelines. Malignant Pleural Mesothelioma Version 3.2016. (Available at: <https://www.nccn.org/labs/articl>).
6. van Meerbeeck, J. P., Scherpereel, A., Surmont, V. F. & Baas, P. Malignant pleural mesothelioma: the standard of care and challenges for future management. *Crit Rev Oncol Hematol* 78, 92-111 (2011).
7. Vogelzang, N. J. et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21, 2636-2644 (2003).
8. Gelvez-Zapata, S. M., Gaffney, D., Scarci, M. & Coonar, A. S. What is the survival after surgery for localized malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 16, 533-537 (2013).
9. Ceresoli, G. L. et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 24, 1443-1448 (2006).
10. Dubey, S. et al. A phase II study of sorafenib in malignant mesothelioma: results of Cancer and Leukemia Group B 30307. *J Thorac Oncol* 5, 1655-1661 (2010).
11. Nowak, A. K. et al. A phase II study of intermittent sunitinib malate as second-line therapy in progressive malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 7, 1449-1456 (2012).
12. Buikhuisen, W. A. et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 14, 543-551 (2013).
13. Kindler, H. L. et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 30, 2509-2515 (2012).
14. Ohta, Y. et al. VEGF and VEGF type C play an important role in angiogenesis and lymphangiogenesis in human malignant mesothelioma tumours. *Br J Cancer* 81, 54-61 (1999).
15. Jackman, D. M. et al. Erlotinib plus bevacizumab in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 113, 808-814 (2008).
16. Dowell, J. E. et al. A multicenter phase II study of cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 77, 567-571 (2012).
17. Ceresoli, G. L. et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 109, 552-558 (2013).
18. Reck, M. et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 27, 1227-1234 (2009).
19. Hurwitz, H. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350, 2335-2342 (2004).
20. Giantonio, B. J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25, 1539-1544 (2007).
21. Zhu, X., Wu, S., Dahut, W. L. & Parikh, C. R. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 49, 186-193 (2007).
22. Gray, R., Bhattacharya, S., Bowden, C., Miller, K. & Comis, R. L. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27, 4966-4972 (2009).
23. Strizzi, L. et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *J Pathol* 193, 468-475 (2001).
24. Garland, L. L. et al. Phase II study of cediranib in patients with malignant pleural mesothelioma: SWOG S0509. *J Thorac Oncol* 6, 1938-1945 (2011).
25. Tsao, A. S. et al. Inhibition of c-Src expression and activation in malignant pleural mesothelioma tissues leads to apoptosis, cell cycle arrest, and decreased migration and invasion. *Mol Cancer Ther* 6, 1962-1972 (2007).
26. Zalcman, G. et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387, 1405-1414 (2016).
27. Roth, G. J. et al. Nintedanib: from discovery to the clinic. *J Med Chem* 58, 1053-1063 (2015).
28. Stinchcombe, T. E. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 6, 240-253 (2014).
29. Buendia-Roldan, I., Mejia, M., Navarro, C. & Selmán, M. Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical behavior and aging associated comorbidities. *Respir Med* 129, 46-52 (2017).
30. Raghu, G. & Richeldi, L. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 129, 24-30 (2017).
31. Hewitt, R. J. & Molyneaux, P. L. The respiratory microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Transl Med* 5, 250 (2017).
32. Koo, S.-M. & Uh, S.-T. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view. *Korean J Intern Med* 32, 600-610 (2017).
33. Johansson, K. A. et al. Antacid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: more questions than answers? *Lancet Respir Med* 5, 591-598 (2017).
34. Chioma, O. S. & Drake, W. P. Role of Microbial Agents in Pulmonary Fibrosis. *Yale J Biol Med* 90, 219-227 (2017).
35. Aiello, M. et al. The earlier, the better: Impact of early diagnosis on clinical outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 44, 7-15 (2017).
36. Fukihara, J. & Kondoh, Y. Nintedanib (OFEV) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 10, 1247-1254 (2016).
37. Inomata, M., Nishioka, Y. & Azuma, A. Nintedanib: evidence for its therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis. *Core Evid* 10, 89-98 (2015).
38. Mazzei, M. E., Richeldi, L. & Collard, H. R. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 9, 121-129 (2015).
39. Richeldi, L. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 365, 1079-1087 (2011).
40. Richeldi, L. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 370, 2071-2082 (2014).
41. Woodcock, H. V., Molyneaux, P. L. & Maher, T. M. Reducing lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: potential of nintedanib. *Drug Des Devel Ther* 7, 503-510 (2013).
42. Costabel, U. et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 193, 178-185 (2016).
43. Kolb, M. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 72, 340-346 (2017).
44. Raghu, G. et al. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 195, 78-85 (2017).
45. T.M. Maher, Effect of baseline FVC on lung function decline with nintedanib in patients with IPF. *Eur. Respir. J., Suppl.*
46. T.M. Maher, No effect of baseline diffusing capacity of lung for carbon monoxide on benefit of nintedanib. *Eur. Respir. J.*

47. Richeldi, L. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials. *Respir Med* 113, 74-79 (2016).
48. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc <http://bidocs.boehringeringelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=ren>.
49. Boehringer Ingelheim International GmbH http://products.boehringer-ingelheim.com/OFEV/sites/default/files/OFEV_SmPC_2016.
50. Corte, T. et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 16, 116 (2015).
51. Crestani, Long-term treatment with nintedanib in patients with IPF: an update from INPULSIS®-ON *Eur. Respir. J.*, 48 (Su).
52. Reck, M. 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).
53. Menges, C. W. et al. A Phosphotyrosine Proteomic Screen Identifies Multiple Tyrosine Kinase Signaling Pathways Aberrantly Activated in Malignant Mesothelioma. *Genes Cancer* 1, 493-505 (2010).
54. Laszlo V, Ozsar J, Klikovits T, et al. Preclinical investigation of the therapeutic potential of nintedanib in malignant.
55. Grosso, N. Steele, S. Novello, et al. OA22.02 Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with MPM: phase II findi.
56. Byrne, M. J. & Nowak, A. K. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 15, 257-260 (2004).
57. Trippoli, S., Vaiani, M., Lucioni, C. & Messori, A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 19, 855-863 (2001).
58. Hollen, P. J., Gralla, R. J., Liepa, A. M., Symanowski, J. T. & Rusthoven, J. J. Measuring quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): psychometric properties of the. *Support Care Cancer* 14, 11-21 (2006).
59. Elman, S. A., Ware, J. H., Gottlieb, A. B. & Merola, J. F. Adaptive Clinical Trial Design: An Overview and Potential Applications in Dermatology. *J Invest Dermatol* 136, 1325-1329 (2016).