

Antifibroticos en fibrosis pulmonar idiopática



Hospital San Juan de Dios - CDT
Asistencial Docente
"El Primero de Chile"



**DR. JOSE LUIS VELASQUEZ
MELLADO**



**UNIDAD DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**



HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS




GUIAS CHILENAS DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

COMISIÓN ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES
(Grupo VELCRO)

SOCIEDAD CHILENA DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

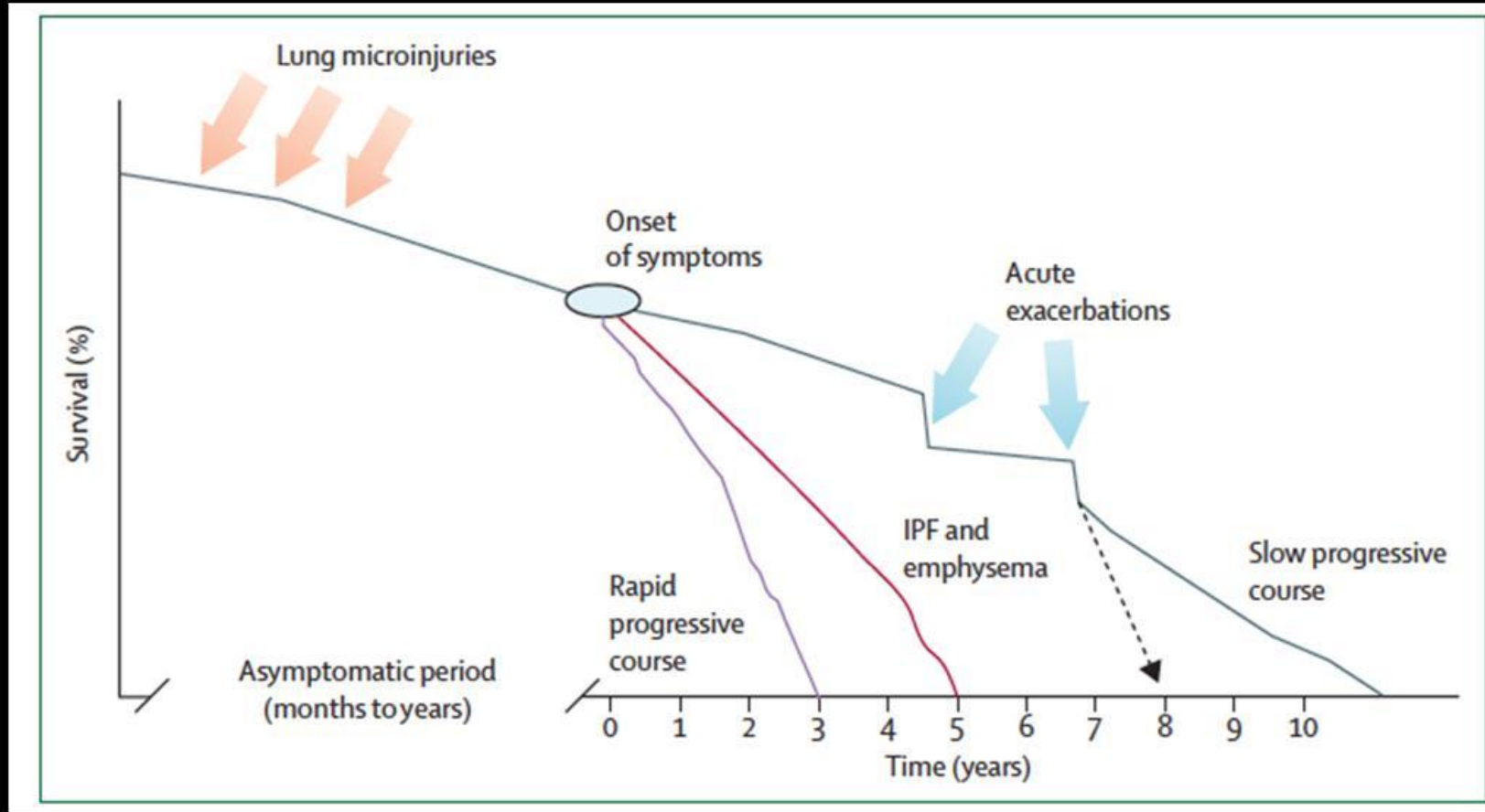




Fibrosis Pulmonar Idiopática

- Es una condición de fibrosis pulmonar progresiva
- Predominantemente afecta a la población mayor
- Asociada a importante morbi-mortalidad
- Sobrevida de 3 a 5 años

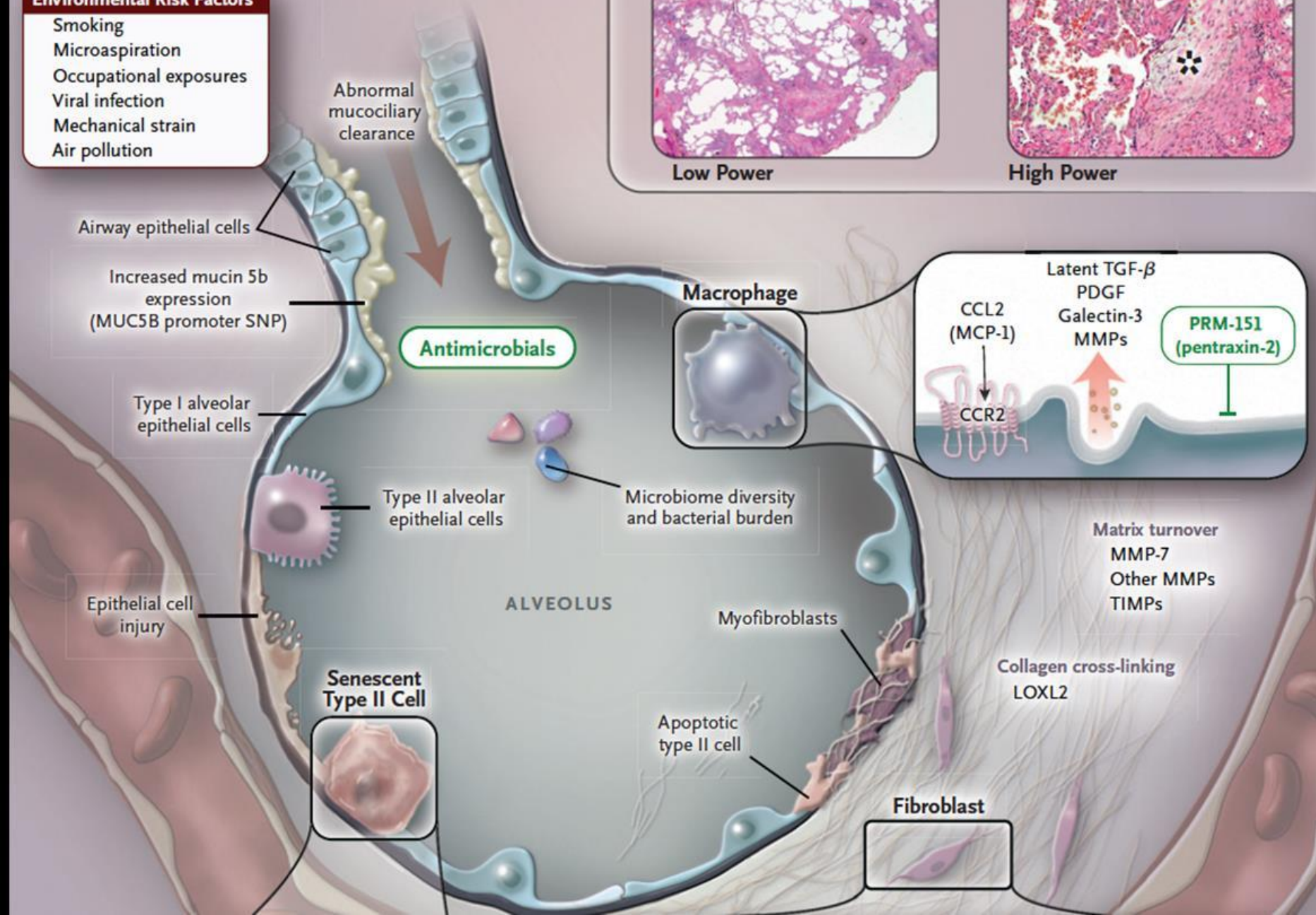
Historia Natural



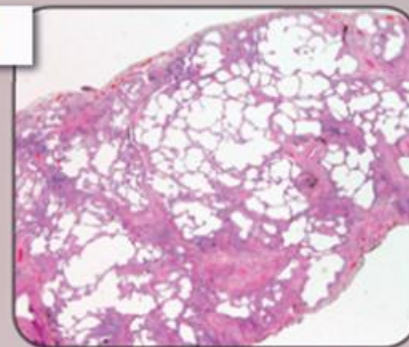
A

Environmental Risk Factors

Smoking
Microaspiration
Occupational exposures
Viral infection
Mechanical strain
Air pollution

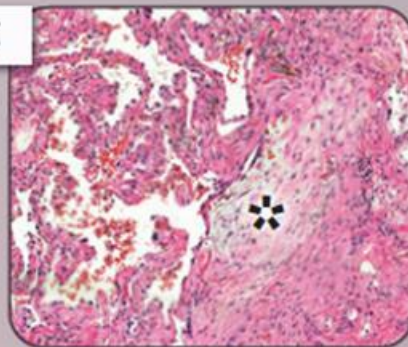


B



Low Power

C



High Power

CONCLUSIONS

Increased risks of death and hospitalization were observed in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who were treated with a combination of prednisone, azathioprine, and NAC, as compared with placebo. These findings provide evidence against the use of this combination in such patients. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute and the Cowlin Family Fund; ClinicalTrials.gov number, NCT00650091.)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network*

Pirfenidona



- Es una piridona con efectos antiinflamatorios y antioxidantes
- Antagonista de los efectos del factor de crecimiento transformante B1 in vitro.
- Actúa como antifibrótico alterando la expresión, síntesis y acumulación de colágeno.
- Inhibe el reclutamiento, proliferación y expresión de las células productoras de matriz extracelular.

Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials

Paul W Noble, Carlo Albera, Williamson Z Bradford, Ulrich Costabel, Marilyn K Glassberg, David Kardatzke, Talmadge E King Jr, Lisa Lancaster, Steven A Sahn, Javier Szwarcberg, Dominique Valeyre, Roland M du Bois, for the CAPACITY Study Group

Summary

Background Idiopathic pulmonary fibrosis is a progressive and fatal lung disease with inevitable loss of lung function. The CAPACITY programme (studies 004 and 006) was designed to confirm the results of a phase 2 study that suggested that pirfenidone, a novel antifibrotic and anti-inflammatory drug, reduces deterioration in lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

ORIGINAL ARTICLE

A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Talmadge E. King, Jr., M.D., Williamson Z. Bradford, M.D., Ph.D.,
Socorro Castro-Bernardini, M.D., Elizabeth A. Fagan, M.D.,
Ian Glaspole, M.B., B.S., Ph.D., Marilyn K. Glassberg, M.D., Eduard Gorina, M.D.,
Peter M. Hopkins, M.D., David Kardatzke, Ph.D., Lisa Lancaster, M.D.,
David J. Lederer, M.D., Steven D. Nathan, M.D., Carlos A. Pereira, M.D.,
Steven A. Sahn, M.D., Robert Sussman, M.D., Jeffrey J. Swigris, D.O.,
and Paul W. Noble, M.D., for the ASCEND Study Group*

Criterios de inclusión

555 paciente con FPI

Aleatorio 1:1

Pirfenidona 2403 mg dia : placebo

Tratados durante 52 semanas

FVC $\geq 50\%$ del valor predicho

DL_{CO} 30-79% del valor predicho

FEV₁ / FVC ≥ 0.7

Endpoints

Primary endpoint

- Caída de Capacidad Vital o muerte a la semana 52

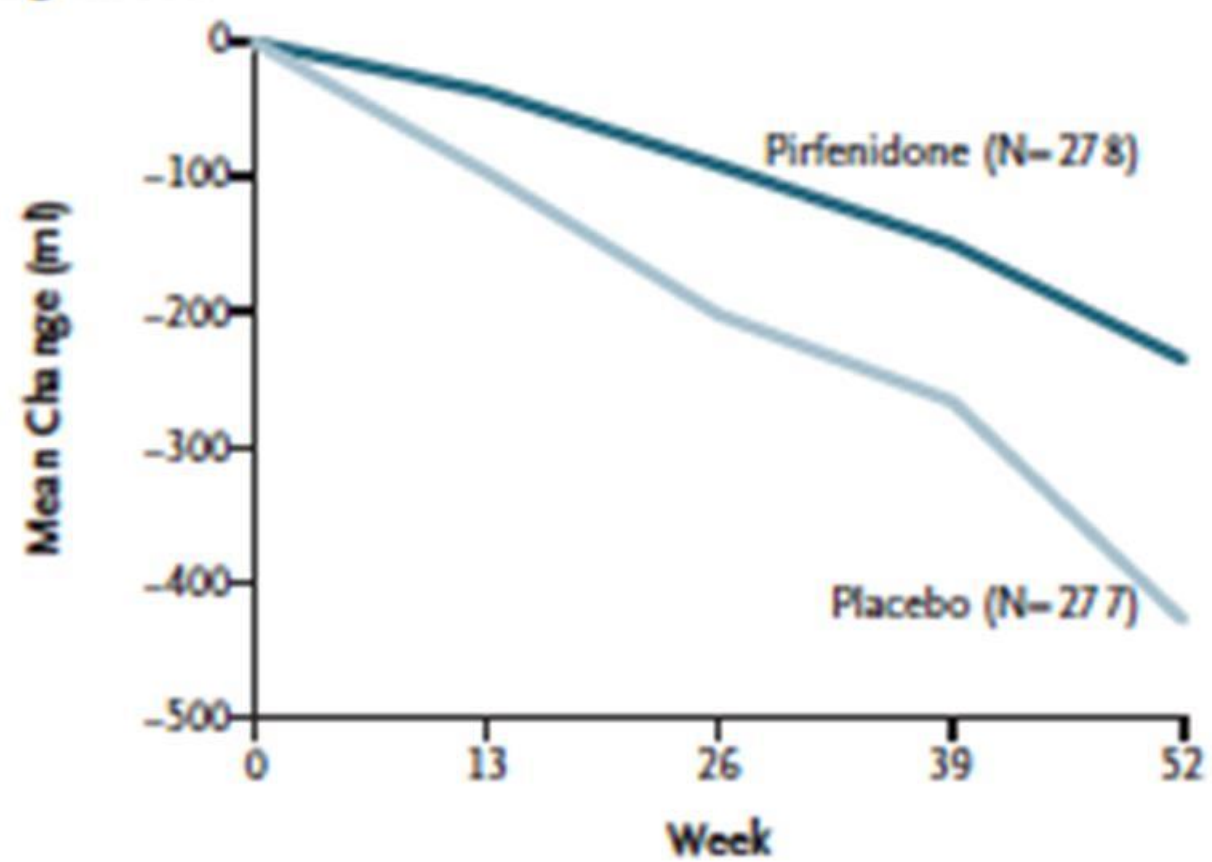
Key secondary endpoints

- Supervivencia libre de progresión de enfermedad
- Distancia en TM6M
- Progresión libre de enfermedad
- Todas las causas de Mortalidad relacionadas al tto.

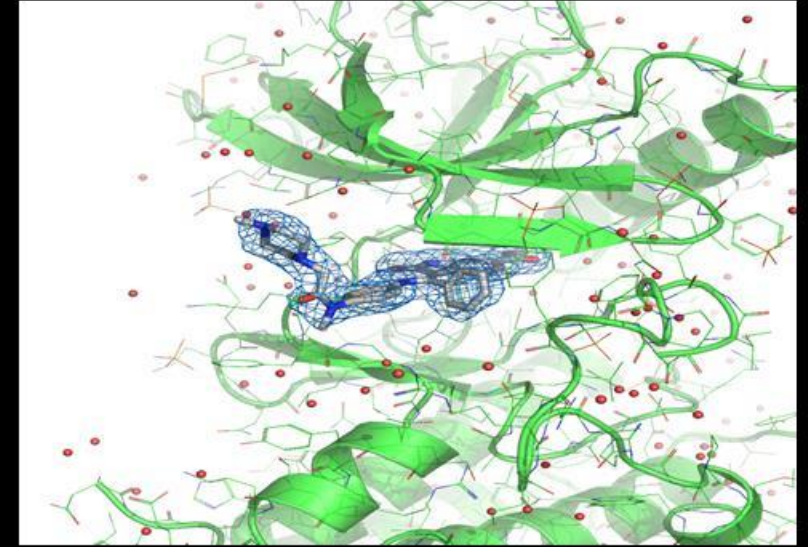
ASCEND Resultados

- Reducción significativa de la progresión de enfermedad medida:
 - CVF % predicho: Pirfenidona 16.5% grupo placebo: 31.8%
 - El 22.7 % de los pactes con plrfenidona no presento declinación CVF v/s 9.7% grupo placebo.
 - Pendiente lineal a la sem 52 -164 ml (Pirfenidona) -280 ml (placebo) diferencia absoluta de 116 ml
- Cambios positivo en TM6M
- Mayor tiempo libre de enfermedad
- RAM: 14.4% para grupo con Perfenidona v/s 10.8% para placebo, lo que estable un buen perfil riesgo beneficio.

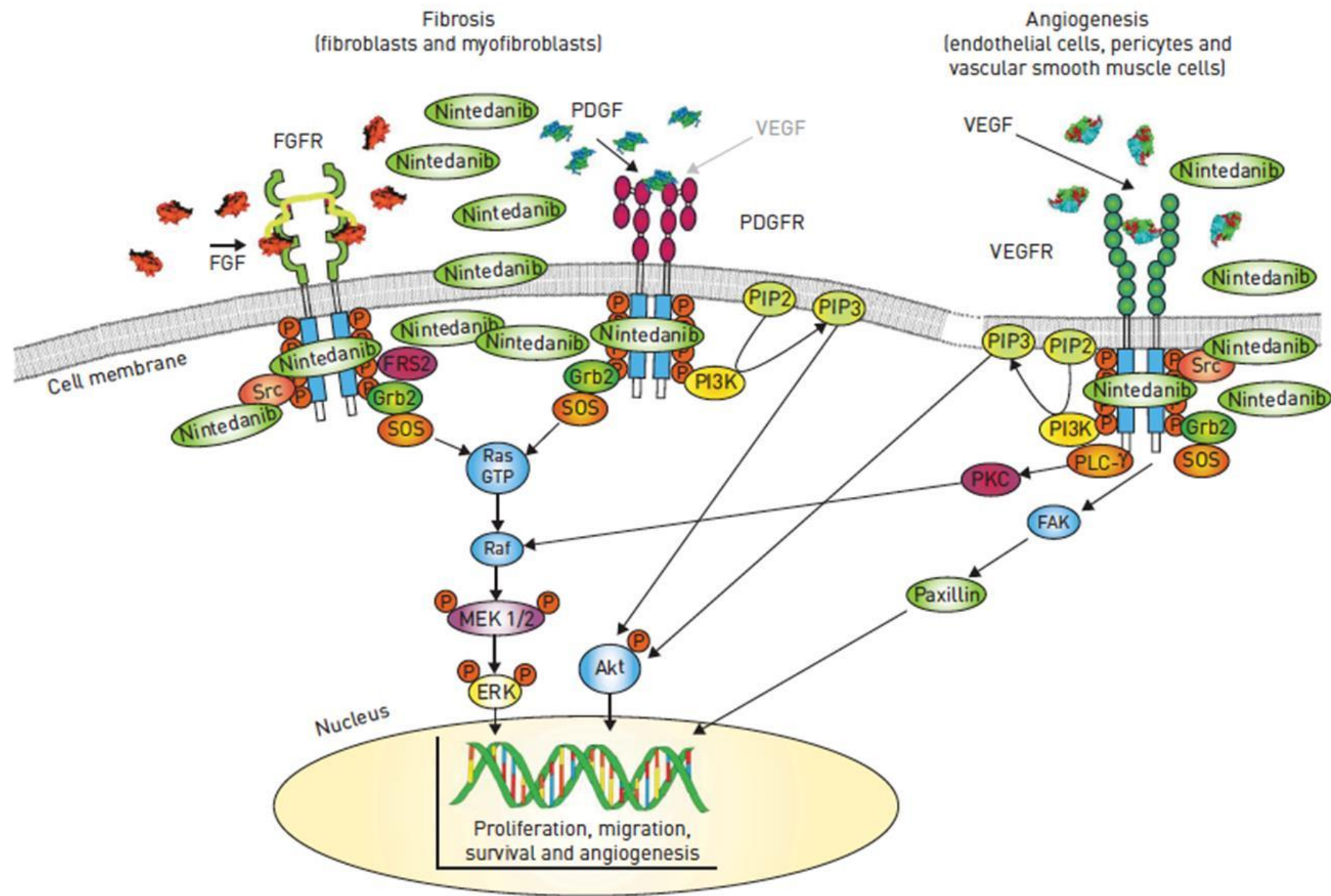
B Change in FVC



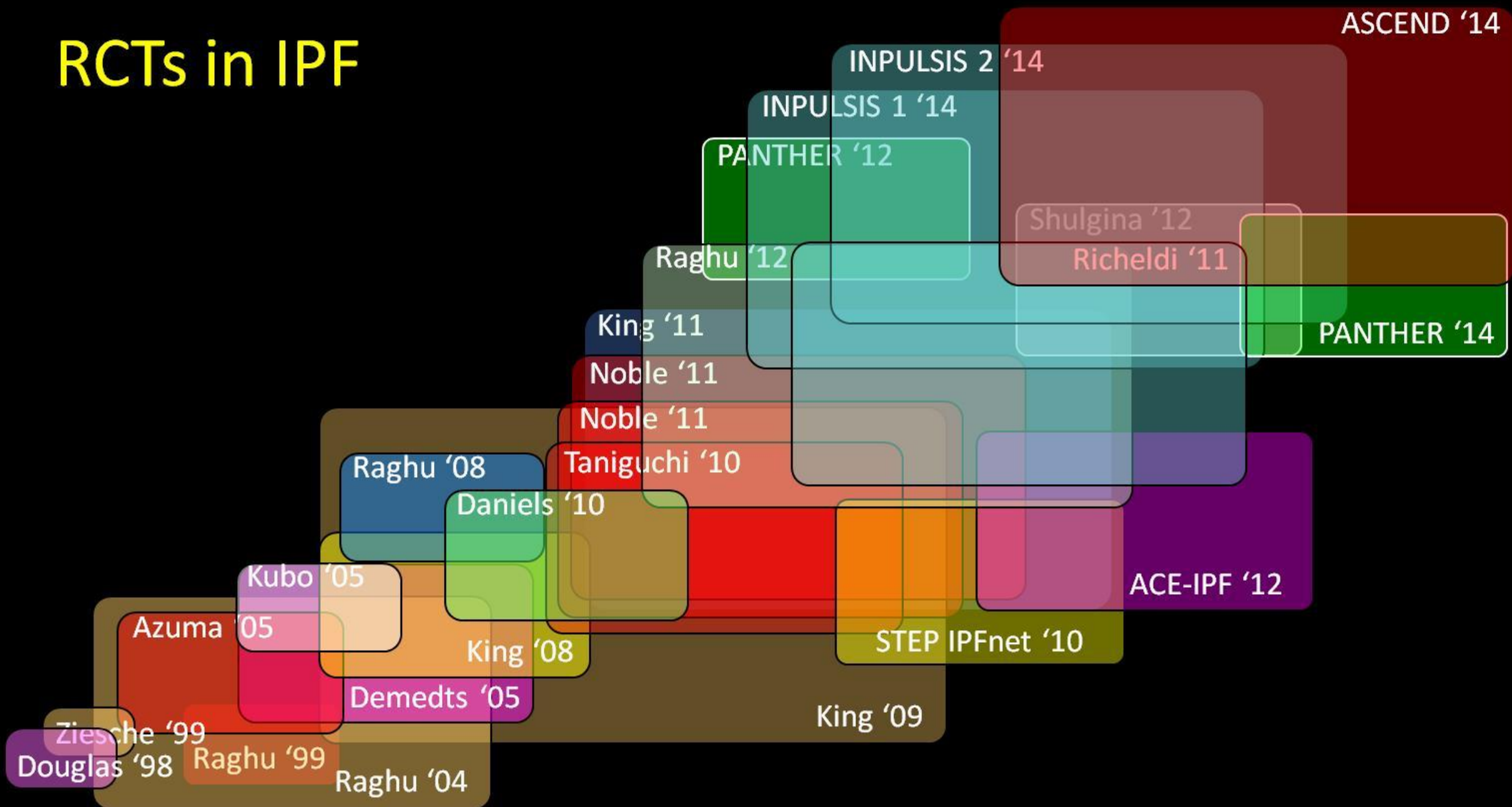
Nintedanib

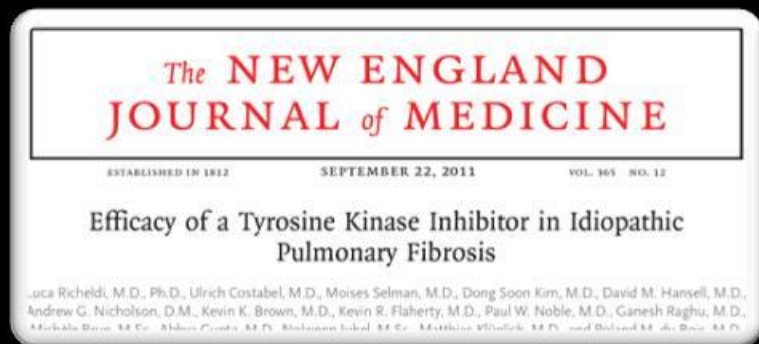


- Molécula anti Tirosina Quinasa no selectiva
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)
- Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)
- Factor de crecimiento de los Fibroblastos (FGF)



RCTs in IPF





Estudio Fase 2 doble ciego, controlado con placebo, **TOMORROW**, con BIBF 1120

432 pactes aleatorizados a 4 dosis diferentes de Nintedanib (50 mg/dia, 50mg cada 12horas, 100mg cada12 horas, 150mg cada 12 hrs) vs placebo

CI:

- FPI por criterios de ATS/ERS
- CVF > 50% , DLCO 30-79%, PaO2 > 55

NEJM 2011; 365: 1079-1087

TOMORROW: RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, 52-WEEK, DOSE-FINDING TRIAL



n=randomized patients

Endpoints

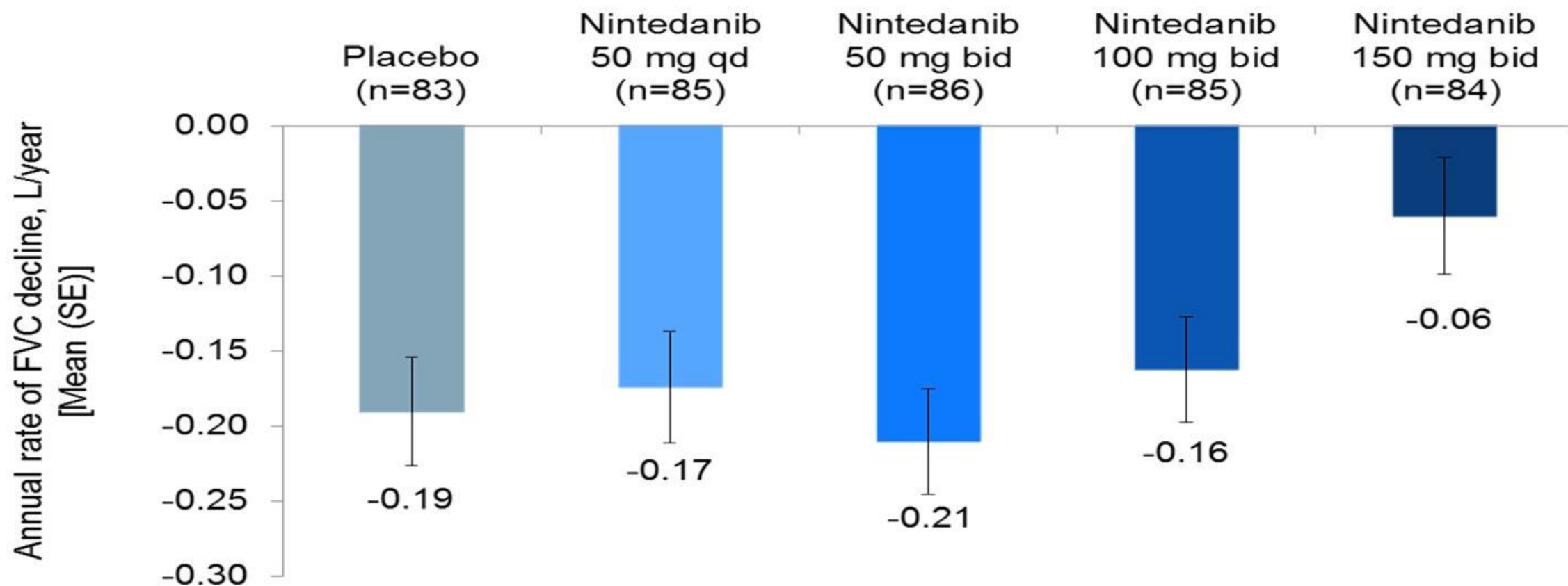
Primary endpoint

- Declinación anual CVF (mL/año)

Key secondary endpoints

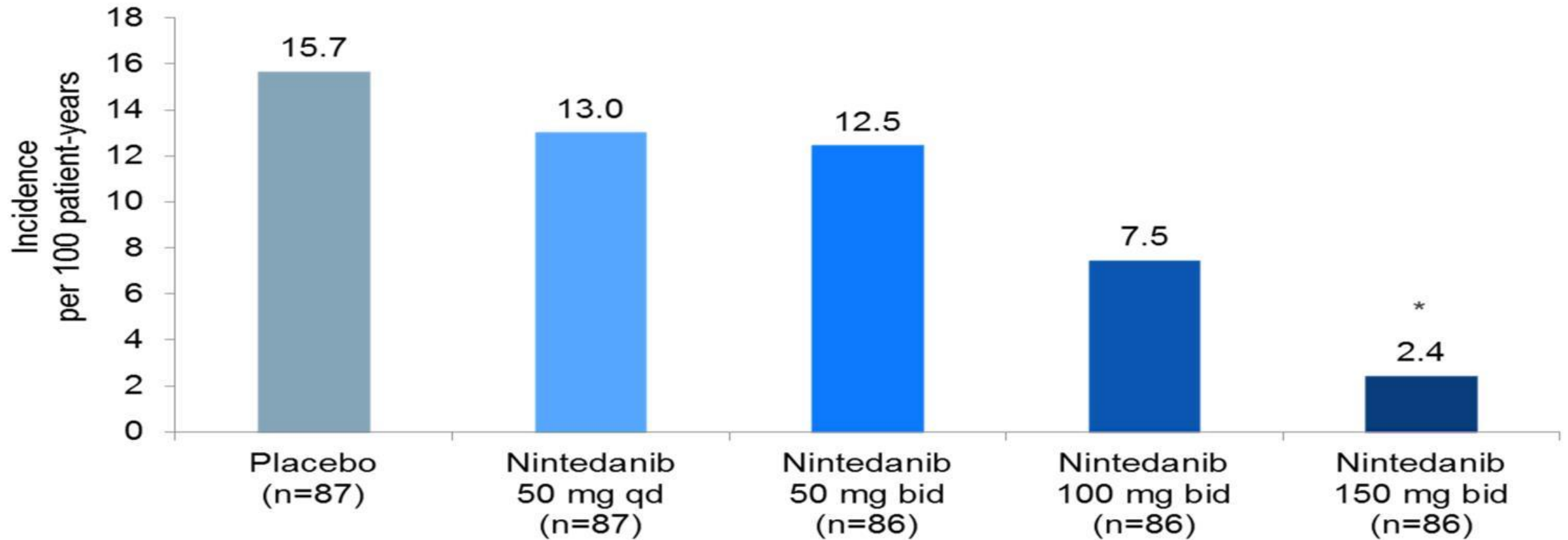
- Exacerbación Aguda

TOMORROW: DECLINE IN FVC (PRIMARY ENDPOINT)



Difference between nintedanib 150 mg bid and placebo: $p=0.064$ vs placebo (pre-specified primary multiplicity-corrected analysis [closed testing]); $p=0.014$ vs placebo (pre-specified hierarchical testing)

TOMORROW: ACUTE EXACERBATIONS (SECONDARY ENDPOINT)



*p=0.02 vs placebo

TOMORROW: ADVERSE EVENTS

Event	Placebo (N=85)	BIBF 1120				Total (N=428)
		50 mg Once Daily (N=86)	50 mg Twice Daily (N=86)	100 mg Twice Daily (N=86)	150 mg Twice Daily (N=85)	
		<i>number of patients (percent)</i>				
Any adverse event	77 (90.6)	78 (90.7)	78 (90.7)	82 (95.3)	80 (94.1)	395 (92.3)
Most frequent adverse events*						
Diarrhea	13 (15.3)	9 (10.5)	17 (19.8)	32 (37.2)	47 (55.3)	118 (27.6)
Cough	17 (20.0)	11 (12.8)	17 (19.8)	20 (23.3)	8 (9.4)	73 (17.1)
Nausea	8 (9.4)	9 (10.5)	8 (9.3)	17 (19.8)	20 (23.5)	62 (14.5)
Bronchitis	11 (12.9)	11 (12.8)	16 (18.6)	7 (8.1)	9 (10.6)	54 (12.6)
Dyspnea	11 (12.9)	7 (8.1)	14 (16.3)	13 (15.1)	6 (7.1)	51 (11.9)
Progression of idiopathic pulmonary fibrosis	11 (12.9)	11 (12.8)	7 (8.1)	9 (10.5)	4 (4.7)	42 (9.8)
Vomiting	4 (4.7)	1 (1.2)	6 (7.0)	11 (12.8)	11 (12.9)	33 (7.7)
Upper abdominal pain	3 (3.5)	6 (7.0)	10 (11.6)	2 (2.3)	10 (11.8)	31 (7.2)
Severe adverse events	20 (23.5)	21 (24.4)	17 (19.8)	19 (22.1)	19 (22.4)	96 (22.4)
Serious adverse events	26 (30.6)	26 (30.2)	23 (26.7)	18 (20.9)	23 (27.1)	116 (27.1)
Fatal adverse events	12 (14.1)	10 (11.6)	4 (4.7)	5 (5.8)	1 (1.2)	32 (7.5)
Adverse events requiring hospitalization	22 (25.9)	22 (25.6)	18 (20.9)	15 (17.4)	23 (27.1)	100 (23.4)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 29, 2014

VOL. 370 NO. 22

Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Roland M. du Bois, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Arata Azuma, M.D., Ph.D.,
Kevin K. Brown, M.D., Ulrich Costabel, M.D., Vincent Cottin, M.D., Ph.D., Kevin R. Flaherty, M.D.,
David M. Hansell, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Dong Soon Kim, M.D., Martin Kolb, M.D., Ph.D.,
Andrew G. Nicholson, D.M., Paul W. Noble, M.D., Moisés Selman, M.D., Hiroyuki Taniguchi, M.D., Ph.D.,
Michèle Brun, M.Sc., Florence Le Maulf, M.Sc., Mannaïg Girard, M.Sc., Susanne Stowasser, M.D.,
Rozsa Schlenker-Herceg, M.D., Bernd Disse, M.D., Ph.D., and Harold R. Collard, M.D.,
for the INPULSIS Trial Investigators*

Criterios de inclusión

Edad ≥ 40 años

Diagnóstico de FPI dentro de los 5 años de randomización

TACAR tórax

Patrón Tomografico consistente con FPI evaluado por [Revisor central](#)

FVC $\geq 50\%$ del valor predicho

DL_{CO} 30-79% del valor predicho

$FEV_1 / FVC \geq 0.7$

Endpoints

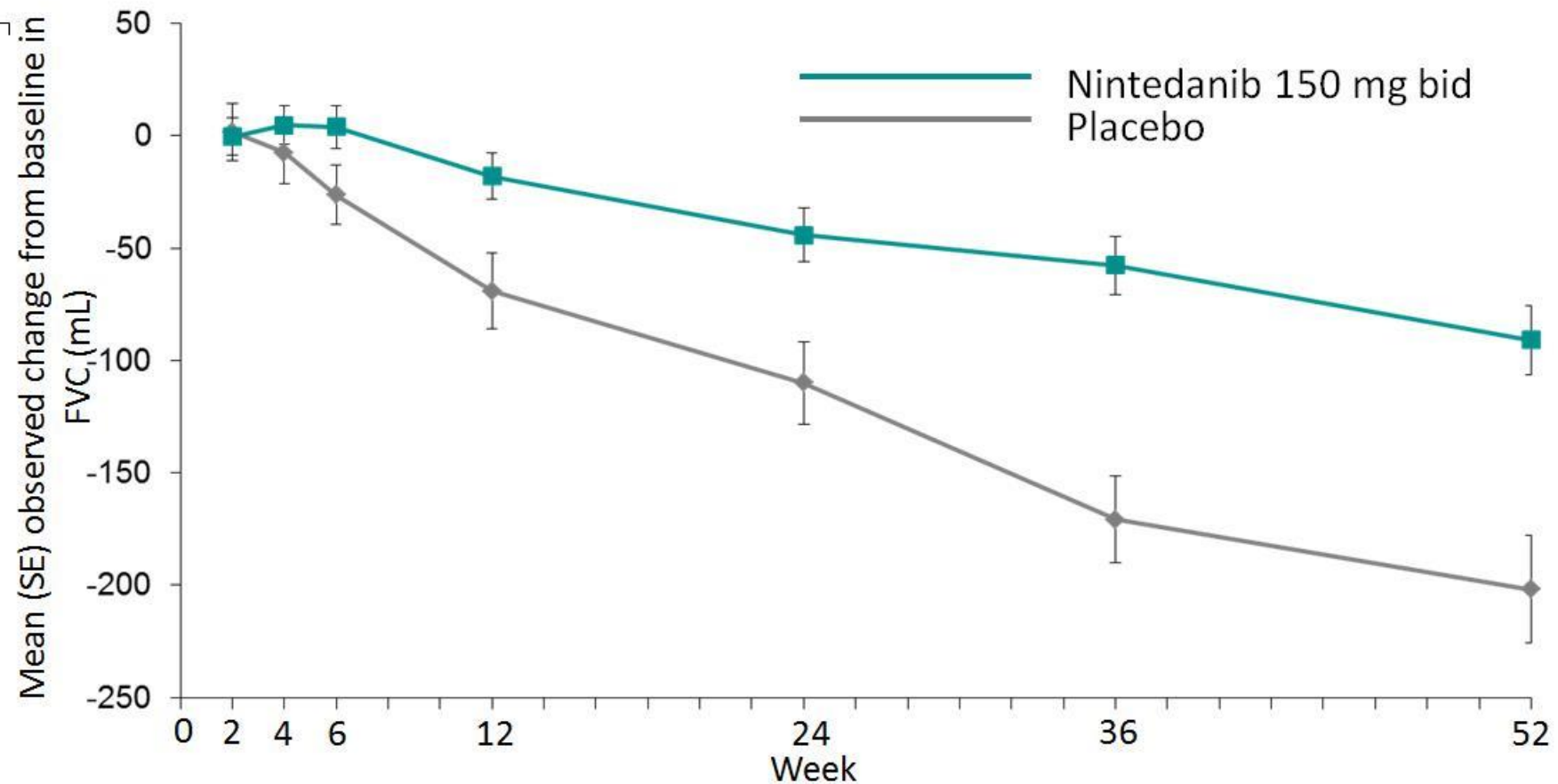
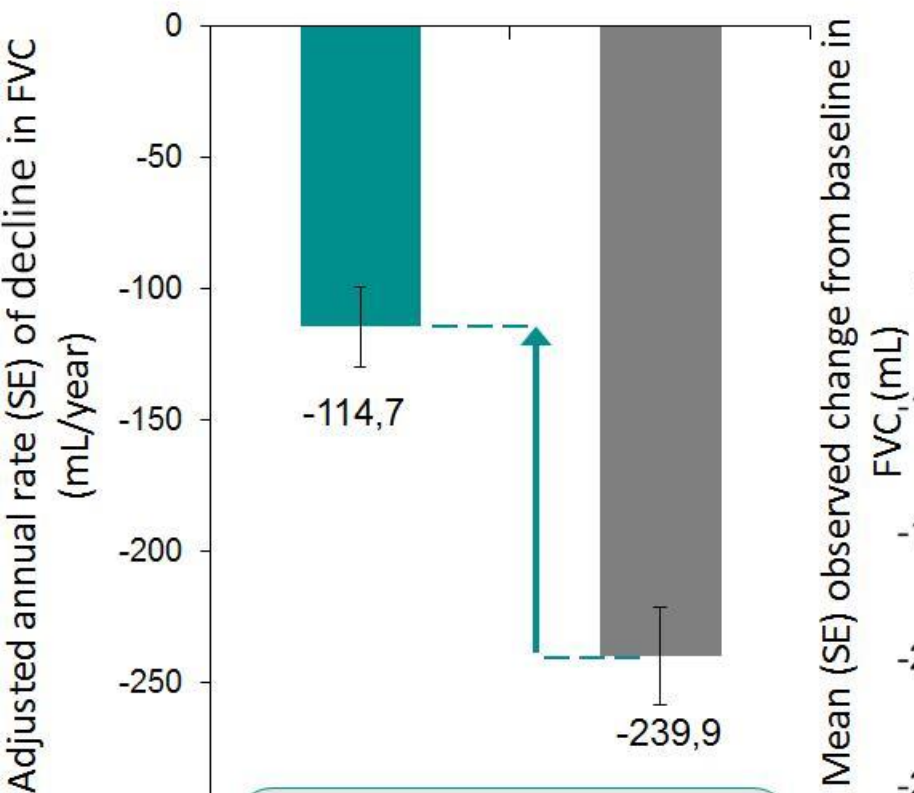
Primary endpoint

- Declinación anual CVF (mL/año)

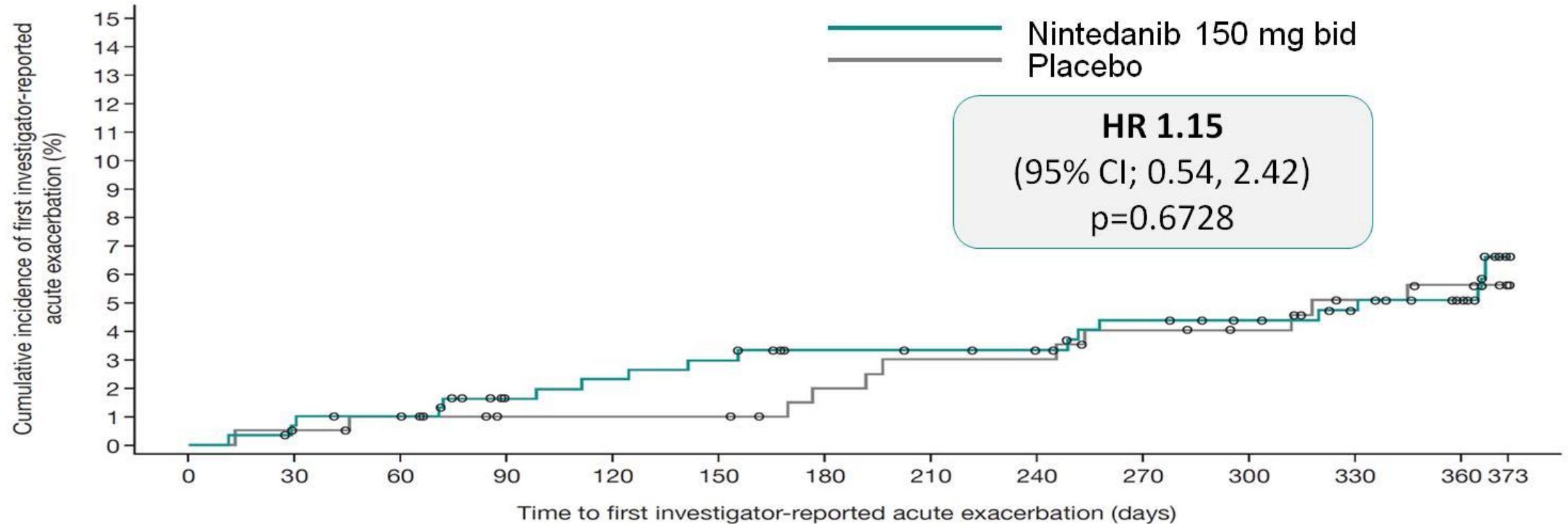
Key secondary endpoints

- Exacerbación en 52 semanas de seguimiento

Primary efficacy endpoint in INPULSIS-1



TIME TO FIRST ACUTE EXACERBATION (INVESTIGATOR-REPORTED) IN INPULSIS-1



No. of patients

Nintedanib
Placebo

309	306	304	292	290	288	283	282	280	275	271	267	258	233
204	202	200	197	197	197	193	191	191	188	186	181	178	170

Nintedanib 150 mg bid (n=309)

Placebo (n=204)

Patients with ≥ 1 acute exacerbation, n (%)

19 (6.1)

11 (5.4)

MOST FREQUENT ADVERSE EVENTS*

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
No of patients (%)	Nintedanib 150 mg bid (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib 150 mg bid (n=329)	Placebo (n=219)
Diarrhea	190 (61.5)	38 (18.6)	208 (63.2)	40 (18.3)
Nausea	70 (22.7)	12 (5.9)	86 (26.1)	16 (7.3)
Nasopharyngitis	39 (12.6)	34 (16.7)	48 (14.6)	34 (15.5)
Cough	47 (15.2)	26 (12.7)	38 (11.6)	31 (14.2)
Progression of IPF [†]	31 (10.0)	21 (10.3)	33 (10.0)	40 (18.3)
Bronchitis	36 (11.7)	28 (13.7)	31 (9.4)	17 (7.8)
Upper respiratory tract infection	28 (9.1)	18 (8.8)	30 (9.1)	24 (11.0)
Dyspnea	22 (7.1)	23 (11.3)	27 (8.2)	25 (11.4)
Decreased appetite	26 (8.4)	14 (6.9)	42 (12.8)	10 (4.6)
Vomiting	40 (12.9)	4 (2.0)	34 (10.3)	7 (3.2)
Weight decreased	25 (8.1)	13 (6.4)	37 (11.2)	2 (0.9)

Farmacocinética y perfil de efectos adversos de nuevos antifibroticos orales (NAFO)

- Pirfenidona

- Pirfinex 200 mg; dosis plena 4 comp cada 8horas
- Fiboran 267 mg; dosis plena 3 comp cada 8horas
- Ingerir con las comidas para reducir efectos adversos
- Excreción renal como 5-carboxi-pirfenidona
- Metabolismo hepático de enzima citocromo P-450
- Utilidad de procinéticos en inhibidores de bomba de protones
- Evitar exposición al sol
- Contraindicada en Child C y falla renal avanzada

Preguntas Frecuentes con NAFO en Pacientes con FPI

- ¿ Con cuál NAFO empezar ?
- En quiénes indicar: ¿ muy leve ? ! Muy avanzada!
- ¿ Por cuanto tiempo indicar los NAFO ?
- ¿ Puedo indicar NAFO en otras Fibrosis pulmonares no FPI ?
- ¿ Qué define éxito o fracaso de terapia ? ¿ Debo cambiar a otro NAFO?

Muchas Gracias