

# FPI ACTITUD TERAPÈUTICA

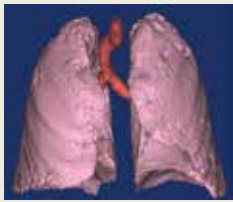
**Dr. Maria Molina-Molina**

Unidad Funcional de Intersticio Pulmonar

Servicio de Neumologia

Laboratorio de Investigación Neumològica. IDIBELL

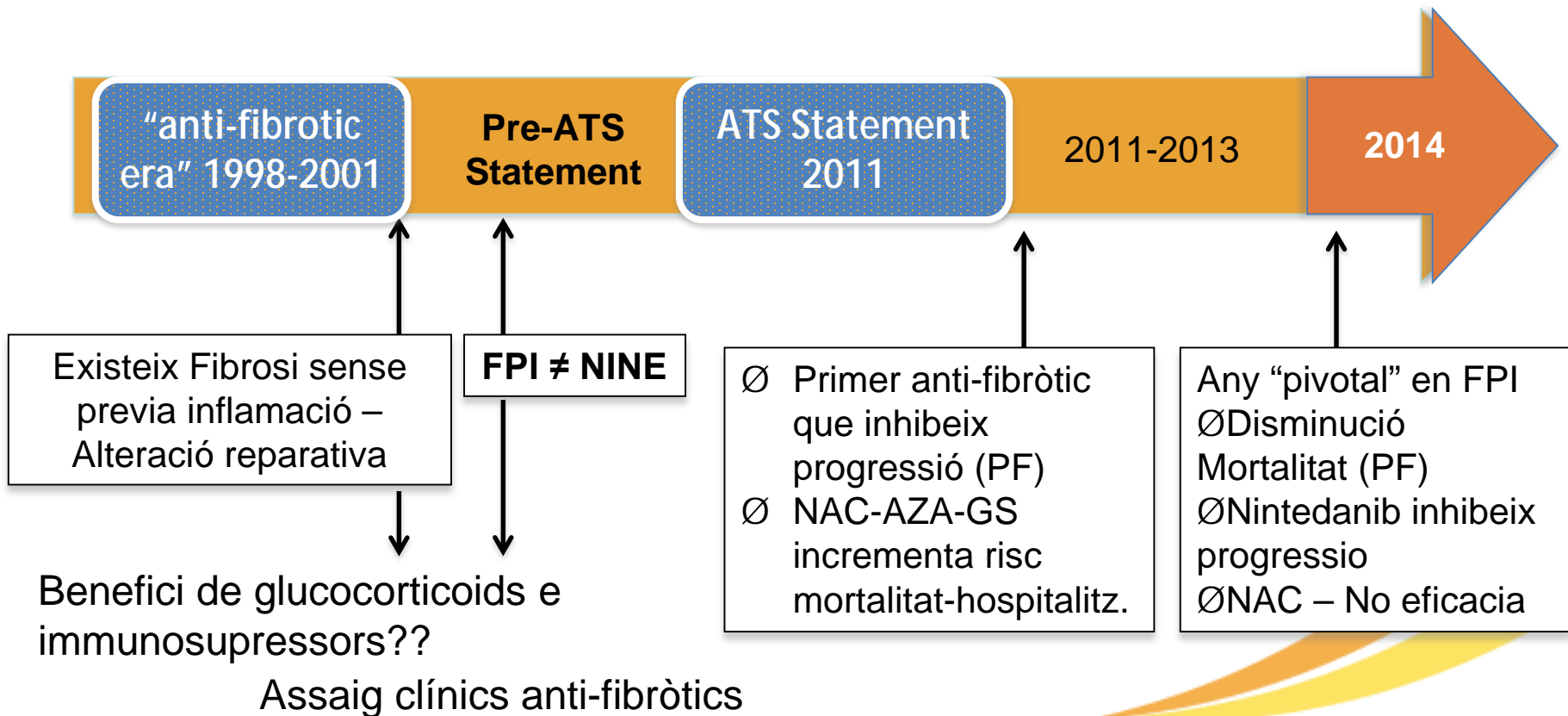
Hospital Universitario de Bellvitge



# TRACTAMENT EN FPI



## La revolució de “l’era anti-fibrotica”





# TRACTAMENT EN FPI

## Indirecte o no farmacologic



	<u>recomanació</u>	<u>grau</u>	<u>nivell evidència</u>
<b>Oxígen</b>	SI	alt	molt baix
VMNI	NO	baix	molt baix
<b>R/anti RGE</b>	SI	baix	molt baix
<b>Transplant pulmó</b>	SI	alt	baix
<b>Rehabilitació</b>	SI	baix	baix

Opció que millora supervivència

*Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:788-824*

*Arch Bronconeumol. 2013;49:343-353*

*BTS Interstitial Lung Disease Guideline, 63, suppl. V, 2008*



# TRACTAMENT EN FPI

## Farmacològic



[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

**1999-2014: 105 fàrmacs en pre-clínica**

**Des de 2002 més de 25 assajos clínics amb fàrmacs anti-fibròtics (2011 CAPACITY 1 y 2: benefici)**

**Maig 2014: 3 nous Assaig Clínics fase III (FPI lleu-moderat, **FVC > 50%**, **DLCO > 30%**);**

ASCEND. Pirfenidona

INPULSIS-1 i -2. Nintedanib

PANTHER. N-Acetilcisteïna: End-point negatiu

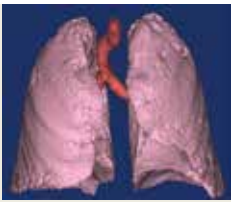
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIAL



A New Hope for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Gary M. Hunninghake, M.D., M.P.H.



# TRACTAMENT EN FPI

## PIRFENIDONA (ESBRIET®)



Pleiotròpic; inhibeix TGF- $\beta$ 1, col.lagen i proliferació fibroblastes

<b>Phase III CLINICAL TRIALS</b>	<b>Patients</b>	<b>“End point”</b>
<b>CAPACITY 1</b>	<b>435</b>	<b>FVC</b>
<b>CAPACITY 2</b>	<b>344</b>	<b>FVC</b>
<b>SHIONOGI (SP3)</b>	<b>275</b>	<b>VC</b>
<b>ASCEND</b>	<b>555</b>	<b>FVC</b>

**END-POINT POSITIU**

**Patients;**  
**Fase II - 297**  
**Fase III – 1609**  
**Total; n=1906**



# TRACTAMENT EN FPI

## Farmacològic



### PIRFENIDONA

#### CRITERIS INCLUSIÓ (CAPACITY + ASCEND)

40-80 anys

FPI

FVC  $\geq$  50%

DLCO  $\geq$  30%

FEV1/FVC  $\geq$  0.7

6mWT  $\geq$  150 m

(ASCEND; patró NIU 97%, FEV1/FVC  $>$  0.8)

*King TE, et al. N Engl J Med. 2014;370:2083-2092*

*Noble PW et al. Lancet 2011;377:1760-1769*



# TRACTAMENT EN FPI

## ASCEND – Resultats 52 setm.

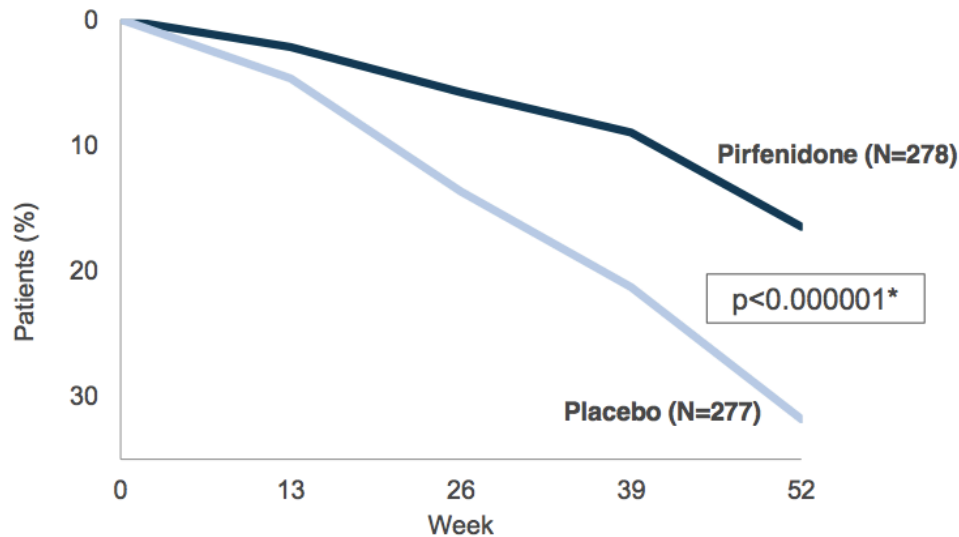


Proporció de pacients amb **descens 10% FVC o mort**

“End-point” principal

Diferencia relativa: 48%

“End-points” secundaris



**Millora capacitat exercici**  
(TM6m): % pcts descens > 50 m

	Relative Reduction	P-value (Rank ANCOVA)
6MWD Results	27.5%	0.0360

**Incrementa el temps lliure de progressió**

	Hazard Ratio (95% CI)	P-value (Log Rank)
PFS Results	0.57 (0.43-0.77)	0.0001



# TRACTAMENT EN FPI

## ASCEND – Resultats 52 setm.



### Mortalitat (ASCEND + CAPACITY 1-2)

Pirfenidona **disminueix el risc de mortalitat (48%)**

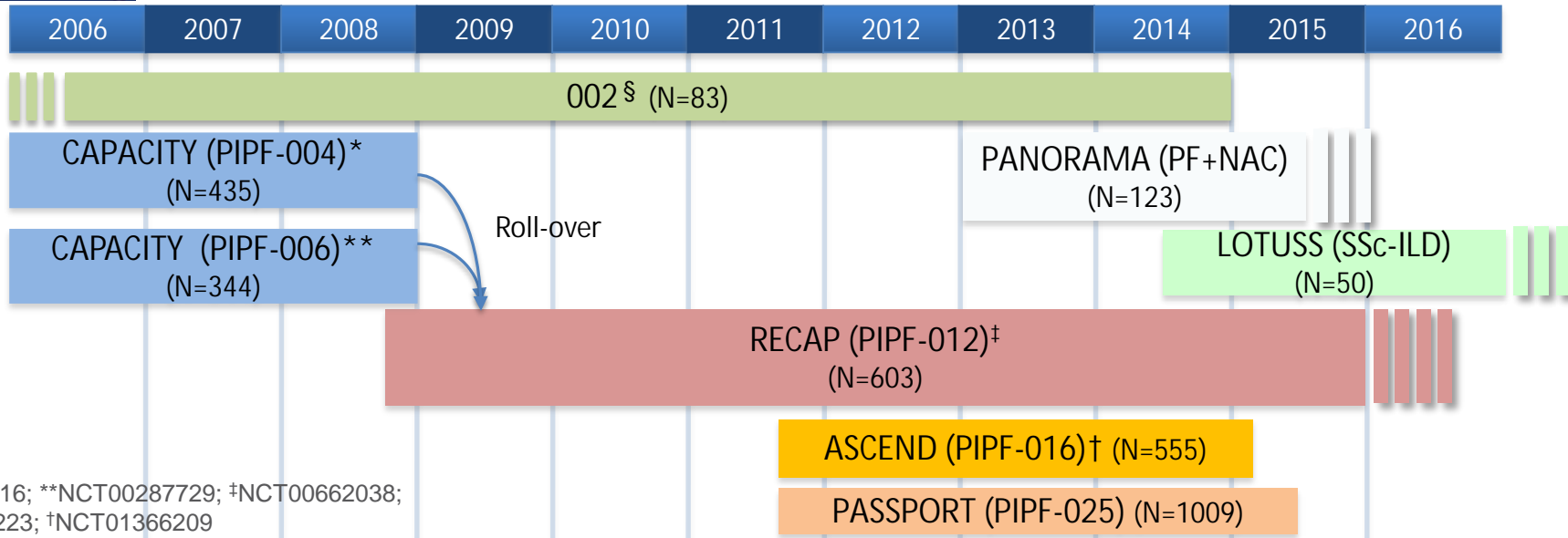
Patients, n (%) n=1247	HR (95% CI)	P-value‡
All-cause mortality	0.52 (0.31–0.87)	0.0107
Treatment emergent IPF-related mortality*†	0.32 (0.14–0.76)	0.0061





# TRACTAMENT EN FPI

## Pirfenidona – Perfil Seguretat



\*NCT00287716; \*\*NCT00287729; †NCT00662038;  
§ NCT00080223; †NCT01366209

- **Perfil de seguretat de Pirfenidona avaluat en assajos i estudis prospectius; > 2000 pacients (170 pac. >5 anys)**



Efectes secundaris més freqüents, tractables i prevenibles:

1. Gastrointestinals (nausea, vòmits, dolor..)
2. Fotosensibilitat i Rash cutani



# TRACTAMENT EN FPI

## NINTEDANIB (OFEV®)



Inhibidor triple tirosinkinasa (VEGF, PDGF, FGF)

Cancer “pipeline” – Adenocarcinoma pulmonar

TOMORROW (fase II), INPULSIS 1 and 2 (fase III)

Vía oral: 150mg/12h (FVC > 50%, DLCO > 30%)

Eligibilitat: FPI – TACAR tòrax; A+B+C, A+C, B+C

- A Definite honeycomb lung destruction with basal and peripheral predominance
- B Presence of reticular abnormality and traction bronchiectasis consistent with fibrosis with basal and peripheral predominance
- C Atypical features are absent, specifically nodules and consolidation. Ground glass opacity, if present, is less extensive than reticular opacity pattern

No testat en pacients cardiovasculars per anticoagulació



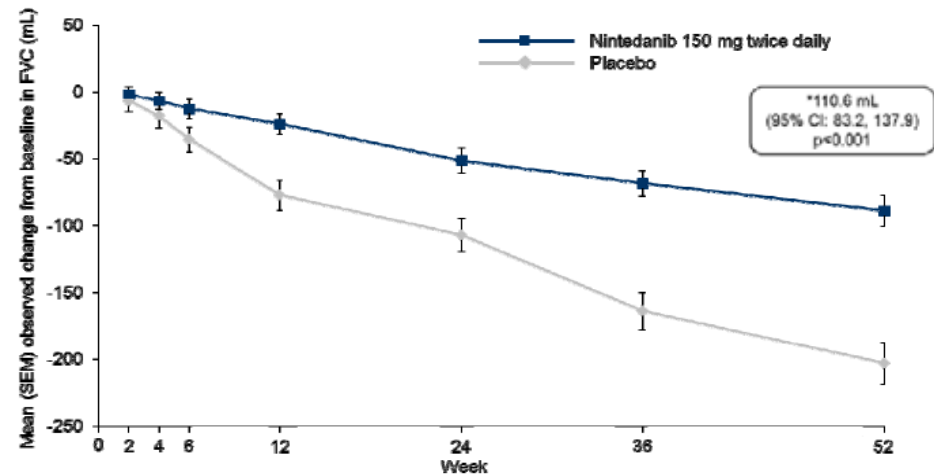
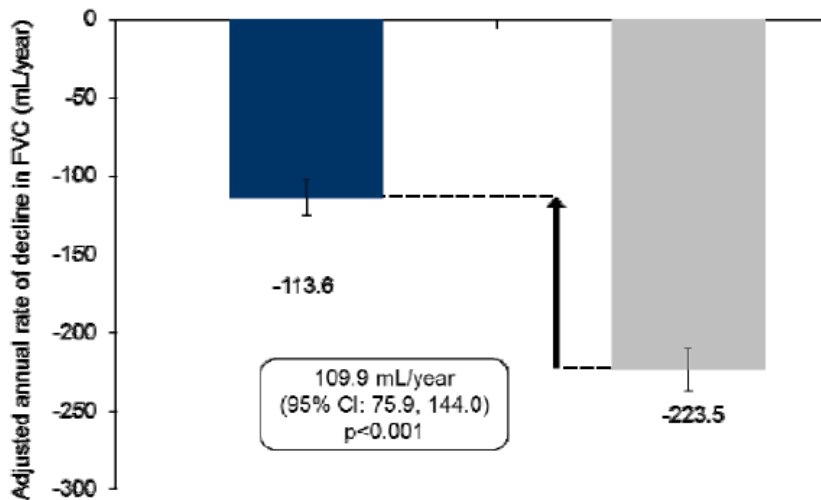
# TRACTAMENT EN FPI

## IMPULSIS 1 i 2 (52 setm.)



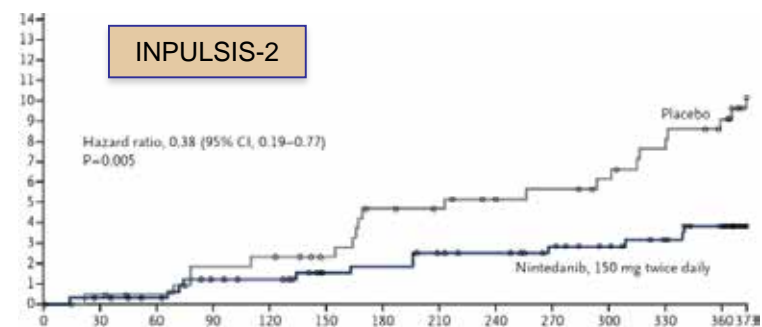
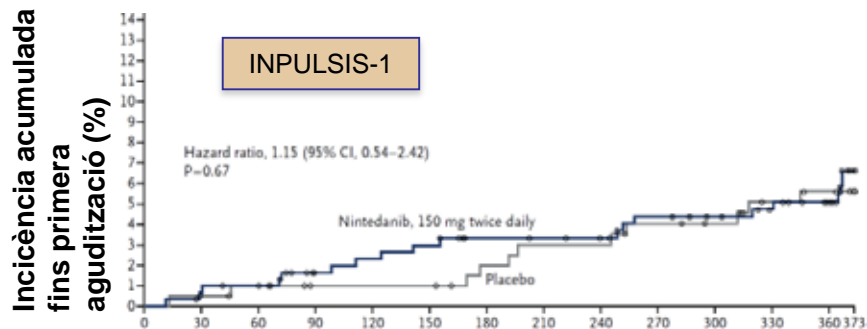
“End-point” principal

Nintedanib inhibeix el descens de FVC (mL/any)



“End-points” secundaris

Temps fins primera agudització





# TRACTAMENT EN FPI

## INPULSIS 1 i 2 (52 setm.)



### Mortalitat

Deaths	Nintedanib (n = 638)	Placebo (n = 423)	HR	P-value
All-cause (%)	5.5	7.8	0.70	0.14
Respiratory (%)	3.8	5.0	0.74	0.34
On-treatment (%)	3.8	6.1	0.68	0.16

### Qualitat de vida

- Diferència a favor de nintedanib en la diferencia de score SGRQ en INPULSIS-2

### Perfil Seguretat:

- Discontinuació: < 5%
- Efecte secundari més freq; Diarrea. Altres; pèrdua pes, flatulència, hipertransaminasèmia



# TRACTAMENT FPI PIRFENIDONA I NINTEDANIB

## **Benefici comprovat en FPI lleu-moderada**

Aprovats pel tractament de la FPI

ü Manquen dades en malaltia avançada o combinació

Implicacions de tenir fàrmacs aprovat/s

– Necessitat major del diagnòstic de certesa

– Ètica i disseny assajos clínics; no és ètic tenir un pacient amb FPI (FVC > 50% i DLCO > 30%) sense tractament

---

Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis?

Lancet Respir Med 2014;  
2: 933-42

Wim A Wuyts, Katerina M Antoniou, Keren Borensztajn, Ulrich Costabel, Vincent Cottin, Bruno Crestani, Jan C Grutters, Toby M Maher, Venerino Poletti, Luca Richeldi, Carlo Vancheri, Athol U Wells

Richeldi L, et al. N Engl J Med. 2014;370(22):2071-2082



# TRACTAMENT FPI PIRFENIDONA I NINTEDANIB

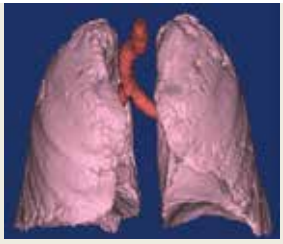
FVC un bon paràmetre predictor de mortalitat

PERSPECTIVE

FORCED VITAL CAPACITY IN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

The New England Journal of Medicine March 2015

Analysis of Forced Vital Capacity and All-Cause Mortality.*						
Study	Forced Vital Capacity			All-Cause Mortality		
	Change from Baseline (ml)		Treatment Difference (95% CI)	No. of Deaths (%)		Hazard Ratio for Time to Death (95% CI)
	study drug	placebo		study drug	placebo	
Pirfenidone study 2 (November 2008)	-318	-475	157 (3 to 311)	14 (8.0)	20 (11.5)	0.65 (0.33 to 1.29)
Pirfenidone study 3 (November 2008)	-379	-373	-6 (-178 to 167)	18 (10.5)	17 (9.8)	1.07 (0.55 to 2.08)
Pirfenidone study 1 (re-submitted; February 2014)	-235	-428	193 (96 to 289)	12 (4.3)	21 (7.6)	0.57 (0.28 to 1.16)
Nintedanib study 1 (June 2010)	-60	-191	131 (27 to 235)	7 (8.1)	9 (10.3)	0.73 (0.27 to 1.98)
Nintedanib study 2 (October 2013)	-115	-240	125 (78 to 173)	13 (4.2)	13 (6.4)	0.63 (0.29 to 1.36)
Nintedanib study 3 (October 2013)	-114	-207	94 (45 to 143)	22 (6.7)	20 (9.1)	0.74 (0.40 to 1.35)



# TRACTAMENT EN FPI

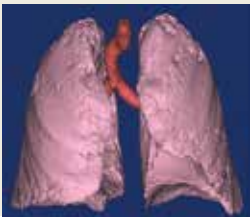
## Assajos clínics en marxa



### Assajos clínics

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

- Pacients amb **FPI severa (FVC > 40% y DLCO > 25%)**
  - Ø Anti-IL13 (Lebrikinumab) and anti-IL13/IL4 (SAR123856)
  - Ø Vismodegib (anti-Sonic Hedgehog)
  - Ø Simtuzumab (anti-LOXL2)
- Combinacions;
- PANORAMA (Pirfenidona+NAC – 126 pacients)
- Pirfenidona + Nintedanib (pendent)



# TRACTAMENT DE LA FPI



## Conclusions

1. Es **segur** FPI?

2. **FPI;**

- **Lleu-moderada: Pirfenidona or Nintedanib.**

Opció de combinacions en assajos clínics.

- **Severa: Assajos clínics**

- FVC < 50% i/o DLCO < 30%; mai oblidar **trasplantament** (< 65 anys, < 70 puntualment)

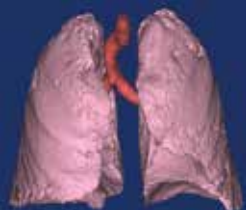
- Tractament **símptomes i comorbiditats** sempre

3. Fibrotics no FPI; ???

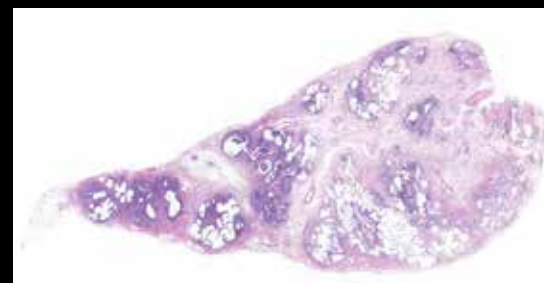
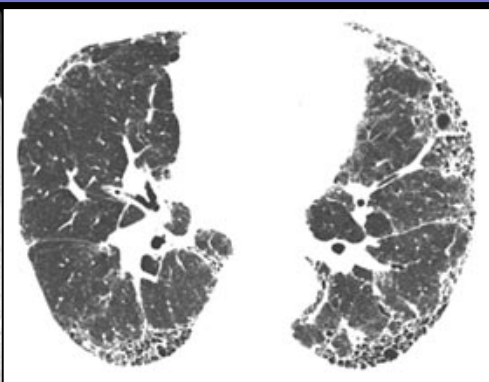
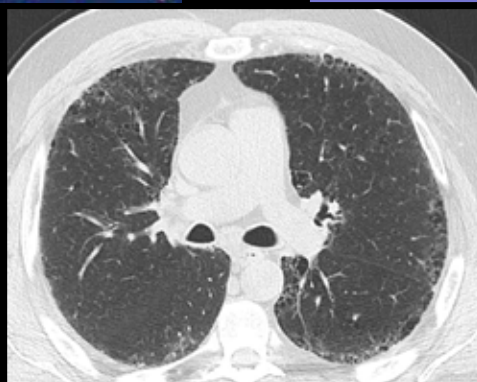
Opció nous assajos clínics? Compasiu?







# ¿Es segur FPI?

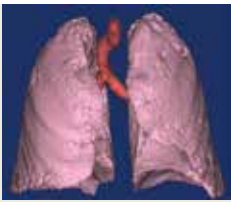


**Table 1** Radiographic and Histopathologic Patterns Leading to a Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis per 2011 American Thoracic Society Statement

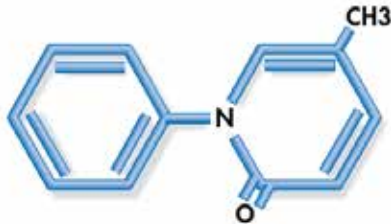
Radiographic Patterns	Histopathologic Patterns			
	UIP	Probable UIP	Possible UIP	Not UIP
UIP	IPF	IPF	IPF	Not IPF
Possible UIP	IPF	IPF	Possible IPF (MDD)	Not IPF
Not UIP	Possible IPF (MDD)	Not IPF	Not IPF	Not IPF

IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; MDD, multidisciplinary discussion; UIP, usual interstitial pneumonia.

- Rellevança del diagnòstic de certesa
- Comité Multidisciplinar



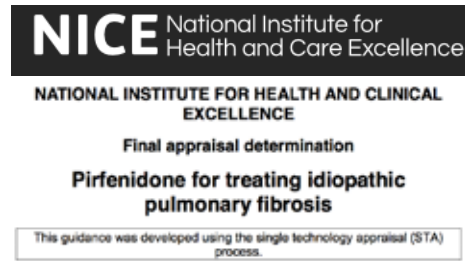
# IPF TREATMENT - PIRFENIDONE



## 5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridone

Iyer SN et al. *J Lab Clin Med* 1995;125:779-785

Pleiotropic anti-fibrotic effect; TGF- $\beta$ 1, IL-1 $\beta$ , PDGF, col.lagen-I, fibroblast proliferation



## Dosage and administration

Three 267 mg capsules/8h, daily (2403mg/d)

With food

Initiate with titration

Days 1 through 7: 1 capsule 3x per day

Days 8 through 14: 2 capsules 3x per day

Days 15 onward: 3 capsules 3x per day



# TRACTAMENT EN FPI

