



Antifibróticos en las EPIDs

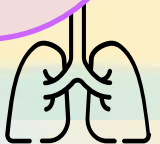
Elena Martín Gallego
R1 Neumología



29 / 8 / 22

¿Qué son las EPIDs?

- Grupo de entidades clínico patológicas muy heterogéneo.
- Manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales comunes.
- Afecta principalmente al intersticio pulmonar y en ocasiones al epitelio alveolar, al vascular y a la vía aérea distal.
- Difieren en los mecanismos de su patogenia.



Clasificación

- Se conocen más de 150 variantes.
- Solo es posible identificar el agente en 1/3 de ellas.
- En algunas neumopatías intersticiales el humo del tabaco juega un papel importante.

Neumonías intersticiales idiopáticas (NII):

a) Principales neumonías intersticiales idiopáticas (NII):

- Crónicas fibrosantes:
 - ✓ Fibrosis intersticial idiopática (FPI)
 - ✓ NINE
- Asociadas al Tabaco:
 - ✓ NID
 - ✓ BR-EPID
- Aguda/Subagudas:
 - ✓ NOC
 - ✓ NIA

b) Neumonías intersticiales idiopáticas raras:

- Neumonía intersticial linfoidea idiopática
- Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática

c) Neumonías intersticiales idiopáticas no clasificables.

EPID de causa conocida o asociada a un proceso bien definido:

- Asociadas a Enf del colágeno.
- Neumoconiosis (polvosos inorgánicos).
- Fármacos y RT.
- Neumonitis por Hipersensibilidad (Polvos orgánicos)
- Asociadas a enfermedades hereditarias.

EPID primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos:

- Sarcoidosis.
- Proteinosis alveolar.
- Microlitiasis alveolar
- Linfangioleiomiomatosis (LAM)
- Histiocitosis de Langerhans
- Amiloidosis.

Fisiopatología



**Daño epitelial
repetido.**



**Producción
aberrante de
fibroblastos y
remodelado.**

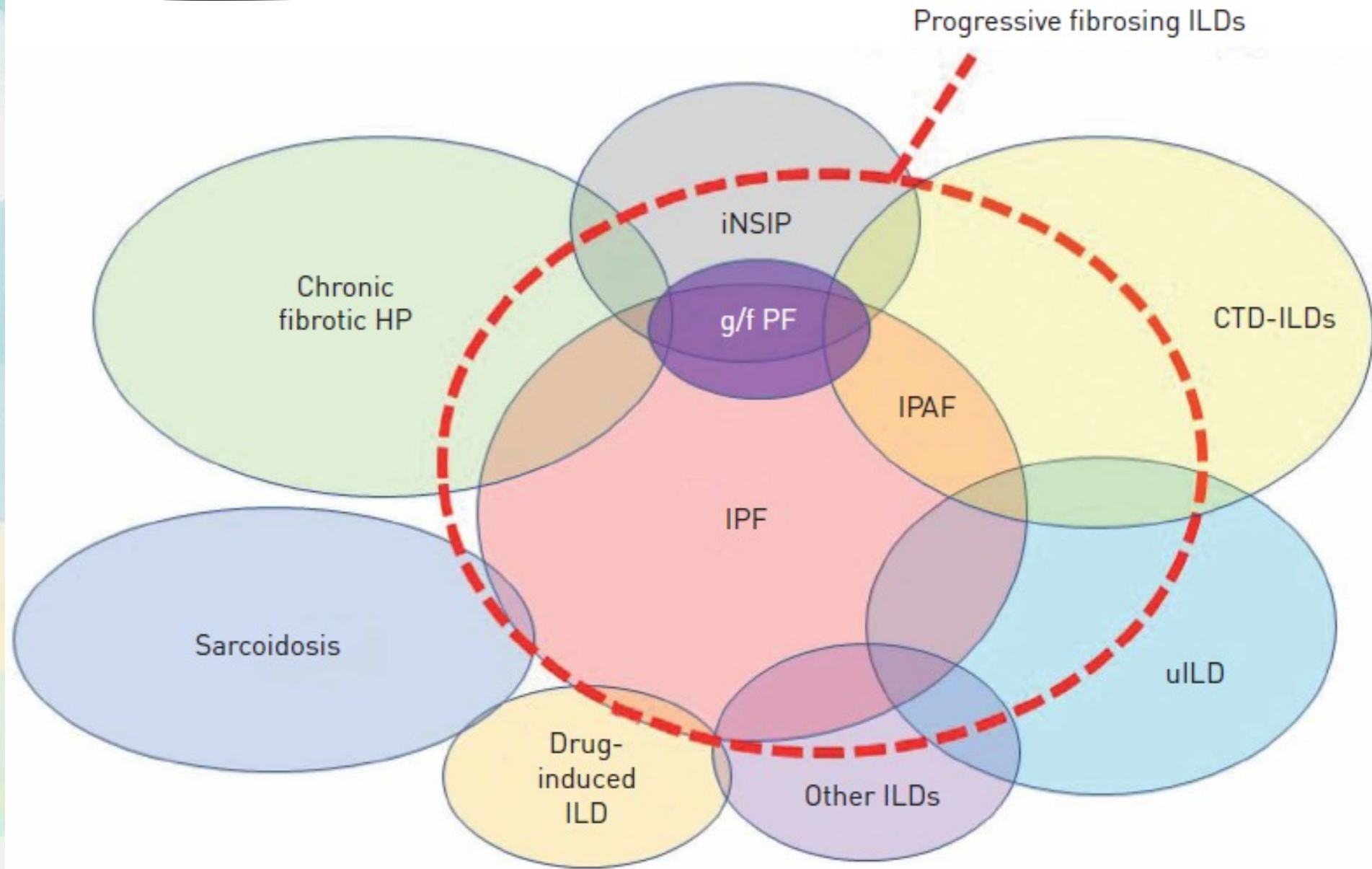


**Pérdida de la
arquitectura
normal.**

Inflammation:
may respond to immunosuppressive/
modulatory therapy

Fibrosis:
may respond to anti-fibrotics

Fisiopatología



Fibrosis Pulmonar Idiopática

- Causa desconocida
- Características radiológicas e histológicas de NIU
- Caracterizada por el empeoramiento de la disnea y de la función pulmonar.
- Pronóstico: supervivencia 2-5 años.

Fibrosis Pulmonar Progresiva

EPID diferente a FPI con evidencia radiológica de fibrosis y cumple 2 de los 3 criterios:

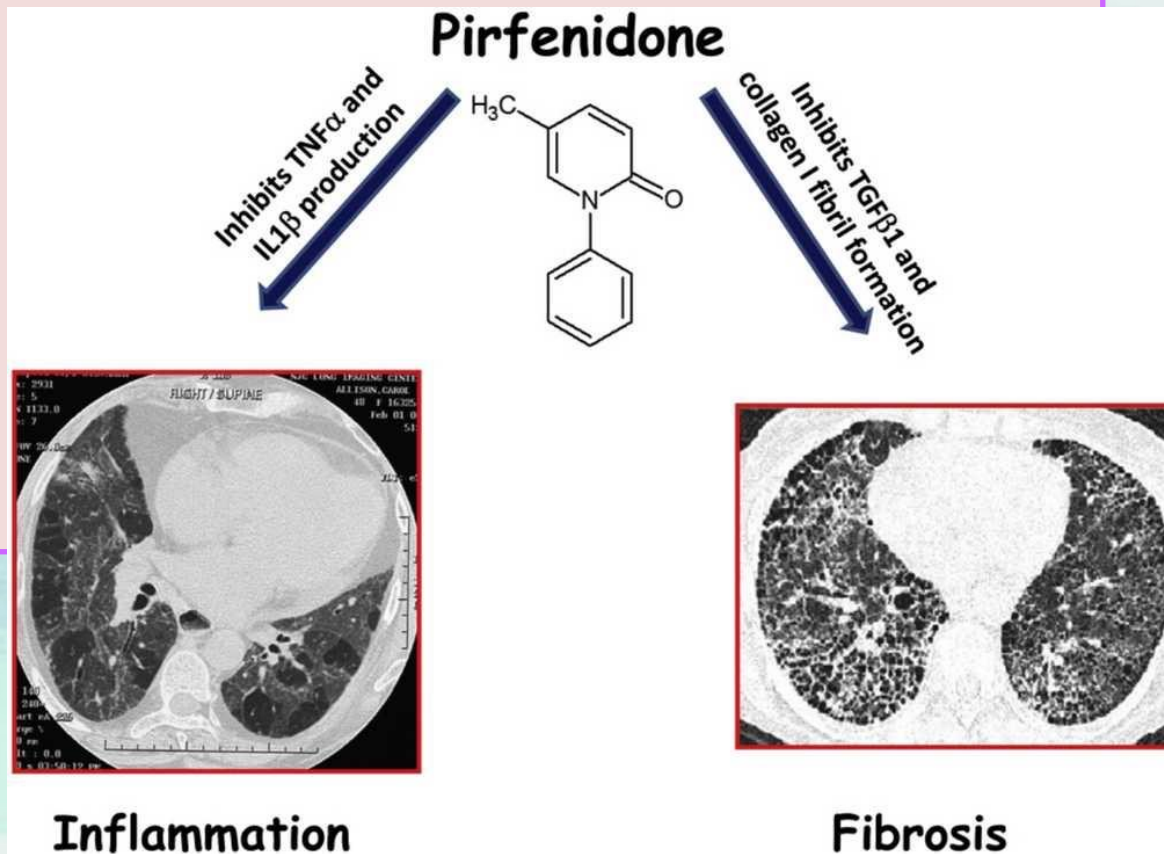
- Empeoramiento de los síntomas.
- Progresión radiológica.
- Progresión fisiológica:
 - ☐ Reducción absoluta en CVF $\geq 5\%$
 - ☐ Reducción absoluta en DLco $\geq 10\%$
- Durante el último año.

Tratamiento

- Tratamiento sintomático.
- Antifibróticos: inhiben la progresión.
- Evitar factores que agraven (infecciones víricas y RGE)
- Manejo de comorbilidades (enfisema, HTP)
- Ejercicio de fisioterapia-rehabilitación.
- Oxigenoterapia cuando se requiera.
- Trasplante pulmonar si criterios.

Pirfenidona (Esbriet®)

- Primer fármaco aprobado para FPI leve-moderada.
- Oral, sintética.
- Ensayos clínicos:
 - CAPACITY 004
 - CAPACITY 006
 - ASCEND.



CAPACITY

Criterios de inclusión:

- 40-80 años con síntomas FPI y diagnóstico en los 48 meses previos
- CVF 50%-90
- DLco 35%-90%
- TM6M: > 150m y SatO2 ≥83%
- <50 años o sin criterios en TCAR: biopsia con NIU.



Criterios de exclusión:

- Enfermedad obstructiva crónica.
- Enfermedad de tejido conectivo
- Explicación alternativa para la enfermedad intersticial
- En lista de espera para trasplante pulmonar.



CAPACITY 004



435 enrolled and
randomly allocated

174 assigned to pirfenidone
2403 mg/day

87 assigned to pirfenidone
1197 mg/day

174 assigned to placebo

13 discontinued study*
4 withdrew consent
8 adverse events
1 other reason†
38 discontinued treatment
21 adverse events
5 patient's decision
3 lung transplant
5 deaths
4 other reasons‡

5 discontinued study*
2 withdrew consent
3 adverse events
17 discontinued treatment
11 adverse events
2 patient's decision
4 deaths

8 discontinued study*
5 withdrew consent
3 adverse events
31 discontinued treatment
14 adverse events
4 patient's decision
4 lung transplant
9 deaths

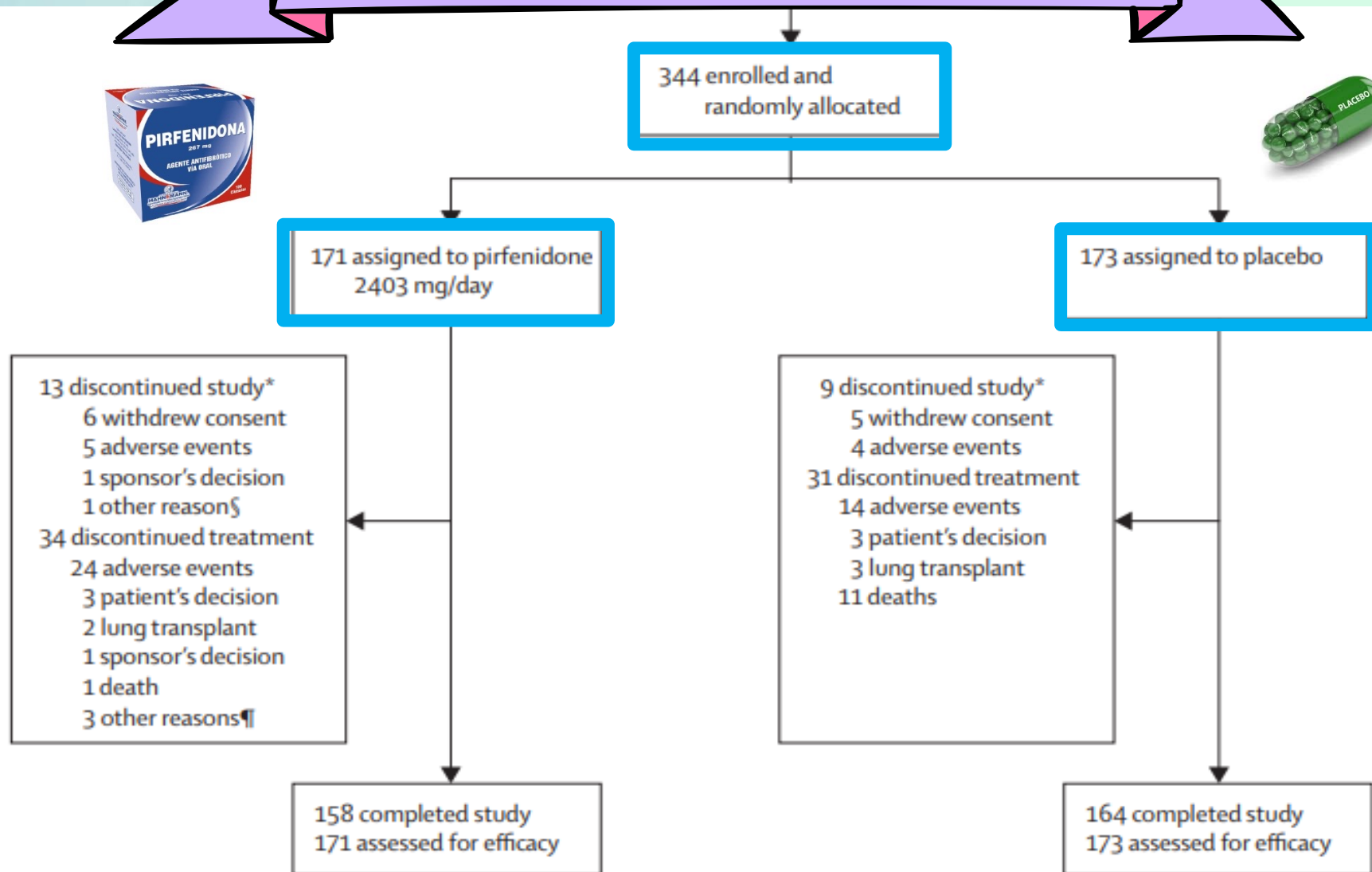
161 completed study
174 assessed for efficacy

82 completed study
87 assessed for efficacy

166 completed study
174 assessed for efficacy

409 (94%) completaron el estudio

CAPACITY 006

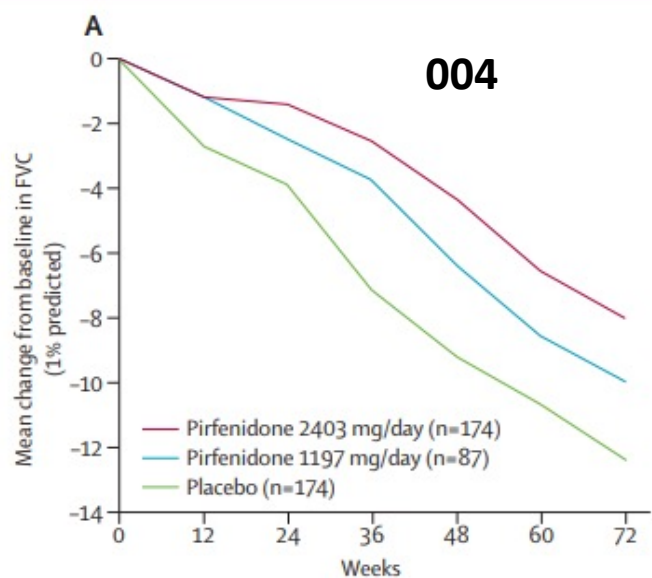


322 (94%) completaron el estudio

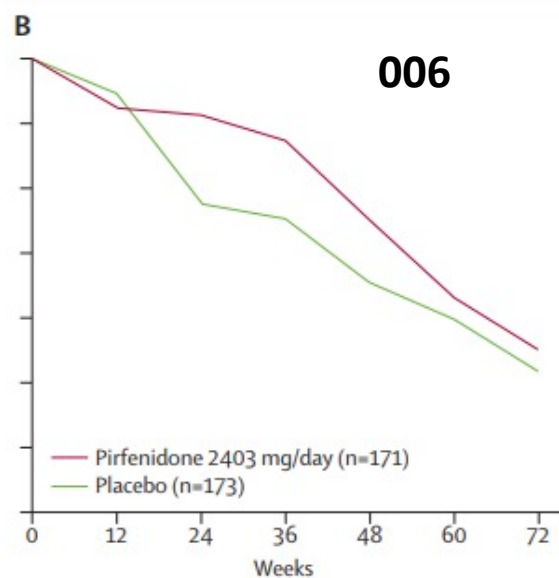
CAPACITY

Objetivo primario: variación en %CVF a la semana 72.

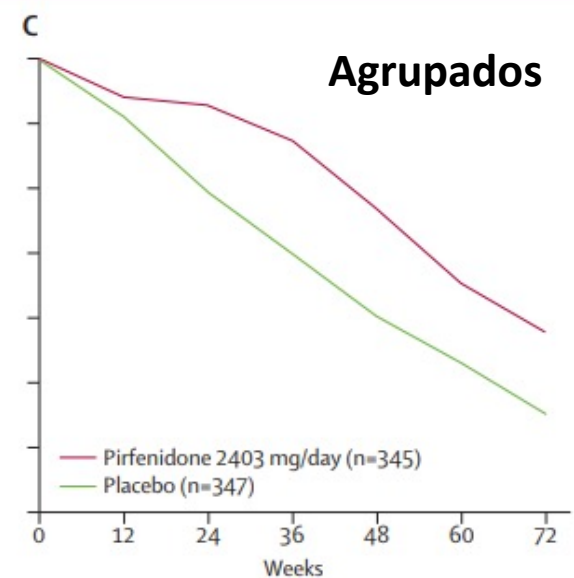
- **004:** pirfenidona 2403mg redujo significativamente el descenso en el %CVF comparado con placebo (−8.0% vs −12.4%). ✓
- **006:** sin diferencias significativas (−9.0%vs −9.6%). ✗
- **Agrupados:** pirfenidona 2403mg −8.5% vs −11.0% placebo. ✓



Absolute difference*	1.4%	2.5%	4.6%	4.8%	4.1%	4.4%
Relative difference*	53.5%	65.2%	63.7%	52.3%	38.3%	35.3%
p value†	0.061	0.014	0.0001	0.0009	0.0002	0.001



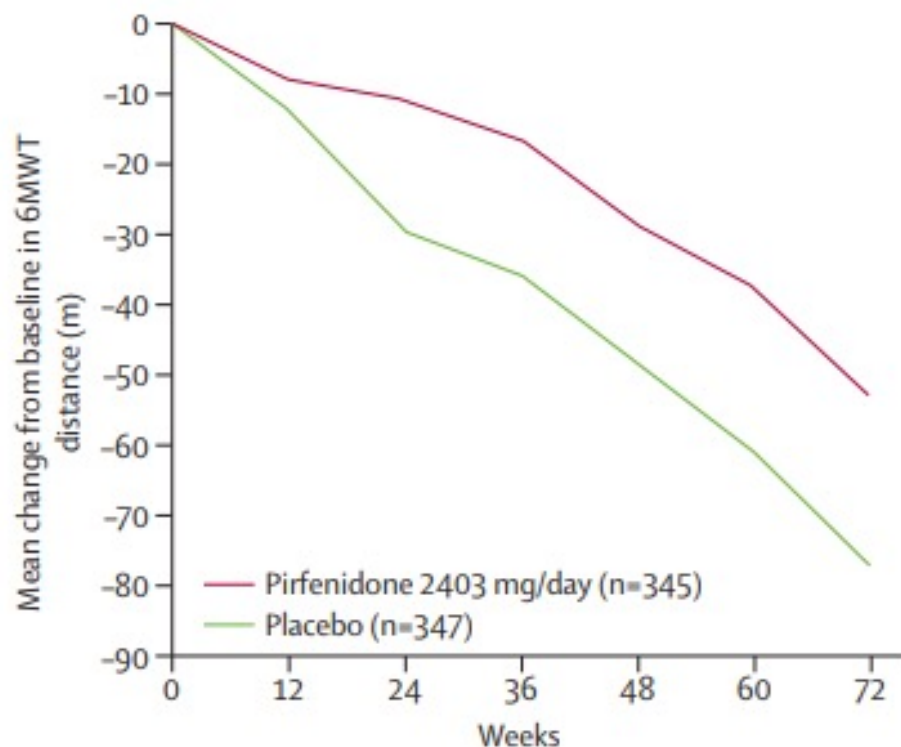
Absolute difference*	−0.4%	2.8%	2.4%	1.9%	0.6%	0.6%
Relative difference*	−31.5%	62.1%	48.2%	27.3%	7.6%	6.5%
p value†	0.021	0.0001	0.011	0.005	0.172	0.501



Absolute difference*	0.5%	2.7%	3.5%	3.3%	2.4%	2.5%
Relative difference*	28.5%	63.6%	57.5%	41.6%	25.1%	22.8%
p value†	0.003	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0003	0.005

Figure 2: Mean change from baseline in percentage predicted FVC in study 004 (A), study 006 (B), and the pooled population (C)

CAPACITY



Absolute difference* (m)	3.9	18.6	18.7	19.8	23.3	24.0
Relative difference*	32.2%	62.8%	52.5%	40.6%	38.2%	31.2%
p value†	0.760	0.042	0.053	0.004	0.002	0.0009

Figure 4: Mean change from baseline in 6-min walk test distance in the pooled patient population (studies 004 and 006)

Objetivos secundarios:

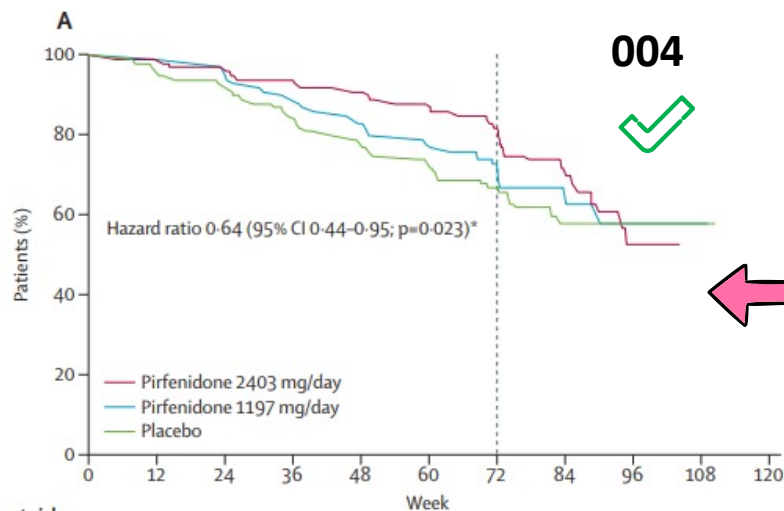
TM6M: diferencia mínima de 24-45m

- 004: no significativo
- 006: significativo (redujo descenso)
- Agrupados: 31% diferencia relativa

%Dlco: no significativo

Disnea: no significativo

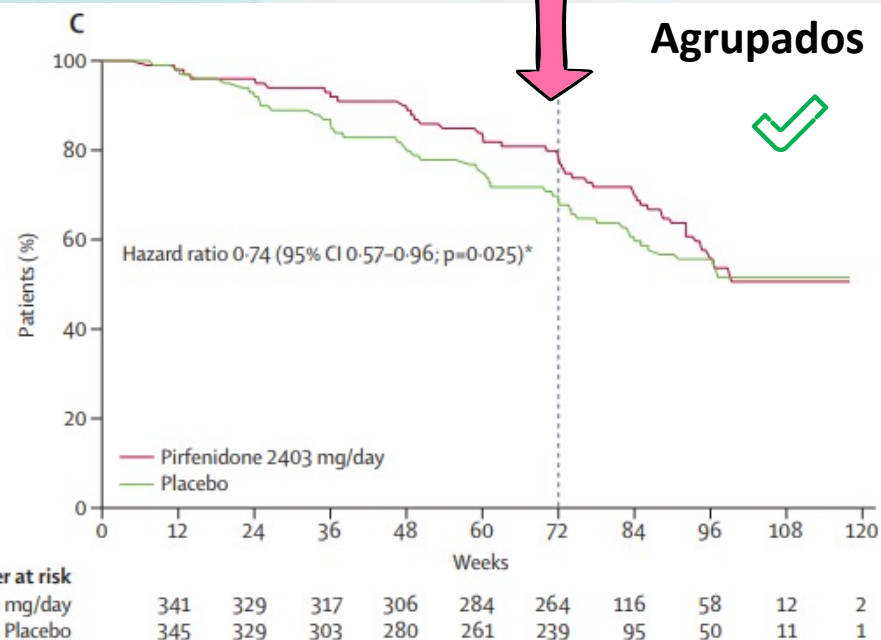
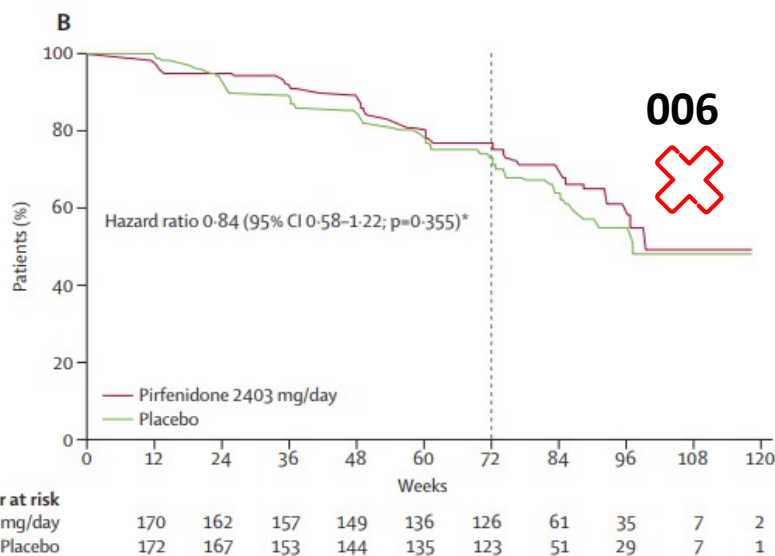
CAPACITY



Kaplan-Meier: tiempo de supervivencia libre de progresión (muerte o descenso del $\geq 10\%$ CVF o $\geq 15\%$ DLCO)

Reducción del riesgo de progresión 36%

Reducción del riesgo de progresión 26%



ASCEND

- Objetivo: confirmar la eficacia y seguridad de pirfenidona de 2.403 mg vs placebo.
- Aleatorio, doble-ciego, controlado con placebo.

Criterios de inclusión:

- 40-80 años con FPI.
- Patrón NIU en TACAR/biopsia
- CVF: 50-90%
- DLCO: 30-90%
- CVF/VEF1: $\geq 0,80$
- TM6M : $\geq 150m$.

Criterios de exclusión:

- Empeoramiento clínico entre el screening y el 1er d.
- Respuesta broncodilatadora.
- Uso de tabaco en los 3 meses anteriores.
- Historia de asma o EPOC
- En lista de trasplante pulm.
- Infección activa.
- Inmunosupresores.

ASCEND

555 pacientes: 278 pirfenidona (243 completaron) y 277 placebo (241 completaron)

Variable principal : variación % CVF a la semana 52.

	Pirfenidona 2.403 mg/día (n = 278)	Placebo (n= 277)
Disminución $\geq 10\%$ en CVF o muerte	46 (17%)	88 (32%)
Disminución en CVF $< 10\%$	169 (61%)	162 (58%)
Ninguna disminución (variación en la CVF $> 0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

ASCEND

Variables secundarias:

- ✓ **TM6M:** se redujo ≥ 50 metros en el 26% con pirfenidona y el 36% con placebo.
- ✓ **RR de muerte o progresión:** redujo en un 43%.
- ✗ **Disnea:** sin diferencias significativas, ≥ 20 en 81 (29,1%) pirfenidona vs. 100 (36,1%) placebo.
- ✗ **Mortalidad:** sin diferencias estadísticamente significativas.
- ✓ **Supervivencia libre de progresión:** sí diferencias.

Meta-análisis

Resultados de CAPACITY y ASCEND tras 1 año de tratamiento.

Reducción en la proporción de pacientes con un descenso de la CVF $\geq 10\%$ o muerte (43.8%) y un incremento de la proporción de casos con CVF estable (59.3%).

Beneficios en la supervivencia libre de progresión.

Pirfenidona

	Pirfenidone 2403 mg/day (n=345)	Placebo (n=347)
Nausea	125 (36%)	60 (17%)
Rash	111 (32%)	40 (12%)
Dyspepsia	66 (19%)	26 (7%)
Dizziness	63 (18%)	35 (10%)
Vomiting	47 (14%)	15 (4%)
Photosensitivity reaction	42 (12%)	6 (2%)
Anorexia	37 (11%)	13 (4%)
Arthralgia	36 (10%)	24 (7%)
Insomnia	34 (10%)	23 (7%)
Abdominal distension	33 (10%)	20 (6%)
Decreased appetite	30 (9%)	10 (3%)
Stomach discomfort	29 (8%)	6 (2%)
Weight reduction	28 (8%)	12 (3%)
Abdominal pain	26 (8%)	12 (3%)
Asthenia	24 (7%)	13 (4%)
Pharyngolaryngeal pain	24 (7%)	16 (5%)
Pruritus	22 (6%)	14 (4%)
Hot flush	18 (5%)	4 (1%)

Data are number of patients (%). *Occurring in 5% or more of patients given pirfenidone 2403 mg/day in study 004 and study 006, and with an incidence 1.5 times greater than that in patients given placebo.

Table 4: Treatment-emergent adverse events*

Efectos adversos:

1. Gastrointestinales
2. Rash y fotosensibilidad.
3. Alteraciones de la función hepática.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al fármaco
- Fluvoxamina
- Hepatopatía o nefropatía grave.

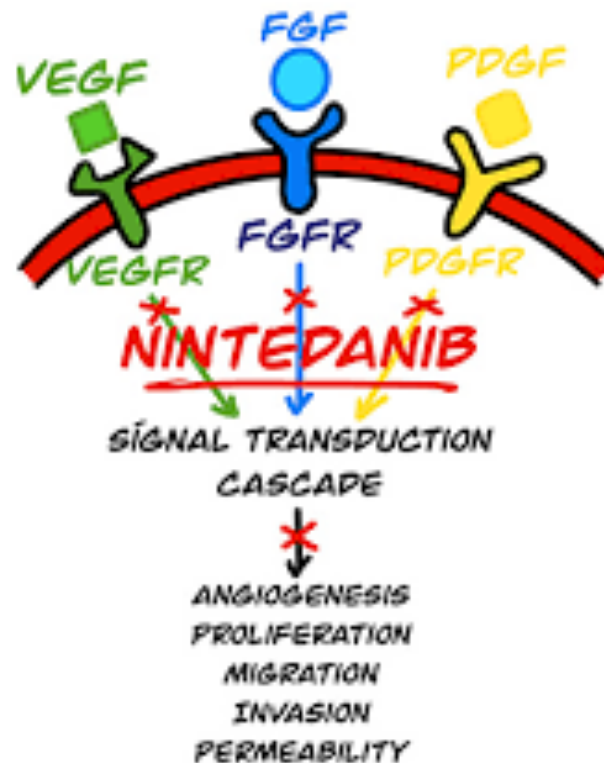
Pirfenidona

Conclusión:

- Pirfenidona es segura y bien tolerada. La adherencia al tratamiento es alta.
- Reducción en el descenso de CVF a las 72 semanas de tratamiento con pirfenidona respecto al placebo.
- Incrementa un 30% la supervivencia libre de progresión respecto al placebo.

Nintedanib (Ofev[®])

Inhibidor triple de los receptores tirosina cinasa.



INPULSIS

- 2 ensayos en fase 3 de 52 semanas: INPULSIS-1 and INPULSIS-2.
- 205 centros en 24 países.
- Nintedanib 150mg 2/d . Aleatorizados, doble ciego, comparado con placebo
- 1066 pacientes asignados aleatoriamente en un ratio 3:2 a nintedanib o placebo.

IMPULSIS

Criterios de inclusión:



- Edad ≥ 40
- Diagnosticado FPI < 5 años
- TCAR en los últimos 12m.
- Patrón en TCAR $\pm$ biopsia.
- CVF $\geq 50\%$
- DL_{CO} 30%-79%

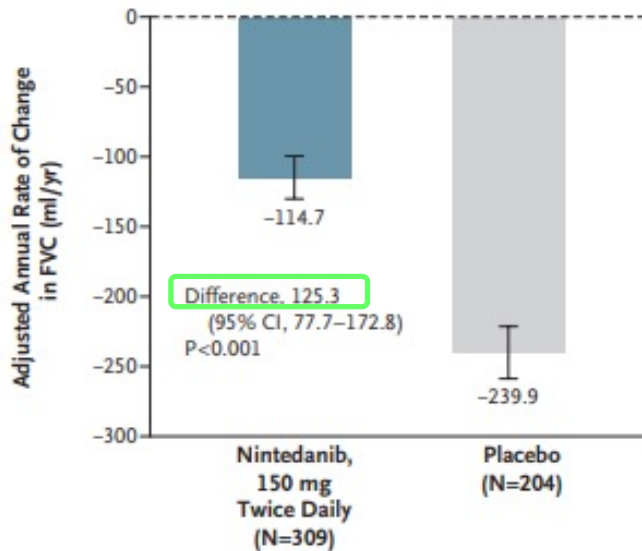
Criterios de exclusión:



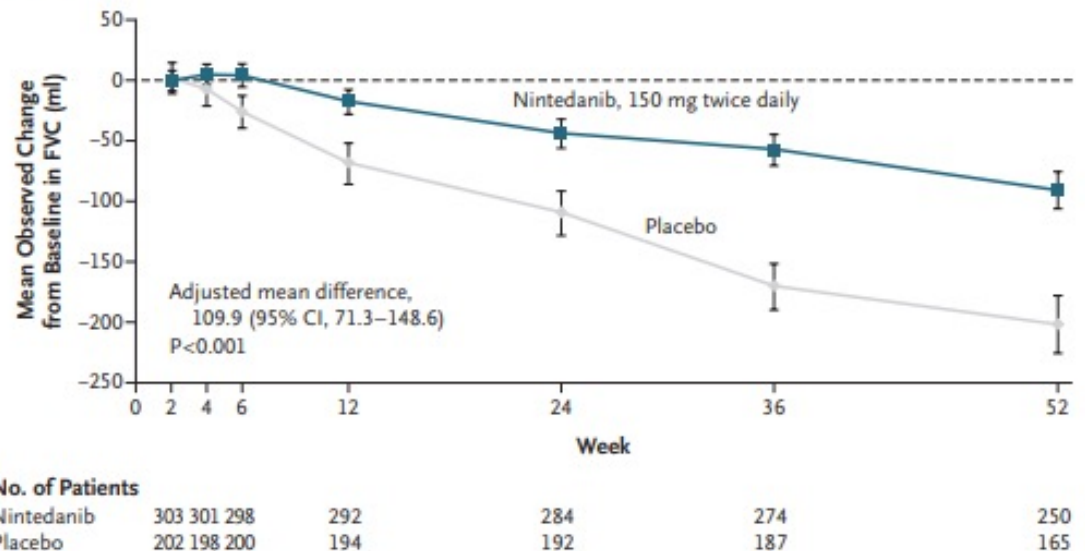
- Tratamiento para FPI: prednisona a dosis altas, azatioprina, N-acetilcisteína.
- Obstrucción vía aérea.
- Trasplante de pulmón.
- Enzimas hepáticas o bilirrubina $\times 1.5$
- Riesgo de sangrado.
- Tratamiento anticoagulante.
- Infarto o ictus reciente.

Objetivo primario: tasa anual del descenso en la CVF

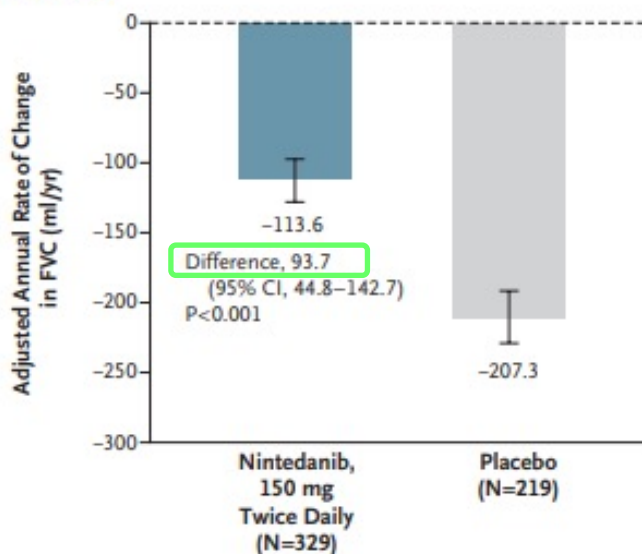
A INPULSIS-1



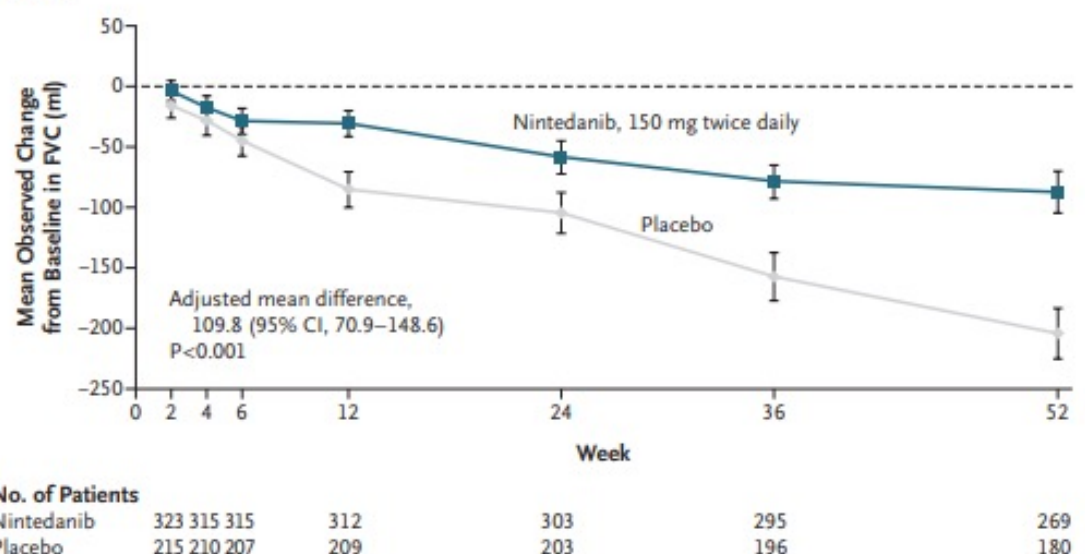
B INPULSIS-1



C INPULSIS-2

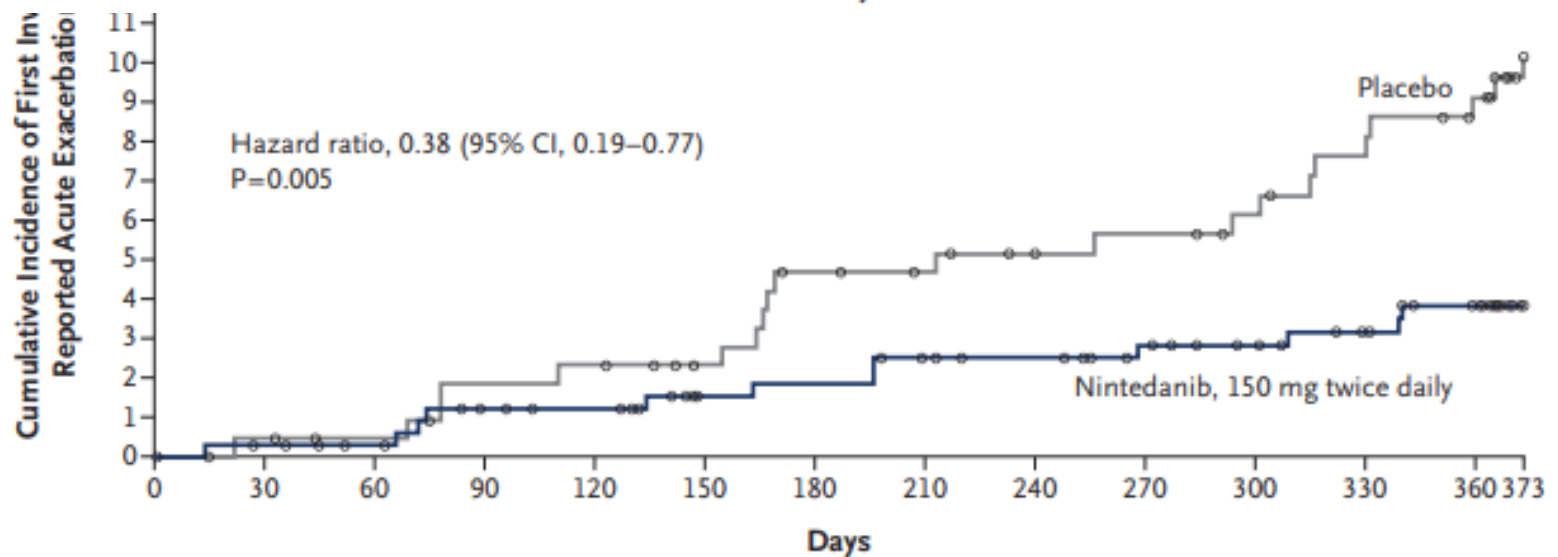
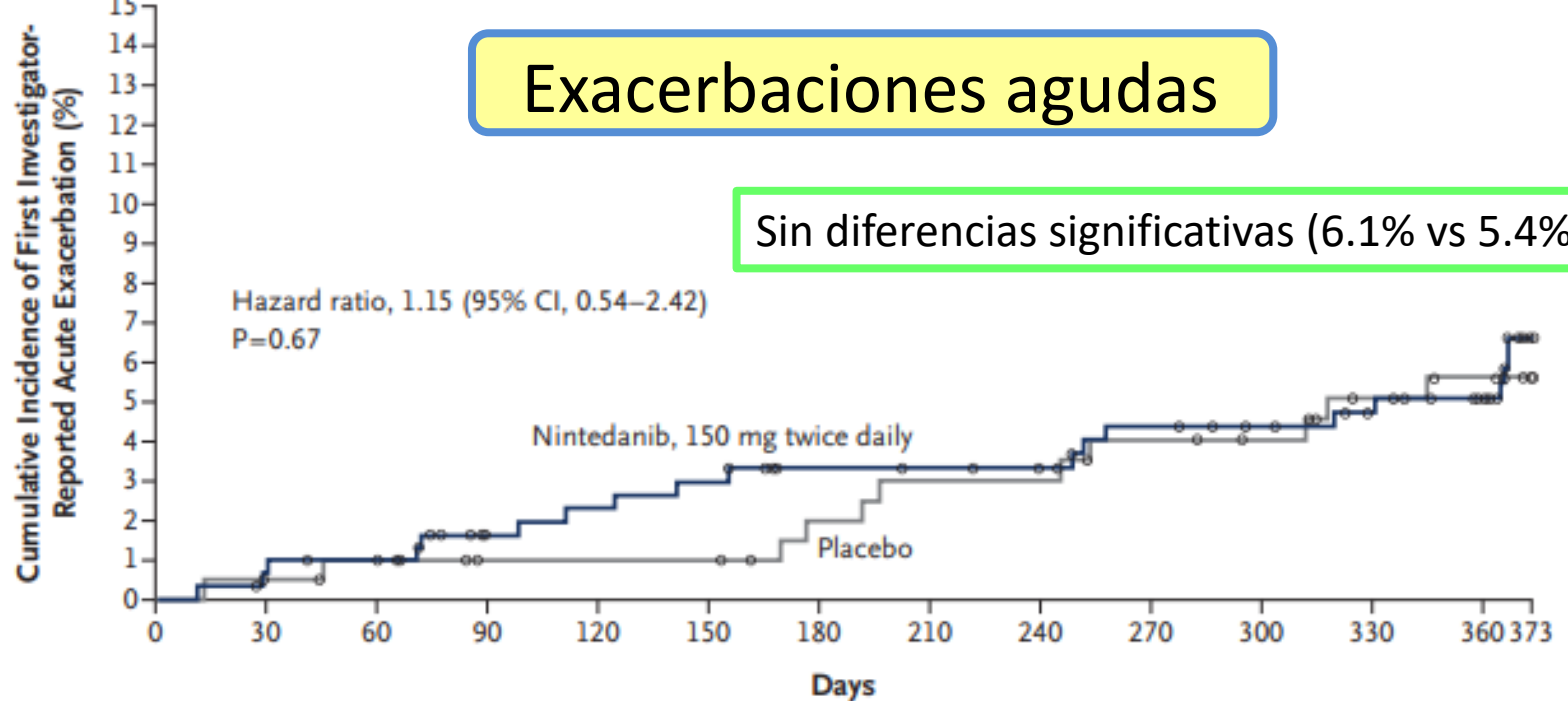


D INPULSIS-2



Exacerbaciones agudas

Sin diferencias significativas (6.1% vs 5.4%,)

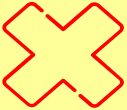
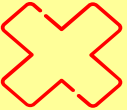


No. of Patients
Nintedanib
Placebo

Incremento del tiempo hasta la primera exacerbación y menos exacerbaciones con nintendandib (3.6% vs. 9.6%)

IMPULSIS

SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire

-  ○ IMPULSIS-1, no diferencias significativas: 4.34 nintedanib vs 4.39 placebo.
-  ○ IMPULSIS-2, pequeño incremento significativo (menos deterioro en la calidad de vida): 2.80 vs. 5.48.
-  ○ Agrupado: no diferencias significativas. (diferencia: -1.43)

Muerte: cualquier causa, causa respiratoria o 28 días tras última dosis del estudio.

-  – No diferencias significativas. 5.5% vs 7.8%

Intensidad medio-moderada.
Discontinuación en 14 pacientes (4.5%)

	IMPULSIS-1		IMPULSIS-2	
	Nintedanib (N=309)	Placebo (N=204)	Nintedanib (N=329)	Placebo (N=219)
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	298 (96.4)	181 (88.7)	311 (94.5)	198 (90.4)
Any adverse event, excluding progression of idiopathic pulmonary fibrosis*	296 (95.8)	179 (87.7)	311 (94.5)	197 (90.0)
Most frequent adverse events†				
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 idiopathic pulmonary fibrosis*	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 loss	25 (8.1)	13 (6.4)	37 (11.2)	2 (0.9)
Severe adverse events‡	81 (26.2)	37 (18.1)	93 (28.3)	62 (28.3)
Serious adverse events‡	96 (31.1)	55 (27.0)	98 (29.8)	72 (32.9)
Fatal adverse events	12 (3.9)	10 (4.9)	25 (7.6)	21 (9.6)
Adverse events leading to treatment discontinuation§	65 (21.0)	22 (10.8)	58 (17.6)	33 (15.1)
Gastrointestinal disorders	26 (8.4)	3 (1.5)	21 (6.4)	2 (0.9)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	12 (3.9)	10 (4.9)	8 (2.4)	18 (8.2)
Investigation results¶	10 (3.2)	1 (0.5)	8 (2.4)	1 (0.5)
Cardiac disorders	5 (1.6)	4 (2.0)	2 (0.6)	3 (1.4)

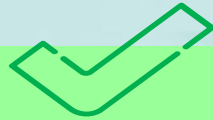
Elevación de las enzimas hepáticas 4.9%vs 0,5%; 5,2%vs 0,9%

Tomorrow

- Ensayo de 12 meses, en fase 2, 4 dosis diferentes de nintedanib comparadas con placebo.
- 92 centros en 25 países
- 432 pacientes:
 - 50 mg 1/d
 - 50 mg 2/d
 - 100 mg 2/d
 - 150 mg 2/d
 - Placebo
- 112 discontinuaron el fármaco: 85.7% por efectos adversos.
20 pacientes (23%) en el grupo de mayor dosis se redujo la dosis.
- Los datos de CVF y del SGRQ tras la discontinuación no fueron usados en los análisis.

Tomorrow

Criterios de inclusión:



- Edad ≥ 40
- Diagnosticado FPI < 5 años
- TCAR en los últimos 12m.
- Patrón en TCAR $\pm$ biopsia.
- FVC $\geq 50\%$
- DL_{CO} 30%-79%

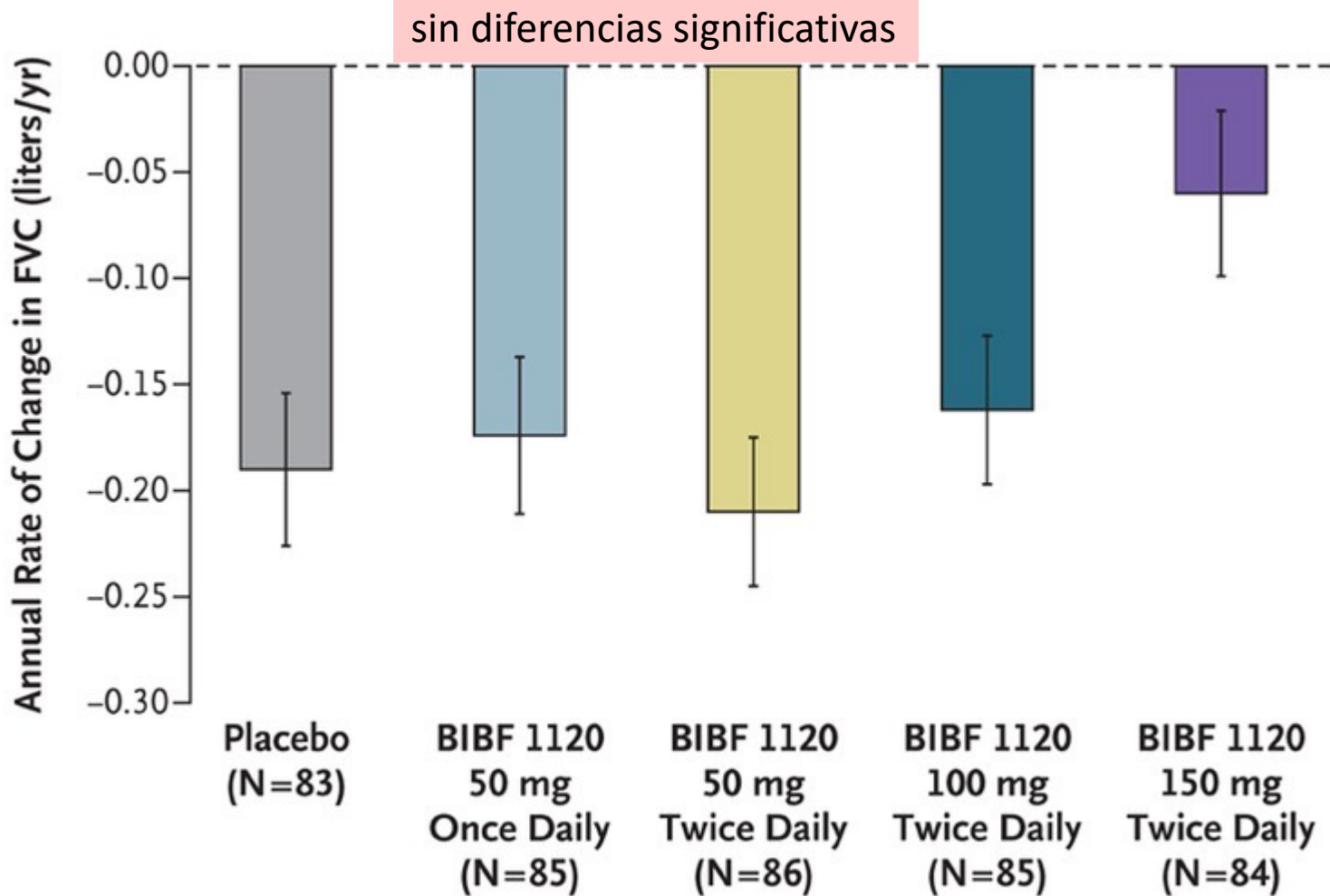
Criterios de exclusión:



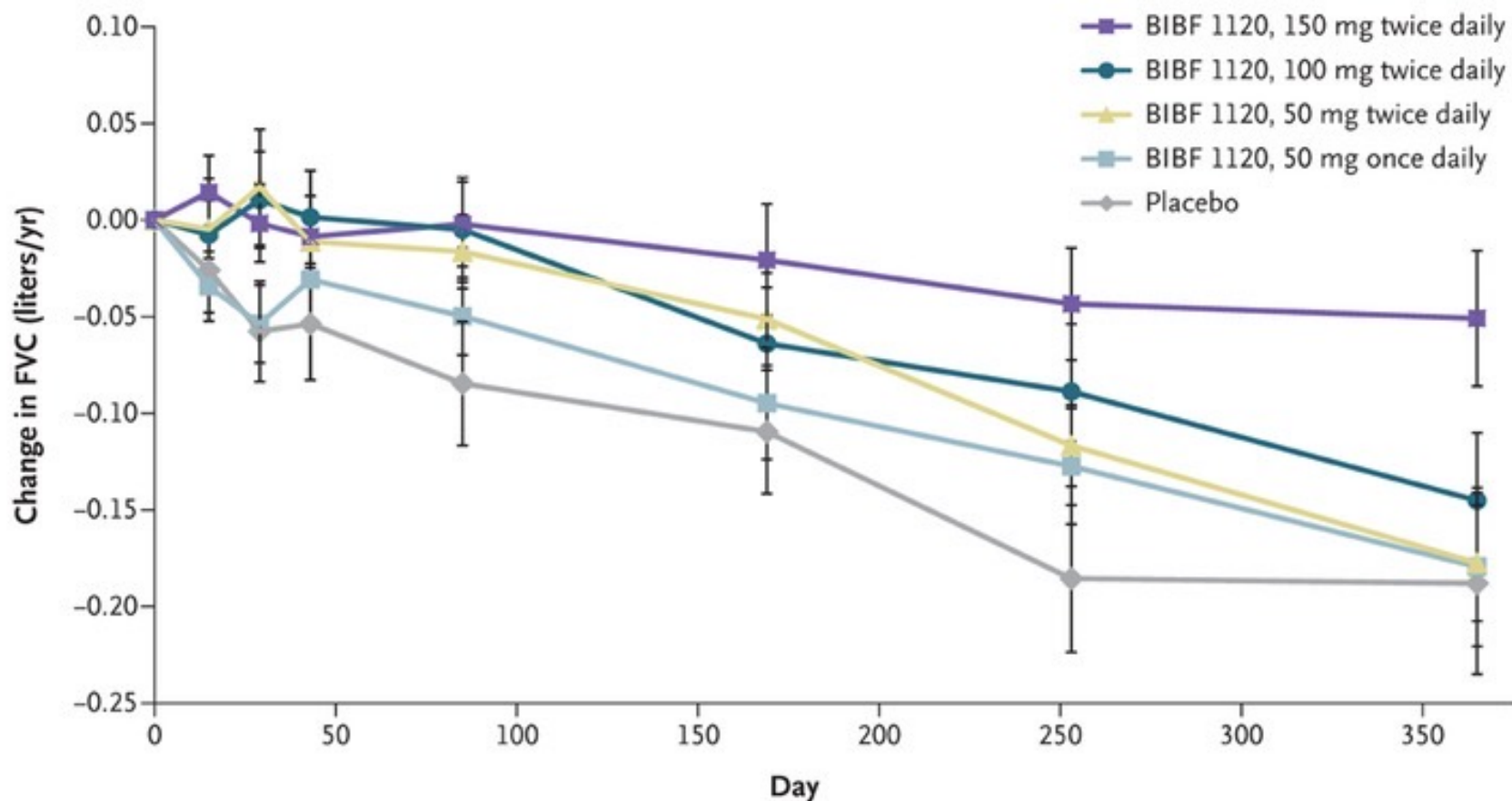
- Tratamiento para FPI: prednisona a dosis altas, azatioprina, N-acetilcisteína.
- Obstrucción vía aérea
- Trasplante de pulmón
- Enzimas hepáticas o bilirrubina $\times 1.5$
- Riesgo de sangrado.
- Tratamiento anticoagulante.
- Infarto o ictus reciente.

Tomorrow

Objetivo primario: tasa de cambio anual en CVF.



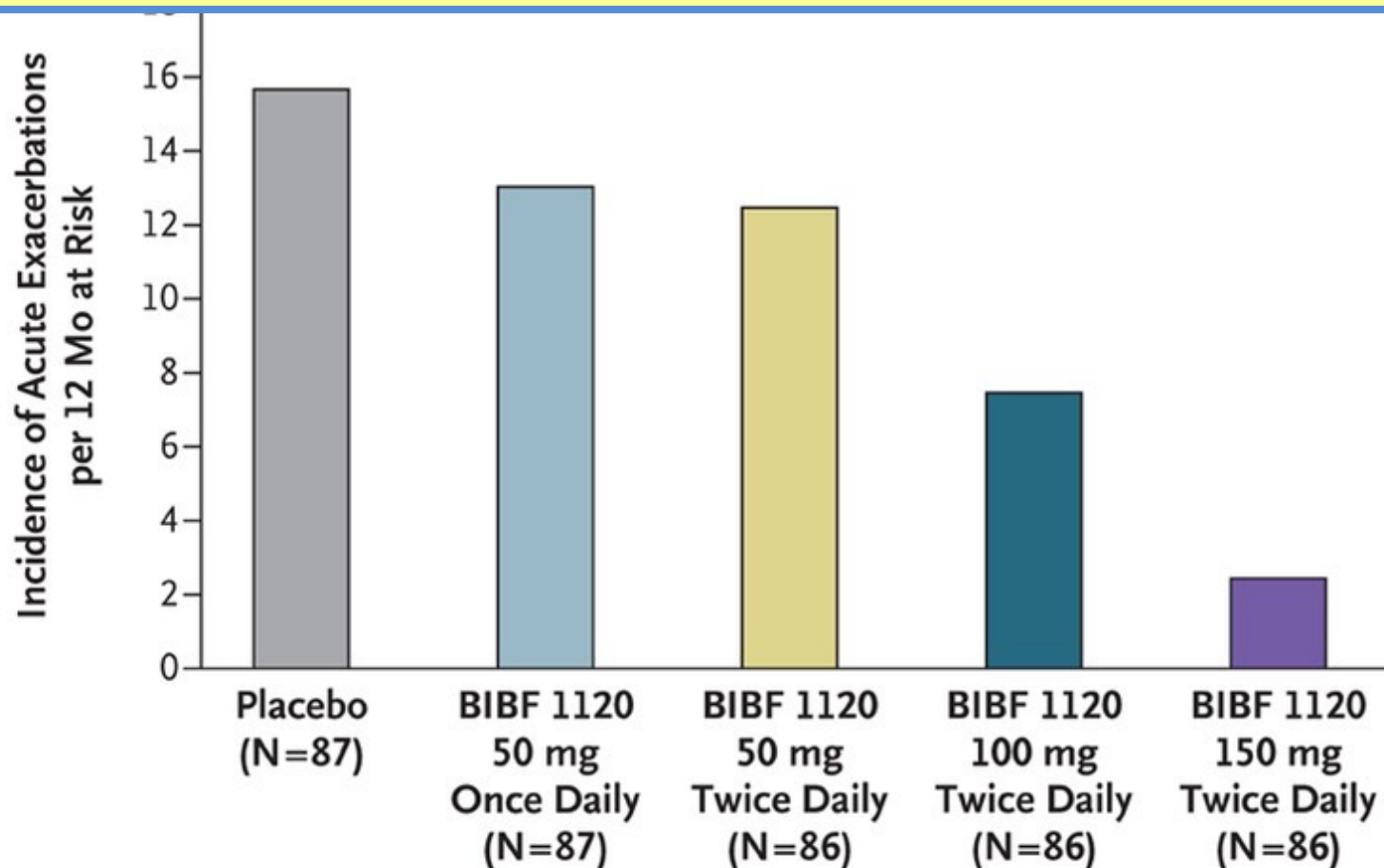
El descenso del $\geq 10\%$ CVF fue menor con el grupo de mayor dosis.



	0	15	29	43	85	169	253	365
No. of Patients								
Total	432	419	416	415	398	385	372	317
Placebo	87	81	82	82	80	79	74	61
50 mg once daily	87	85	82	80	78	72	71	61
50 mg twice daily	86	85	86	86	82	81	80	71
100 mg twice daily	86	84	84	84	80	82	79	67
150 mg twice daily	86	84	82	83	78	71	68	57

Tomorrow

Exacerbaciones: incidencia menor con el grupo 150mg 2/d.
Tendencia dosis-respuesta.



Tomorrow

- **DLco y TM6M:** no diferencias significativas.
- **SGRQ:** pequeña reducción (mejoría de la calidad de vida). Con tendencia dosis-dependiente.
- **Muerte:**
 - Menos muertes de causa respiratoria con 150mg 2/d y 100mg 2/d.
 - No diferencias significativas en muerte por cualquier causa.

Tomorrow

Efectos adversos:

La mayor proporción de pacientes que discontinuaron fue 150 mg 2/d (30.6%), y la menor en 100 mg, 2/d (14.0%).

Principalmente por reacciones gastrointestinales.

- Diarrea
- Náuseas y vómitos,
- Anorexia
- Pérdida de peso
- Alteraciones hepáticas.

Contraindicaciones:

- alérgicos al cacahuete o soja.
- insuficiencia hepática grave.
- Diátesis hemorrágica o anticoagulación crónica
- Cardiopatía isquémica no controlada
- Cirugía abdominal reciente (menos de 4 semanas).

Nintedanib (Ofev®)

Conclusión:

- Disminuye significativamente la pérdida de función pulmonar
- Alarga el tiempo hasta la primera exacerbación
- Mejora modestamente los índices de calidad de vida
- Reduce el riesgo de mortalidad.
- El efecto adverso más frecuente (60% de los casos) es la diarrea, de leve-moderada intensidad. Solo en un 4-5% llega a obligar a la retirada.

Nuevos ensayos

Hay ensayos clínicos de fase II combinando pirfenidona y nintedanib, podrían actuar de forma sinérgica y generar un mayor beneficio.



Ambas podrían ser efectivas en disminuir la progresión en FPP.

Ensayos clínicos en curso o planeados para pacientes con fibrosis pulmonar progresiva

Ensayo clínico (identificador)	Enfermedad	Medicamento en investigación	Objetivo primario
NCT02958917	NH fibrótica	Pirfenidona	Cambio en la CVF en un año
PirFS-NCT03260556	Sarcoidosis fibrótica	Pirfenidona	Cambio en la CVF en un año
NCT03820726	Varias EPID	Nintedanib	Incidencia de efectos adversos (extensión)
NCT03385668 (PIRFENIVAS)	EPID asociada a anti-MPO	Pirfenidona	Cambio en la CVF en un año
NCT03856853	EPID-SSc	Pirfenidona	Cambio en la CVF en un año
NCT03857854	EPID-Dm	Pirfenidona	Cambio en la CVF en un año
NCT03313180	EPID-SSc	Nintedanib	Incidencia de los efectos adversos
NCT02808871 (TRAIL 1)	EPID-AR	Pirfenidona	Cambio en la CVF o muerte
NCT03221257 (SLS III)	EPID-SSc	Pirfenidona y micofenolato	Cambio en la CVF en 18 meses
NCT04193592 (PEARL)	Hermansky-Pudlak	Pirfenidona	Reducción de la CVF $\geq$ 10% a 6 y 12 meses
NCT04325217	EPID-SSc	Nintedanib	Incidencia de los efectos adversos
NCT04161014 (NiPPS)	Neumoconiosis	Nintedanib	Cambio en el VEF ₁ hasta 36 meses

Bibliografía

- clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01366209
- <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pirfenidona-Esbriet-FPI.pdf>
- <https://www.ctsi.ucla.edu/education/files/training/docs/weigt-capacity-article-17feb12.pdf>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21571362/>
- https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_07-2022-nintedanib.pdf?x25508
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-69.
- King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM* 2014;370(22):2083-92.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47:243-53.
- 17.- 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;365:1079-87.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *NEJM* 2014;370(22):2071-82.
- Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* 2016;S0954-6111(16)30019-1.
- <https://www.archbronconeumol.org/en-guidelines-for-medical-treatment-idiopathic-articulo-S1579212917300782>
- <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103690>



¡Gracias!