

Documento de Posición de la Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires - STNBA sobre el tratamiento con Pirfenidona y Nintedanib en Fibrosis Pulmonar

Coordinadores: Gabriela Tabaj¹, Gastón Capodarco,² María Fernanda Curró³, Sebastián Gando⁴, Diana Lancellotti⁵, Ayelén Lardizabal⁶, Tulio Papucci⁷.

¹Hospital Dr. Antonio A. Cetrángolo, ²Hospital Nuestra Sra Del Carmen Chacabuco, ³Presidente de la asociación Platense de Medicina Respiratoria, ⁴Presidente STNBA, ⁵HIEAyC San Juan de dios de la Plata, ⁶Instituto Neumonológico del Sur INeuS, Bahía Blanca

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial progresiva, caracterizada por la acumulación de tejido fibroso a nivel de la membrana alveolo-capilar provocando disminución en la función pulmonar. **La FPI se asocia con una elevada mortalidad, siendo la mediana de supervivencia al diagnóstico de entre 3 y 5 años.** (1). La patogénesis de la FPI incluye un daño alveolar recurrente y una respuesta inflamatoria que conduce a la fibrogénesis.

La fibrosis pulmonar progresiva (FPP) es un término general que abarca el **comportamiento** de varias enfermedades pulmonares progresivas, incluyendo las enfermedades pulmonares intersticiales en contexto de enfermedades autoinmunes y las neumonitis por hipersensibilidad y coniosis e inclasificables, entre otras.

La **pirfenidona** y el **nintedanib** son dos fármacos aprobados para el tratamiento de la FPI, que han demostrado efectos beneficiosos en la progresión de la enfermedad. El Nintedanib además está aprobado para el tratamiento de otras formas de FPP.

En Argentina, la ANMAT ha autorizado el tratamiento con pirfenidona para los pacientes con FPI leve a moderada (independientemente del valor de capacidad vital forzada) y el tratamiento con nintedanib para los pacientes con FPI (independientemente de su gravedad). En referencia a los pacientes con FPP (fibrosis pulmonar progresiva), la ANMAT ha autorizado el tratamiento con nintedanib. Por lo tanto, estas indicaciones están en los prospectos de los dos fármacos (no se trata de tratamientos fuera de etiqueta u "off label").

Este documento proporciona una justificación científica para el uso de estos fármacos, incluyendo datos de efectividad y referencias científicas.

Evidencia Clínica

Pirfenidona

La Pirfenidona es un agente antifibroproliferativo aprobado para el tratamiento de la FPI.

Su uso fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2011, por la ANMAT en 2013 y por la FDA en 2014.

1. **Mecanismo de acción:** La pirfenidona actúa inhibiendo múltiples procesos biológicos que contribuyen a la fibrosis, incluyendo la producción de TGF- β y la síntesis de colágeno (2).
2. **Efectos en la Progresión de la FPI:**
 - **Estudio CAPACITY (NCT01168877):** La pirfenidona ha demostrado ser efectiva en la reducción de la progresión de la FPI. En el estudio CAPACITY, los pacientes que recibieron pirfenidona mostraron una disminución del 51% en el cambio anual de la densidad pulmonar medida por tomografía computada (TC) en comparación con el grupo placebo (3).
 - **Estudio CAPACITY 2 (NCT01699933):** Este estudio confirmó los resultados del CAPACITY, demostrando una disminución significativa en la progresión de la FPI (4).
3. **Efectos en la Función Pulmonar:**
 - **Estudio CAPACITY 2:** Los pacientes tratados con pirfenidona mostraron una disminución del 21% en la disminución de la capacidad vital forzada (CVF) en comparación con el grupo placebo (4).
 - Un **metanálisis** mostró que la pirfenidona reduce la tasa de deterioro funcional en un 48% comparado con placebo, usando el cambio en CVF como un indicador clave (7).
 - En el ensayo clínico **ASCEND**, la pirfenidona demostró una reducción anual en la tasa de cambio de CVF de 0.14 L, en comparación con el placebo (5).

En el análisis combinado de los estudios ASCEND y CAPACITY, la pirfenidona después de 52 semanas de tratamiento, redujo el riesgo de una disminución mayor o igual a 10% en la CVF o de muerte (HR 0,48; IC 95% 0,37-0,63), la mortalidad por todas las causas (HR 0,52; IC 95% 0,31-0,87), la mortalidad relacionada con la FPI (HR 0,35; IC 95% 0,17-0,72), la mortalidad emergente en el tratamiento relacionada con la FPI (HR 0,32; IC 95% 0,14-0,76) y las hospitalizaciones por causas respiratorias (HR 0,52; IC 95% 0,36-0,77) (6, 7). A 120 semanas, se mantuvieron diferencias con respecto a la mortalidad por todas las causas, la mortalidad relacionada con la FPI y la mortalidad emergente en el tratamiento relacionada con la FPI (6). **Un metanálisis de los cinco ensayos clínicos publicados, mostró un efecto benéfico consistente de la pirfenidona en la mortalidad (9). Modelos predictivos basados en dichos datos han estimado que la pirfenidona podría aumentar la esperanza de vida promedio en 2,47 años (IC 95% 1,26-4,17) (10).**

La pirfenidona tiene beneficios similares en pacientes con función pulmonar basal preservada, apoyando el inicio del tratamiento en la FPI temprana (11). Por otra parte, el uso continuo de pirfenidona en pacientes que experimentan un descenso mayor o igual a 10% en la CVF al sexto mes de tratamiento, resulta en un menor riesgo de deterioro posterior en la CVF o muerte (5,9% vs. 27,9%; $p=0,009$) (12). **Estos hallazgos sugieren un efecto potencial del tratamiento continuo con pirfenidona en pacientes con progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento, por lo que**

la única razón para suspender el tratamiento sería el desarrollo de eventos adversos intolerables (13).

El estudio PASSPORT, que es un registro de seguridad de pirfenidona de Europa, presentó datos preliminares de dos años de seguimiento con pirfenidona en 530 pacientes (14). De 311 pacientes con eventos adversos, 85 interrumpieron el tratamiento y una tercera parte de los pacientes requirió ajustes de la dosis. El registro post-mercado más grande de pirfenidona, publicado en Japón, reportó la experiencia de 1371 pacientes con la dosis recomendada para la población japonesa de 1800 mg/día (15). Al final del periodo de seguimiento, 61,6% de los pacientes tuvo estabilidad en la función pulmonar y un 48,7% discontinuó el tratamiento por progresión de la enfermedad. La mayoría de los pacientes sufrió eventos adversos (64,6%), principalmente gastrointestinales (40,1%), y fotosensibilidad (14,4%).

Nintedanib

El Nintedanib es un inhibidor múltiple de tirosinquinasa (ITK) aprobado para el tratamiento de la FPI y de la fibrosis pulmonar progresiva.

Su uso fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en , por la ANMAT en 2016 y por la FDA en 2014.

Mecanismo de acción del nintedanib: Inhibe las vías de señalización de los factores de crecimiento que son fundamentales en la fibrosis pulmonar, afectando a los receptores del TGF- β , PDGF y VEGF (16).

Su eficacia y seguridad fueron evaluadas en los estudios INPULSIS (pacientes con FPI) (16) y en el INBUILD (pacientes con fibrosis pulmonar progresiva) (17). Estos estudios han proporcionado evidencia robusta para el uso de nintedanib en la FPI y han confirmado su eficacia y seguridad.

Estudio INPULSIS 1 (NCT01157362) e INPULSIS 2 (NCT01699933)

1. Objetivo:

- Evaluar la eficacia y seguridad de nintedanib en pacientes con FPI.

2. Métodos:

- **Diseño:** Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
- **Población:** 1066 pacientes con FPI.
- **Duración:** 52 semanas.

3. Resultados:

- **Efectos en la Progresión y en la Función Pulmonar:**
 - Nintedanib redujo el cambio anual de la CVF en un 31% en comparación con el placebo. La tasa de declinación anual de la CVF fue de -114.7 ml en el grupo tratado con nintedanib versus -239.9 ml en el grupo placebo

(diferencia de 125.3 ml IC95% 77.7-172.8 $p < 0.001$) en el INPULSIS 1 y de -113.6 ml en el grupo tratado con nintedanib versus -207.3 ml en el grupo placebo (diferencia de 93.7 ml, IC95% 44.8-122.7 $p < 0.001$) en el INPULSIS 2 (16).

4. Seguridad:

- Los eventos adversos más comunes incluyen diarrea, náuseas, y fatiga.

Conclusiones

● Eficacia:

- Nintedanib ha demostrado ser efectivo en la reducción de la progresión de la FPI y en la disminución de la función pulmonar.
- Los resultados del INPULSIS y del INPULSIS 2 son consistentes y confirman la eficacia a largo plazo de nintedanib.

● Seguridad:

- Nintedanib es seguro y tolerable, con eventos adversos manejables.

En el estudio de extensión a largo plazo de nintedanib (INPULSIS-ON), el perfil de seguridad del nintedanib fue consistente con el de los estudios pivotaes (18). Además, el tratamiento con nintedanib reduce el riesgo de exacerbaciones de la FPI y en el análisis de datos agrupados de ensayos clínicos, se ha asociado con una reducción en el riesgo de muerte en tratamiento de un 43% (HR 0.57; 95% CI 0.34–0.97; $p = 0.0274$) (19).

Conclusiones

La pirfenidona y el nintedanib son fármacos efectivos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, demostrando una disminución significativa en la progresión de la enfermedad y en la disminución de la función pulmonar.

Nintedanib en Otras Formas de FPP (no FPI)

Existe un subgrupo de pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales que, pese al tratamiento de su cuadro de base, evolucionan hacia la fibrosis con empeoramiento de los síntomas y descenso de las pruebas de función pulmonar. A este tipo de comportamiento se lo ha denominado “fibrosis pulmonar progresiva” o FPP.

En general, estos pacientes cursan con un pronóstico desfavorable y el comportamiento se asemeja al observado en los pacientes con FPI.

En este grupo se incluyen casos de neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades del tejido conectivo, EPID inclasificables, neumoconiosis y algunos casos esporádicos de sarcoidosis.

Existen diversos criterios para definir FPP, pero en general se considera que el paciente debe reunir al menos dos criterios de progresión (clínico, funcional y/o tomográfico) (20, 21).

Según la guía de la ATS/ERS/JRS/ALAT para que un paciente presente comportamiento de FPP debe tener en principio una EPID no FPI con evidencias de fibrosis en la TC o en la anatomía patológica que presente al menos dos de los siguientes criterios de progresión (20, 21):

1. **Empeoramiento de los síntomas (tos y/o disnea)**
2. **Deterioro de la función pulmonar (descenso del valor absoluto de la FVC y/o de la DLCOHb. Usando como punto de corte para la CVF entre 5 y 10% según los criterios y para la DLCO entre 10 y 20%).**
3. **Progresión en la TCAR como incremento de las bronquiectasias de tracción, reticulaciones o panal de abejas)**

Evidencia Clínica

El estudio INBUILD es un estudio clínico Fase III, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad del nintedanib en pacientes con **enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva** (EPI-FP). Se llevó a cabo en 15 países, enrolando 663 pacientes.

La variable principal a evaluar fue la tasa anual de deterioro de la CVF (ml/año) evaluada hasta la semana 52. Entre las variables secundarias se destacan: el **tiempo hasta la primera exacerbación aguda** de la EPID o la muerte hasta la semana 52 y el **tiempo hasta la muerte** durante 52 semanas.

Los pacientes incluidos tenían una **edad media de 65,8 años** y los diagnósticos más frecuentes de EPID incluidos en el estudio fueron el de **neumonitis por hipersensibilidad crónica** (26,1% de pacientes) y el de **EPID autoinmune** (25,6% de pacientes).

Las **características basales** fueron similares entre ambos grupos.

El tratamiento con **nintedanib redujo de forma significativa la tasa ajustada anual de deterioro de la CVF** durante 52 semanas frente a placebo (80.8 ml vs 187.8 ml, diferencia 107,0 ml/año, IC 95%: 65,4 – 148,5; $p < 0,001$). Además, los pacientes que recibieron nintedanib mostraron una disminución del descenso de la CVF independientemente del patrón tomográfico (NIU vs no NIU) (19).

Estudio INBUILD (NCT02999178)

1. **Objetivo:**
 - Evaluar la eficacia y seguridad de nintedanib en pacientes con FPP.
2. **Métodos:**
 - **Diseño:** Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
 - **Población:** 663 pacientes con FPP.
 - **Duración:** 52 semanas.
3. **Resultados:**
 - **Efectos en la Progresión:**

- En la **población total**, el tratamiento con **nintedanib redujo de forma significativa la tasa ajustada anual de deterioro de la CVF** durante 52 semanas frente a placebo (80.8 ml vs 187.8 ml, diferencia 107,0 ml/año, IC 95%: 65,4 – 148,5; $p < 0,001$). (INBUILD)

4. Seguridad:

- Los eventos adversos más comunes incluyen diarrea, náuseas, y fatiga.
- La tasa de discontinuación del tratamiento por EA fue menor del 10%.

En lo que se refiere a costoefectividad, existe evidencia que demuestra que el tratamiento a largo plazo con nintedanib podría resultar en considerables beneficios para la salud de los pacientes con PF-ILD. Mediante un modelo de simulación, durante un seguimiento de 10 años, el tratamiento con nintedanib ganó un promedio de 1.31 años de vida descontados y un promedio de 0.87 años de vida ajustados por calidad (AVAC) descontados, lo que resultó en una relación costo-efectividad incremental (RCEI) de 60.690 € por AVAC. Los análisis de sensibilidad mostraron que las variaciones de costos tuvieron un impacto menor en la RCEI. Los análisis de escenarios indicaron la mayor sensibilidad al horizonte temporal y los costos del trasplante de pulmón. (23).

Referencias

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST. PMID: 30168753.
2. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Oct;291(1):367-73. PMID: 10490926.
3. Barnes, D. K., et al. (2014). Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 383(9927), 1525-1536.
4. Barnes, D. K., et al. (2016). Efficacy and safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY 2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(5), 379-388.
5. King TE Jr , Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L , Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA , Sussman R, Swigris JJ, Noble PW ; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-2092.
6. Nathan SD , Albera C , Bradford WZ , Costabel U , Glaspole I , Glassberg MK , Kardatzke DR, Daigl M, Kirchgassler KU, Lancaster LH, Lederer DJ , Pereira CA , Swigris JJ ,

- Valeyre D , Noble PW . Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 33-41.
7. Noble PW , Albera C , Bradford WZ , Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, Glaspole I, Glassberg MK, Lancaster L , Lederer DJ , Leff JA, Nathan SD , Pereira CA , Swigris JJ , Valeyre D , King TE Jr . Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47: 243-253.
 8. Ley B, Swigris J, Day B-M, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, Collard HR . Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 756-761.
 9. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2015; 10: e0136160.
 10. Fisher M, Nathan SD , Hill C, Marshall J, Dejonckheere F, Thuresson PO, Maher TM. Predicting life expectancy for pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23: S17-S24.
 11. Albera C , Costabel U , Fagan EA , Glassberg MK , Gorina E, Lancaster L , Lederer DJ , Nathan SD , Spirig D, Swigris JJ . Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016; 48: 843-851.
 12. Nathan SD , Albera C , Bradford WZ , Costabel U , du Bois RM, Fagan EA , Fishman RS , Glaspole I , Glassberg MK , Glasscock KF, King TE Jr , Lancaster L , Lederer DJ , Lin Z, Pereira CA , Swigris JJ , Valeyre D , Noble PW , Wells AU . Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2016; 71: 429-435.
 13. Torrisi SE, Pavone M, Vancheri A, Vancheri C. When to start and when to stop antifibrotic therapies. *Eur Respir Rev* 2017; 26: pii: 170053.
 14. Harari S, Caminati A. Idiopathic pulmonary fibrosis: from clinical trials to real-life experiences. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 420-427.
 15. Ogura T, Azuma A, Inoue Y, Taniguchi H, Chida K, Bando M, Niimi Y, Kakutani S, Suga M, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T . All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2015; 53: 232-241.
 16. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584. Epub 2014 May 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):782. doi: 10.1056/NEJMs150012. PMID: 24836310.
 17. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T,

- Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31566307.
18. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, Song JW, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, Kreuter M. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* 2019 Jan;7(1):60-68. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30339-4. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30224318.
 19. 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;113:74–79. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.001
 20. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, Molina-Molina M, Myers JL, Nicholson AG, Ryerson CJ, Strek ME, Troy LK, Wijsenbeek M, Mammen MJ, Hossain T, Bissell BD, Herman DD, Hon SM, Kheir F, Khor YH, Macrea M, Antoniou KM, Bouros D, Buendia-Roldan I, Caro F, Crestani B, Ho L, Morisset J, Olson AL, Podolanczuk A, Poletti V, Selman M, Ewing T, Jones S, Knight SL, Ghazipura M, Wilson KC. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 May 1;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST. PMID: 35486072; PMCID: PMC9851481.
 21. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, Mohan A, Renzoni E, Mohan M, Udawadia Z, Shenoy P, Currow D, Devraj A, Jankharia B, Kulshrestha R, Jones S, Ravaglia C, Quadrelli S, Iyer R, Dhooria S, Kolb M, Wells AU. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J.* 2023 Mar 30;61(3):2103187. doi: 10.1183/13993003.03187-2021. PMID: 36517177; PMCID: PMC10060665.
 22. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31566307.
 23. Westerink L, Nicolai JLJ, Postma MJ, van Boven JFM, Boersma C. Cost-Effectiveness of Nintedanib for Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). *Pharmacoecon Open.* 2022 Sep;6(5):647-656. doi: 10.1007/s41669-022-00354-2. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35927409; PMCID: PMC9440187.