

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

QUID DES NOUVELLES MOLECULES ?

12 ème RENCONTRE

Association Franco Méditerranéenne de Pneumologie

IZMIR – TURQUIE

7-10 avril 2016

Louis-Jean COUDERC
Hôpital Foch, Service de Pneumologie
Faculté des Sciences de la vie Simone Veil, Université Versailles/Saint Quentin

FPI : Louis-Jean Couderc

LIENS D'INTERET depuis 5 ANS

Honoraires, financement pour congrès, participation à des groupes d'expert

* **NOVARTIS**

* **BOEHRINGER-INGELHEIM**

* **LVL**

* **TEVA**

* **GSK**

* **ASTRA-ZENECA**

FPI : DIAGNOSTIC

- Absence d'étiologie évidente
 - médicament
 - maladie systémique
 - inhalation
 - œdème pulmonaire
 - mutations génétiques (formes familiales +/- manifestations extra-respiratoires)
- Aspect TDM
 - réticulation
 - rayon de miel avec ou sans bronchectasie de traction
 - prédominance des lésions
 - aux bases
 - dans les zones sous-pleurales

FPI : ASPETS TDM INCOMPATIBLES

Prédominance aux sommets ou à la partie moyenne

Prédominance péri broncho-vasculaire

Verre dépoli plus étendu que réticulations

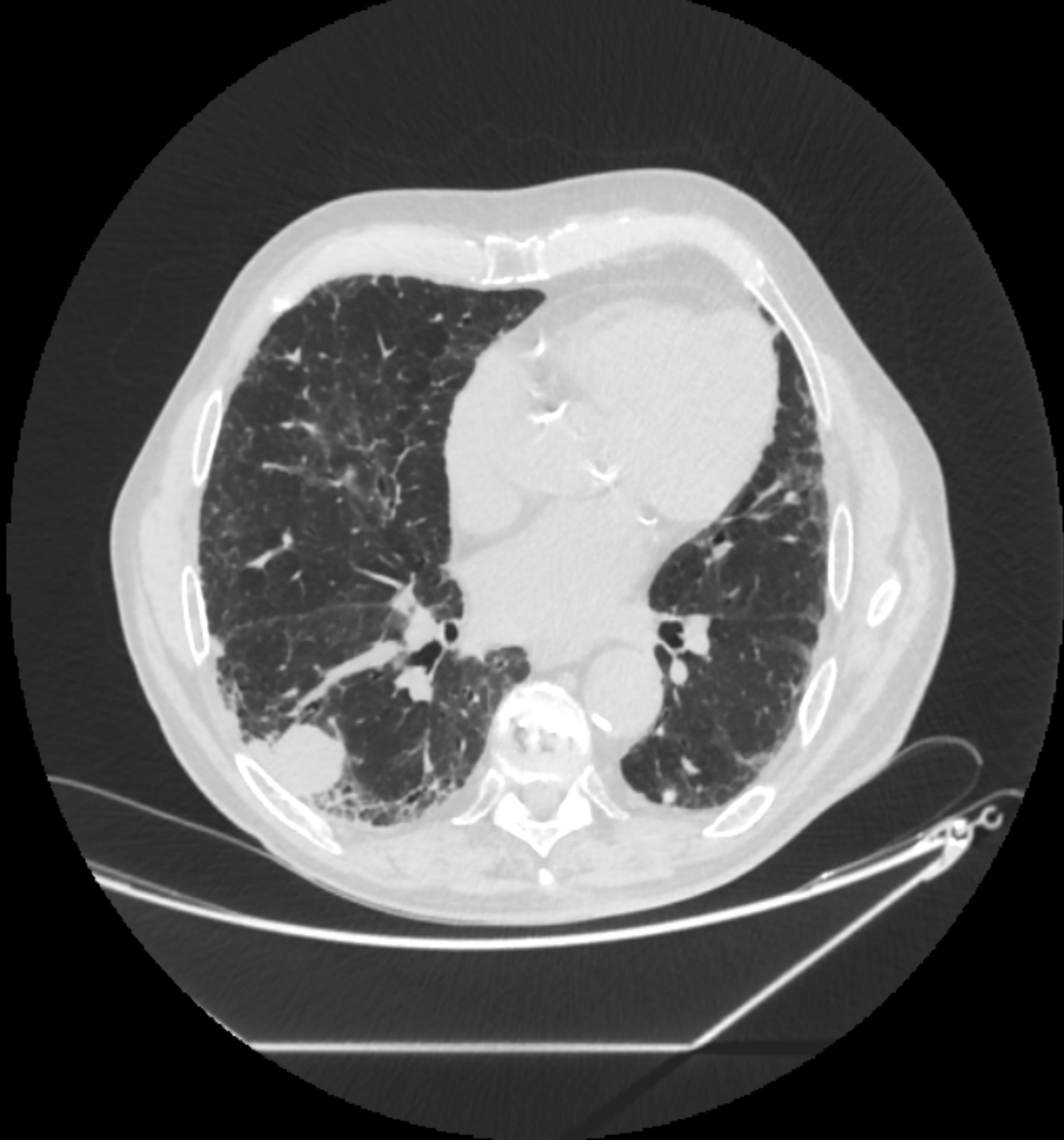
Micronodules diffus

Kystes multiples, à distance des zones de rayon de miel

Piégeage aérien dans au moins trois lobes

Condensation au moins segmentaire

Cottin V. et al. Rev. Mal. Respir. 2013



FPI : D'ABORD NE PAS NUIRE !



Il est recommandé de NE PAS prescrire :

- * Trithérapie NAC-corticoïdes-azathioprine
- * Anticoagulant
- * Bosentan, Ambrisentan
- * Sildenafil
- * Colchicine
- * Ciclosporine
- * Interféron-gamma
- * Etanercept

FPI et N-ACETYLCYSTEINE - 1

IFIGENIA

CS + Azathioprine + NAC ou placebo

N = 80



N = 75



Traitement / 1 an

57

51

Mortalité

9 %

11 %

↘ CVF

180 ml en faveur de NAC

NAC PANTHER – 60 semaines

Caractéristique à l'inclusion



Inclus	35-85 ans
	CVF > 50 % et DLCO > 30 %
Exclus	VEMS/CV < 65 % VR > 120
	emphysème plus étendu que fibrose au TDM

	NAC	plabebo
<u>Age</u>	68,3 +/- 8,4	67,2 +/- 8,2
<u>Co-morbidité</u>		
coronaropathie	24,1	21,5
diabète	21,1	17,7
RGO	59,8	62,6
<u>EFR</u>		
CVF l/%	2,9 +/- 0,8 (72,2 +/- 15,9)	2,9 +/- 0,8 (73,4 +/- 14,3)
DLCO %	44,7 +/- 10,5	46,0 +/- 12,2
6 TM/m	372 +/- 116	375 +/- 105

FPI et N-ACETYLCYSTEINE - 2



PANTHER – IPF

* Placebo vs NAC vs NAC + CS + Azathioprine

* Analyse intermédiaire :

	n	hospitalisation	décès
Placebo	78	23	1
NAC + CS + Aza	77	7	8

⇒ Arrêt de l'essai en octobre 2011 par le NHLBI (1)

Poursuite analyse des 2 groupes : NAC (n = 133) vs placebo (n = 131)

H/F : 78/22 % CVF = 73 % DLCO = 45 %

⇒ Pas de différence significative de diminution de la CVF (- 150 ml), des décès (6 vs 3), des exacerbations (3 vs 3) ; augmentation des complications cardiaques (2)

1 – Raghu G. et al. N. Engl. J. Med. 2012

2 – Martinez F.J. N. Engl. J. Med. 2014

PANTHER –Evaluation 60e semaine NAC vs placebo



	NAC	Placebo	P
N	133	131	
CV (l)	- 0,18	- 0,19	0,77
DLCO(ml/min/mmHg)	- 1,3	-1,4	0,56
6 TM (m)	-23,4	- 47,5	0,08
Décès	6	3	0,30
exacerbation	3	3	0,99

FPI : PIRFENIDONE



1999 essai ouvert, phase II

n = 54

évaluation à 12 mois :

	CVF	DLCO
Amélioré	7/31 (23 %)	9/27 (33 %)
Stable	15/31 (48 %)	1/27 (41 %)
Aggravé	9/31 (29 %)	7/27 (26 %)
DCD	12/54 (22 %)	
NA	18/57 (33 %)	14/57 (26 %)

Population hétérogène

Beaucoup de données manquantes

Nombreux traitements antérieurs et/ou préalables

Posologie élevée 3600 mg/jour

FPI : PIRFENIDONE



2005 étude randomisée vs placebo
japonaise
1800 mg/jour
9 mois

	Pirfenidone 72 → 55	Placebo 35 → 25	p
6' WT/SO2 minima	0,46 +/- 3,8	- 0,93 +/- 3,3	0,07
CV (l)	- 0,03 +/- 0,22	- 0,13 +/- 0,19	0,03
DLCO	0,57 +/- 2,15	- 1,19 +/- 2,3	0,21
PO2 repos	- 2,48 +/- 10,3	- 3,66 +/- 10,4	0,59
Exacerbation	0/72	5/35	0,0003

⇒ Pas de différence sur l'objectif principal

Amélioration sur la décroissance de la CV , la fréquence des exacerbations

- effectifs faibles. Durée courte

FPI : PIRFENIDONE



2011 programme CAPACITY
études 004 et 006
randomisées vs placebo
110 centres/64 aux USA/13 pays

Critères d'inclusion

CVF > 50 %

DLCO > 35 %

Durée : 72 semaines

Objectifs

principal : % variation CVF/état initial

secondaires

durée sans progression (10 % CVF, 15 % DLCO, décès)

aggravation : exacerbation, transplantation, décès

6'WT (distance, SO2 minima)

DLCO

dyspnée

FPI : PIRFENIDONE



Etudes CAPACITY

	PIRF 174	<u>Etude 004</u> PLAC 174	p	PIRF 177	<u>Etude 006</u> PLAC 173	p
↘ CVF> 10 %	35/20 %	60/35 %	0,001	39/23 %	46/27 %	0,44
6'WT						
Distance	- 60,4	- 76,8	0,171	- 45,1	- 76,9	0,0009
SO2	- 1,5	- 2,3	0,087	- 19	- 1,3	0,893
DLCO	- 7,9	- 9,9	0,145	- 9,8	- 9,2	0,996

Noble D.W. et al. Lancet. 2011

FPI : PIRFENIDONE



2012

France → octobre 2012 ESBRIET®

FPI certaine

arrêt du tabac

$CVF \geq 50 \%$ et $DLCO \geq 35 \%$

USA → étude complémentaire : ASCEND

FPI : PIRFENIDONE



2014 – ASCEND

Randomisée 2403 mg/j vs placebo

127 sites (57 USA)/9 pays

Critères d'inclusion : CVF entre 50 et 90 %

VEMS/CV $\geq$ 0,8

DLCO > 30 %

Durée : 52 semaines

Objectifs :

principal : diminution CVF/état initial

secondaires : distance 6'WT

survie sans progression

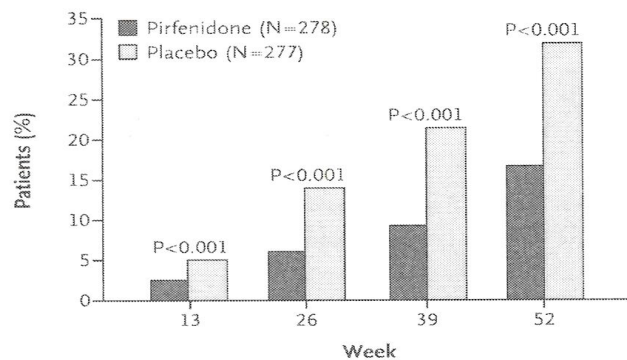
FPI : PIRFENIDONE



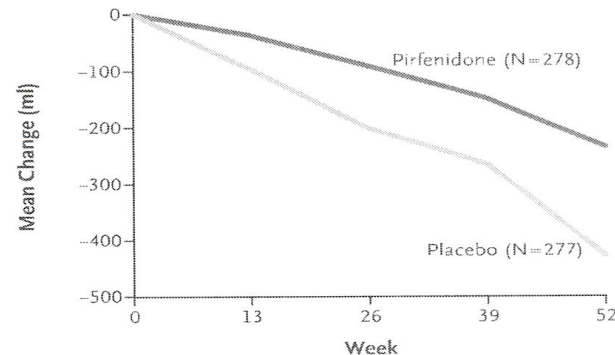
2014 – ASCEND – Résultats

	Pirfenidone	Placebo	p
	278	277	
↘ CVF/ml	235	428	< 0,001
↘ CVF > 10 %	46/16,5 %	88/31,8 %	< 0,001
↘ 6' WT	72/25,9 %	99/35,7 %	> 0,001
>50 m			
Décès	11/4 %	22/7,2 %	N.S.
(FPI)	7/1,3 %	20/3,5 %	N.S.

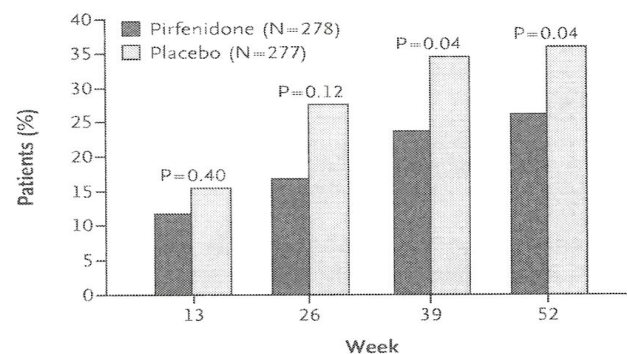
A Decreased FVC or Death



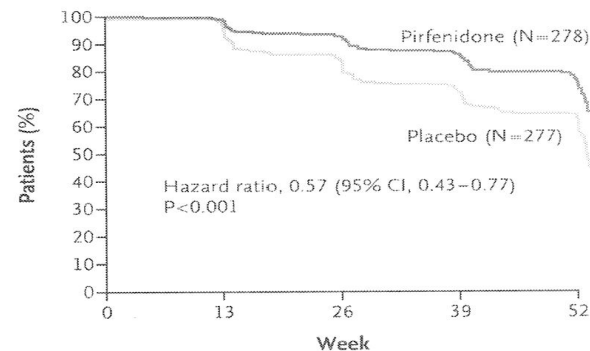
B Change in FVC



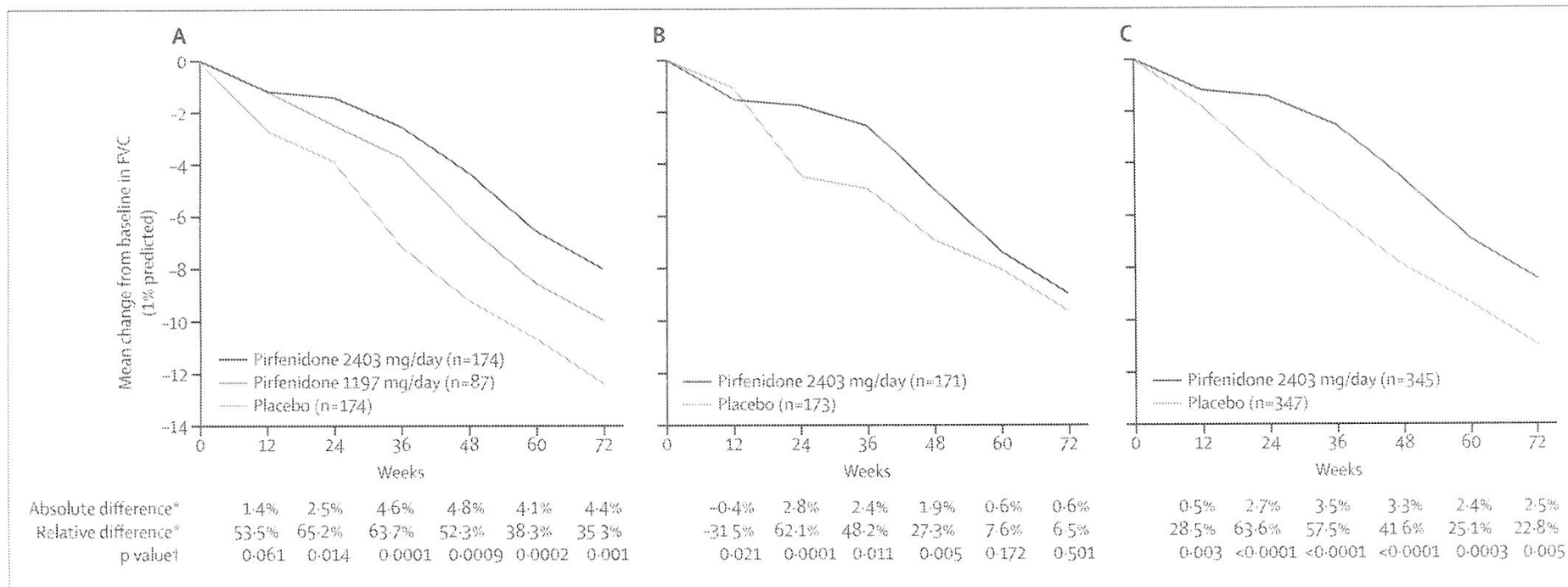
C Decreased Walk Distance or Death



D Progression-free Survival



No. at Risk					
Pirfenidone	276	269	243	219	144
Placebo	273	262	225	192	113





PIRFENIDONE FOR IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Table 2. Mortality in the ASCEND and CAPACITY Trials.*

Variable	Pirfenidone	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
ASCEND trial				
No. of patients	278	277		
Death — no. (%)				
From any cause	11 (4.0)	20 (7.2)	0.55 (0.26–1.15)	0.10
Related to idiopathic pulmonary fibrosis§	3 (1.1)	7 (2.5)	0.44 (0.11–1.72)	0.23
Pooled data from ASCEND and CAPACITY trials				
No. of patients	623	624		
Death — no. (%)				
From any cause	22 (3.5)	42 (6.7)	0.52 (0.31–0.87)	0.01
Related to idiopathic pulmonary fibrosis§	7 (1.1)	22 (3.5)	0.32 (0.14–0.76)	0.006

FPI : PIRFENIDONE



2015 → HAS : commission de la transparence

Recommandation d'utilisation

diagnostic radiologique et/ou histologique de FPI

2403 mg/jour

ne consommant pas de tabac

$CVF \geq 50 \%$ et $DLCO \geq 30 \%$

PFD : MODE D'ADMINISTRATION



- * Adaptation progressive

 - J1-J7 1 gél x 3

 - J8-J14 2 gél x 3

 - > J15 3 gél x 3

- * CJT = 74,80 €

- * Avec un repas, sans la croquer

- * Insuffisance rénale : PFD contre-indiqué si clairance créat. < 30 ml/min

- * Interactions médicamenteuses

 - inhibiteurs de CYP1A2

 - ciprofloxacine, amiodarone ; jus de pamplemousse

 - inducteur de CYP1A2

 - omeprazole, rifampicine

- * Grossesse contre-indiquée ⇒ contraception

Tableau 5. Effets secondaires de la pirfénidone à long-terme. Adapté d'après [27].

	Population intégrée (n=789)	CAPACITY pirfénidone 2403 mg/j (n=345)	CAPACITY placebo (n=347)
Nausées	39,9%	36,2%	17,3%
Arrêt du traitement	0,1%	1,4%	0%
Diarrhée	29,3%	28,7%	19,3%
Arrêt du traitement	0,4%	0%	0%
Dyspepsie	20,8%	19,1%	7,5%
Arrêt du traitement	0,1%	0%	0%
Vomissements	17,9%	13,6%	4,3%
Arrêt du traitement	0,4	0,3%	0%
Photo-sensibilité	12,9%	12,2%	1,7%
Arrêt du traitement	0,6%	0,9%	0,3%
Rash cutané	26,4%	32,2%	11,5%
Arrêt du traitement	1,6%	1,4%	0%

PIRFENIDONE : prise en charge des effets secondaires



1 – Prévention des effets secondaires digestifs

Prendre pendant les repas les 3 capsules séparément

Si persistance, diminuer à 2 capsules x 3 par jour

Si persistance, arrêt une semaine, et reprise par palier de un mois

2 – Prévention de la photosensibilité

Eviter exposition solaire ; vêtements foncés ; crème de protection de haut indice

Si rash : diminuer à 1 capsule x 3 par jour

Si persistance, arrêt 15 jours

NINTEDANIB



2011	<u>TOMORROW</u>	4 bras	100 mg x 2		x 12 mois
	NEJM 2011		50 mg x 2		
			50 mg x 1		
			placebo		

2014 INPULSIS 1 et 2

NINTEDANIB vs PLACEBO : IMPULSIS 1 et 2



1 - Méthodes

Double aveugle

Contre placebo

24 pays, 205 centres

< 40 ans

CVF > 50 % et DLCO entre 30 et 79 %

Diagnostic de FPI < 5 ans

Prednisone < 15 mg/j, à dose stable/2 mois

Objectif principal : déclin annuel de la CVF

Objectifs secondaires : délai de la 1ère exacerbation

score du questionnaire de St Georges

NINTEDANIB vs PLACEBO : IMPULSIS 1 et 2



2 - Caractéristiques des malades

	IMPULSIS – 1		IMPULSIS - 2	
	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
n	309	204	329	210
* Age	66,9 +/- 8,4	66,9 +/- 8,2	66,4 +/- 7,9	67,1 +/- 7,5
* IMC	28,6 +/- 4,5	28,1	27,6 +/- 4,6	27,2 +/- 4,5
* Délai/dg (an)	1,7 +/- 1,4	1,6 +/- 1,4	1,6 +/- 1,3	1,6 +/- 1,3
* CS %	22	21,1	20,7	21,0
* CVF				
Moyenne (ml)	2757 +/-735	2845 +/- 820	2673 +/- 776	2619 +/- 787
Médiane (ml)	2700	2721	2615	2591
%	79,5 +/- 17,0	80;55 +/- 17,3	80,0 +/- 18,1	78,1 +/- 19,0
* VEMS/CV %	82,5 +/- 5,4	80,3 +/- 6,1	81,8 +/- 6,3	82,4 +/- 6,7
* DLCO %	47,8 +/-12,3	47,7 +/- 11,7	47,0 +/- 14,5	46,4 +/- 14,8

NINTEDANIB vs PLACEBO : paramètres fonctionnels à 52ème semaine

	INPULSIS 1				INPULSIS 2			
	Nintedanib	Placebo	Différence	p	Nintedanib	Placebo	Différence	P
CVF/ml changement état initial	-95,1	- 205,0	109,9	< 0,001	- 95,3	- 205,0	109,8	< 0,001
↘ CVF % ≤ 5 %	52,8	38,2		0,001	53,2	39,3		0,001
↘ CVF ≤ 10 %	70,6	56,9		< 0,001	69,6	63,6		0,18

NINTEDANIB vs PLACEBO :

exacerbations aiguës



INPULSIS – 1

Pas de différence significative (6,1 % vs 5,4 %)

hazard ratio 1,15 (iC 95 % 0,54-2,42, p + 0,67)

INPULSIS – 2

Différence significative (3,9 % vs 9,6 %)

hazard ratio 0,38 (IC 95 % 0,19-0,77, p = 0,0005)

NINTEDANIB vs PLACEBO : qualité de vie



IMPULSIS – 1

Pas de différence significative (4,34 points vs 4,39)

IMPULSIS – 2

Discrète amélioration (2,80 vs 5,48 – $p = 0,02$)

FPI et Nintedanib selon l'aspect tomodensitométrique.

Etude INPULSIS



	OLB		- OLB	
	<u>n = 723 rayon de miel</u>		<u>n = 338 – rayon de miel</u>	
	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
N	425	238	213	125
↘ CVF/an (ml)	108,7	225,7	122	221
	$\Delta = 117 \text{ ml/an}$		$\Delta = 98,9 \text{ ml/an}$	
	(IC 95 % : 76,3-157,8)		(IC 95 % : 36,4-161,5)	

⇒ Pas de différence dans l'amélioration du déclin de la CVF, du délai avant première exacerbation, de la qualité de vie

NINTEDANIB études IMPULSIS

résultats complémentaires



1 – Analyse selon CVF à l'inclusion

	<u>CVF > 90 %</u>		<u>CVF ≤ 90 %</u>	
	Nintedanib	placebo	Nintedanib	placebo
ml/an	91,5	224,6	121	223

⇒ Nintedanib ralentit la $\searrow$ de la CVF dès les phases précoces.

pas de différence/exacerbations/qualité de vie.

2 – Tolérance IMPULSIS –ON

N = 734 traités (430/2 ans ; 304/1 an)

Diarrhée 56 % → arrêt TT 2-6 %

Kolb M. et al. AJRCCM. 2015 ; 191 : A1021

Crestani B. et al. AJRCCM. 2015 ; 191 : A 1020

AMM Commission européenne 15/01/2015

HAS Avis de la Commission de la transparence 20/05/2015

Indication

traitement de la FPI avec CFV $\geq$ 50 % et DLCO $\geq$ 30 %

CTJ = 74,45 €

Pas d'adaptation si insuffisance rénale

Pas d'adaptation si insuffisance hépatique légère (Child A) ; pas d'usage si modérée ou sévère (Child B ou C)

NINTEDANIB vs PLACEBO : effets secondaires



	IMPULSIS – 1		IMPULSIS – 2	
	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
Diarrhée %	61,5	18,6	63,6	18,3
Nausées %	22,7	5,9	26,1	7,3
Vomissements %	12,9	2,0	10,3	3,2
Arrêt TT %	21	10,8	17,6	15,1

OFEF® : MODE D'ADMINISTRATION



- * Posologie : 150 mg à 12 h d'intervalle
- * Capsule molle
- * A avaler entière
- * Sans être machées ni écrasées
- * Avec des aliments : augmentation de l'exposition au nintedanib de 20 %

OFEV : AUTRES EFFETS SECONDAIRES



- * Risque hémorragique :
 - épistaxis
 - mal connu car malades exclus des essais
- * Ischémie artérielle
 - infarctus myocardique 1,6 % vs 0,5 %
- * Perforation digestive
 - délai de 4 semaines après chirurgie abdominale
- * Trouble de la cicatrisation des plaies
- * Interactions médicamenteuses
 - inducteur de la P-glycoprotéine :
Rifampicine → diminution de 50 % de l'exposition au nintedanib
 - inhibiteurs de la P-grp : érythromycine, cyclosporine, ketoconazole, :
augmentation de l'exposition au nintedanib
- * Grossesse : contre-indiquée
 - ⇒ contraception +++
- * Pas d'altération de la fertilité
- * Pas d'augmentation des thromboses veineuses

FPI : NOUVEAUX TRAITEMENTS



Critiques méthodologiques

- * Durée différentes entre CAPACITY (72 semaines) et ASCEND (52 semaines)

- * Analyse méthodologique différente :

ASCEND : donnée manquante à S 52 considérée comme nulle

IMPULSIS : pente de déclin de la CVF

- * Etudes de CAPACITY "poolées"

Thabut G. et al. Eur. Respir. J. 2015

Cottin V. Rev. Mal. Respir. 2014

FPI : NOUVEAUX TRAITEMENTS



Quel suivi ?

Réévaluation de la CVF et DLCO/3 à 6 mois

Si aggravation : $\searrow > 10\%$ CVF

et/ou

$\searrow 15\%$ DLCO

et/ou

$\nearrow$ dyspnée et fibrose au TDM

→ Réévaluation

FPI : NOUVEAUX TRAITEMENTS



Quel bilan ?

- ⇒ POSITIF : réel progrès/évolution fonctionnelle et clinique
tolérance acceptable
- ⇒ NEGATIF : amélioration de faible amplitude
non répondeurs
suivi > 1 an mal défini
- ⇒ INCONNU : efficacité/autres pneumopathie interstitielle ?
toxicité au long cours ?
intérêt d'association

FPI : PLUSIEURS PROBLEMES NON RESOLUS



- 1 – Aggravation fonctionnelle sous traitement
- 2 – Exacerbations
- 3 – Et à un stade avancé ?
- 4 – Transplantation après traitement récent
- 5 – Physiopathologie de la FPI et du mode d'action des médications actuelles
- 6 – Nouveaux autres médicaments ? Un besoin car "although two treatments have been approved for IPF on the basis of reduced decline in pulmonary function, neither one has a clear advantage on mortality outcomes."

Intérêt du FK-506-binding Protein 10

QUELLE ATTITUDE EN CAS DE DEGRADATION FONCTIONNELLE SOUS TRAITEMENT PAR PFD OU NTD ?



- * Remplacer ?
- * Associer ?
- * Continuer ?

PFD et DEGRADATION FONCTIONNELLE



- * Analyse des essais CAPACITY et ASCEND
- * Comparaison des groupes PFD vs placebo dont la CVF a diminué $> 10\%$ dans les 6 premiers mois

Nathan. S.D. et al. Thorax. 2016

PFD et DEGRADATION FONCTIONNELLE



- * Evolution de la CVF est variable, peu prévisible au niveau individuel
- * Poursuite du PFD diminue de 85 % les décès dans les 6 mois suivants
- * Mais analyse rétrospective, petits effectifs, sans prise en compte des autres paramètres fonctionnels (DLCO, 6TM)

⇒ so what ?

EFFET de l'EMPHYSEME sur la CVF avec NINTEDANIB – Etudes IMPULSIS

	Emphysème		Sans emphysème	
	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo
	n = 254	n = 166	n = 384	n = 257
↘ CVFml/an	105	207	118	243
	$\Delta = 102 \text{ ml/an}$		$\Delta = 115,4 \text{ ml/an}$	
	(IC 95 % : 43,2-160,9)		(IC 95 % : 73,8-157)	

⇒ Le ralentissement du déclin de la CVF avec le Nintedanib est indépendant de la présence d'emphysème

QUID POUR LA FIBROSE ELASTOSE PLEURO-PULMONAIRE ?



Incluse dans la catégorie des pneumopathies interstitielles rares

9 cas. 3 PFD (vs 3 CS, 2 CS+CyA, 1 CS+TAC)

pas d'efficacité

7 décès/50 mois

Trauls W.D. et al AJRCCM. 2013

Watanabe et al. Respir. Invest. 2015

FPI : TRAITEMENTS COMBINES



PFD + NAC inhalé vs PFD

27 vs 10

↘ CVF/12 mois : 610 ml vs 1320

mais groupes hétérogènes

HTAP ? Emphysème ?

critères japonais de sévérité

Sakamoto S. et al Respirology. 2015

TRAITEMENT COMBINE



PFD → transplantation pulmonaire avec perfusion pulmonaire ex-vivo

Paone G. et al. Transplant. Proc. 2015

QUID DES BIOMARQUEURS ?



Evolution des cellules endothéliales circulantes des progéniteurs des cellules endothéliales

des fibrocytes

Utilité pour apprécier

sévérité

évolutivité

réponse thérapeutique

?

INDEX GAP : ESTIMATION DE LA MORTALITE



<u>Genre</u>	<u>Age (ans)</u>		<u>Physiologie</u>			
Femme 0	≤ 60	0	<u>CVF %</u> > 75	0	<u>DLCO %</u> > 55	0
Homme 1	61-65	1	50-75	1	36-55	1
	> 65	2	< 50	2	≤ 35	2
					ND	3

STADE	1	2	3
Points	0-3	4-5	6-8
Mortalité %			
1an	5,6	16,2	39,2
2 ans	10,9	29,9	62,1
5 ans	16,3	42,1	76,8

QUID DES EXACERBATIONS ?



⇒ PH-RC EXAFIP

MP +/- CYCLOPHOSPHAMIDE IV (4 bolus)
(J.M. Naccache, Tenon)

⇒ Echanges plasmatiques + rituximab ?

(N. Rieu, B. Crestani, Bichat)

Dohahoe M. et al. PLOSone. 2015

⇒ Quid des exacerbations survenant avec traitement par PFD ou nintendanib ?
Reprise ?

Ikeda S. et al. BMC Pulm. Med. 2016

FPI : objectifs de la prise en charge actuelle



- 1 – ralentir l'aggravation de la fonction respiratoire
 - 2 – rechercher systématiquement les co-morbidités : RGO, coronaropathie, SAOS
 - 3 – dépister les formes particulières :
 - cas familiaux → enquête génétique
 - syndrome fibrose-emphysème, fibro élastose pleuro-pulmonaire
 - 4 – prévenir les complications :
 - cancer bronchique → arrêt du tabagisme
 - hypertension pulmonaire → oxygénothérapie
 - infections → vaccinations
 - 5 – anticiper une éventuelle transplantation pulmonaire
- ⇒ Nécessité d'un suivi pneumologique coordonné et compris

FPI : et dans l'avenir ?



- 1 – Meilleure compréhension physiopathologique de l'hétérogénéité histologique et clinique : individualisation de "clusters" histo-biochimiques et protéomiques, de type bronchiolaire ou lymphoïde.

Intérêt de l'analyse des Volatile Organic Compounds ?

- 2 – Organisation de réseaux
 - investigations physiopathologiques ASSOCIES
 - centres cliniques, d'évaluation et d'investigations thérapeutiques

Lee. J. et al. Lancet. Respir. Med. 2015
Depianto D.J. et al. Thorax. 2015
White E.S. AJRCCM. 2016

