

# Experiencia en la Argentina del Programa de uso compasivo con nintedanib en el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

**Autores:** Tabaj Gabriela C.<sup>1</sup>, Sívori Martín<sup>2</sup>, Cornejo Laura<sup>2</sup>, Plotquin Martín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumonología Clínica Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo

<sup>2</sup>Laboratorio Boehringer Ingelheim

**Correspondencia**

Gabriela Tabaj  
gabrielatabaj@gmail.com

Recibido: 15.11.2016

Aceptado: 03.02.2017

## Resumen

**Introducción:** La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar difusa (EPD) de etiología desconocida, crónica y progresiva. Ocurre en adultos mayores, se encuentra limitada a los pulmones y se asocia con la patente anatomopatológica y/o tomográfica de neumonía intersticial usual (NIU). El curso de la enfermedad es progresivo y se asocia con una supervivencia media a 5 años del 20%.

**Objetivos:** Conocer las características clínicas y de función pulmonar del grupo de pacientes con FPI ingresados al programa de uso compasivo (NPU); conocer el perfil de seguridad reportado con nintedanib.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo transversal en donde se incluyeron 54 pacientes ingresados al programa de NPU desde el 1 de septiembre de 2015 hasta el 10 de agosto de 2016. Los datos se recolectaron de los registros del programa de NPU.

**Resultados:** Cincuenta y cuatro pacientes con FPI fueron incluidos en el programa de NPU, de ellos 47 recibieron nintedanib y se analizaron los datos del total de estos últimos. Treinta y siete (78.72%) eran varones, la edad media al inicio del tratamiento era  $67.47 \pm 7.85$  años y en 9 casos (19.14%) el diagnóstico se estableció mediante biopsia pulmonar. La capacidad vital forzada (CVF) media al inicio del tratamiento era de  $65.87 \pm 19.23$  expresada en porcentaje del valor predictivo; la capacidad de difusión de dióxido de carbono media (DLCO) expresada en porcentaje del valor predictivo era de  $38.74 \pm 3.09$ . El tiempo de evolución desde el diagnóstico de FPI hasta el inicio del tratamiento con nintedanib era de  $27.17 \pm 27.9$  meses (mediana 17). La exposición de la droga promedio hasta el corte era de  $9.92$  semanas  $\pm 2.15$  (mediana: 10 semanas). En 7 casos (31.91%) la CVF era mayor del 80%, en 22 (46.80%) casos entre 50 y 79% y en 10 casos (21.27%) era menor de 49%. En total 7 pacientes (14.89%) presentaron eventos adversos: 5 (10.6%) pacientes presentaron descenso ponderal, 4 (8.51%) diarrea, 2 pacientes presentaron náusea, 1 (2.12%) elevación de las enzimas hepáticas y 1 (2.12%) prurito. En la mayoría de los casos los eventos adversos aparecieron durante las 2 primeras semanas del inicio del tratamiento con nintedanib. En 3 (6.38%) casos fue mandatorio la suspensión del nintedanib definitivamente por eventos adversos y en 4 (8.51%) se debió titular la dosis a 100 mg cada 12 horas. Del total, 6 (12.76%) pacientes fallecieron por progresión de su enfermedad de base.

**Conclusiones:** Al igual que lo reportado por otros grupos, el nintedanib presenta un perfil de seguridad manejable y tolerable. En nuestra serie de 47 pacientes con FPI que recibieron al menos una dosis de nintedanib, el 14.89% presentó algún evento adverso que solo en 3 pacientes (6.38%) motivó la suspensión definitiva del fármaco.

**Palabras claves:** FPI, fibrosis pulmonar idiopática, nintedanib

## Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar difusa (EPD) de etiología desconocida, crónica y progresiva. Ocurre en adultos y se asocia con la patente anatomopatológica y/o tomográfica de neumonía intersticial usual (NIU). Ocurre más frecuentemente en hombres y se relaciona con el tabaquismo, comúnmente cursa con tos, estertores crepitantes bibasales e hipocratismo digital en el 30 a 40% de los casos. En todos los casos, la definición de FPI requiere la exclusión de otras formas asociadas de EPD como exposición ambiental, enfermedades sistémicas y fármacos<sup>1</sup>. Si bien es con una patología poco frecuente, con una incidencia estimada es de 4,6-6,8 / 100.000/año, se asocia con una alta mortalidad con una tasa de supervivencia media a los 5 años de 20%<sup>2</sup>.

Recientemente, han surgido nuevas evidencias en referencia al tratamiento de los pacientes con FPI: se publicaron los resultados de los ensayos con nintedanib y pirfenidona lo cual permitió la aprobación de ambos fármacos en Europa y Estados Unidos. En la Argentina se cuenta con nintedanib en el contexto del programa de uso compasivo (NPU) desde agosto de 2015. El nintedanib, antiguamente conocido como BIBF 1120, es un triple inhibidor intracelular de tirosinquinazas con propiedades anti-fibroproliferativas. El estudio TOMORROW<sup>3</sup> fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, fase 2, que estudió 432 pacientes con FPI. La variable de evaluación primaria ("endpoint primario") fue la caída de la capacidad vital forzada (CVF). Como resultado, el tratamiento por 12 meses con 150 mg de nintedanib dos veces al día se asoció con una reducción en la declinación de la CVF, menos exacerbaciones, y la preservación de la calidad de vida relacionada con la salud. Estos resultados motivaron la conducción de dos ensayos simultáneos fase III controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, INPULSIS-1 e INPULSIS-2, para evaluar la eficacia y seguridad de 150 mg de nintedanib dos veces al día por 52 semanas en pacientes con FPI<sup>4</sup>. Un modelo de relación 3: 2 entre ramas de nintedanib y placebo fue seleccionado para realizar la aleatorización del total de pacientes. En los dos ensayos la tasa de caída anual de cambio en la CVF fue significativamente menor en la rama tratada con nintedanib que con placebo; y analizando ambos ensayos de manera conjunta, se demostró un beneficio significativo en

la tasa de declinación de la CVF con una diferencia en la tasa anual de -109.9 ml por año [95% CI, 75.9 a -144.0]. En ambos ensayos el evento adverso más frecuente fue la diarrea (61.5% en el grupo tratado y 18.6% en el grupo placebo en el INPULSIS-1 y 63.2% y 18.3% en el INPULSIS-2). En más del 90% de los casos fue leve o moderada y en menos del 5% de los pacientes fue motivo de discontinuación. En los dos trabajos la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue similar para la rama tratada y placebo (INPULSIS 1: 31.1% de los pacientes tratados y 27.0% del grupo placebo; INPULSIS-2: 29.8% y 32.9%, respectivamente). Otro evento adverso observado menos frecuentemente fue la elevación de enzimas hepáticas en menos del 8% y que en ningún caso requirió suspensión definitiva del tratamiento.

## Objetivos

Conocer las características clínicas y de función pulmonar del grupo de pacientes con FPI ingresados al programa de uso compasivo (NPU); conocer el perfil de seguridad reportado con nintedanib.

## Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo descriptivo y transversal en donde se recolectaron los datos de los registros del programa NPU. Los datos consignados en las planillas eran los siguientes: sexo, edad, CVF en litros, CVF expresada en porcentaje del valor predictivo, DLCO en porcentaje del valor predictivo, método diagnóstico (biopsia pulmonar o tomografía de alta resolución), tiempo de evolución de la FPI hasta el inicio del tratamiento con nintedanib y eventos adversos.

Para el análisis estadístico se utilizó en programa GraphPad Prism 4. Para comparar medias se utilizó el t test.

## Resultados:

Cincuenta y cuatro pacientes con FPI fueron ingresados en el NPU desde septiembre de 2015 hasta septiembre de 2016. De ellos, 47 iniciaron el tratamiento y se analizaron los datos de los mismos.

Con respecto a los datos de la población, 37 (78.72%) pacientes eran varones, la edad media al inicio del tratamiento era  $67.47 \pm 7.85$  años (mediana 68) y en 9 casos (19.14%) el diagnósti-

co se estableció mediante biopsia pulmonar. La capacidad vital forzada (CVF) media al inicio del tratamiento era de  $65.87 \pm 19.23$  expresada en porcentaje del valor predictivo; la capacidad de difusión de dióxido de carbono media (DLCO) expresada en porcentaje del valor predictivo era de  $38.11 \pm 17.97$ . El tiempo de evolución de la FPI hasta el inicio del tratamiento con nintedanib era de  $27.17 \pm 27.9$  meses (mediana 17). La exposición de la droga promedio hasta el corte (31/10/16) era de  $6.78$  meses  $\pm 4.74$  y  $26.08 \pm 15.86$  expresado en semanas. En 15 casos (31.91%) la CVF era mayor del 80%, en 22 (46.8%) casos entre 50 y 79% y en 10 casos (21.27%) menor de 49% (ver tabla 1).

Con respecto a los eventos adversos, se registraron 12 eventos adversos en total, en 7 pacientes (14.89%), y en 3 de ellos (6.38%) fue mandatorio la suspensión del nintedanib definitivamente por dicho evento adverso. En 4 casos (8.51%) se debió titular la dosis a 100 mg cada 12 horas. Cinco pacientes (10.6%) presentaron descenso ponderal, 4 casos (8.51%) diarrea, 2 (4.25%) náusea, 1 (2.12%) elevación de las enzimas hepáticas y 1 (2.12%) prurito (ver figura 1). Del

total de pacientes incluidos en el NPU, 3 debieron discontinuar definitivamente el nintedanib (2 por diarrea y uno por náusea y descenso ponderal). En dos casos se requirió la titulación de la dosis a 100 mg cada 12 hs (en un caso por elevación transitoria de las transaminasas, otro por diarrea y otro por náusea y descenso ponderal). En la mayoría de los casos los eventos adversos aparecieron tempranamente (antes de las 2 primeras semanas del inicio del tratamiento con nintedanib).

Comparando los grupos de pacientes con y sin eventos adversos, aquellos que experimentaron eventos adversos presentaron valores más bajos de CVF:  $66.34 \pm 3$  versus  $34.71 \pm 3.9$  ( $p = 0.0001$ ) y esta diferencia no se encontró al comparar los valores de DLCO (ver tabla 2).

Del total, 6 (12.76%) fallecieron por progresión de su enfermedad de base. La CVF% media de este grupo de pacientes era de  $47 \pm 8.85$ .

## Discusión

En los dos ensayos INPULSIS el evento adverso más frecuentemente registrado fue la diarrea (61.5% en el grupo tratado y 18.6% en el grupo placebo en el INPULSIS-1 y 63.2% y 18.3% en el INPULSIS-2). En más del 90% de los casos fue leve o moderada y en menos del 5% de los pacientes fue motivo de discontinuación. Otro evento adverso observado menos frecuentemente fue la elevación de enzimas hepáticas en menos del 8% y que en ningún caso requirió suspensión definitiva del tratamiento<sup>4</sup>.

Agrupando los datos de los pacientes del INPULSIS, T. Corte publicó un estudio sobre seguridad y tolerancia del nintedanib en la FPI en el cual reporta una discontinuación permanente del fármaco por eventos adversos de 19.3% de los casos tratados con nintedanib y en 13% del grupo placebo. La diarrea fue el EA más frecuente, reportada en el 62.4% de los pacientes tratados versus 18.4% del grupo placebo; sin embargo, solo en el 4.4% de los pacientes tratados con nintedanib fue necesaria la suspensión del fármaco<sup>5</sup>. En la tabla 3 se ilustran los datos comparativos de frecuencia de eventos adversos en las diferentes publicaciones.

Si bien nuestro estudio presenta como debilidades el hecho de ser retrospectivo, haber analizado los datos ingresados en los formularios de NPU y un modesto número de pacientes analizados, se

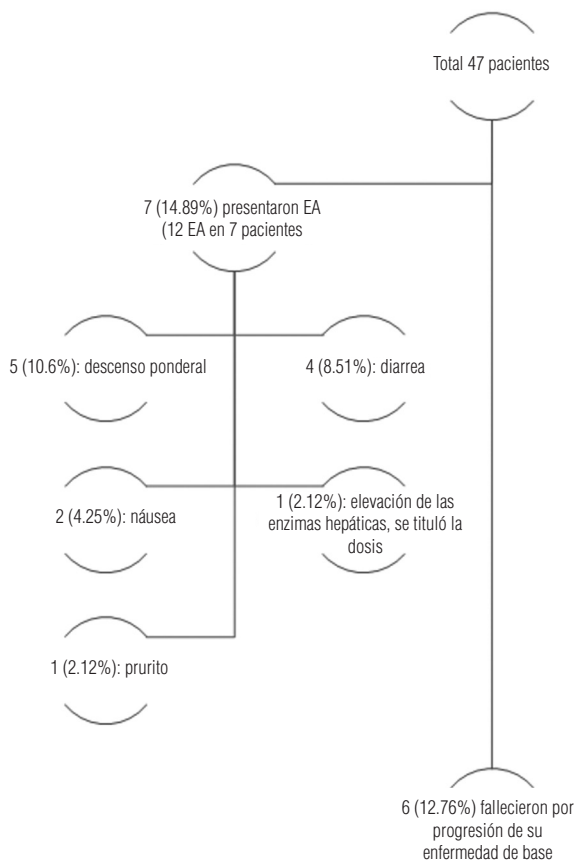


Figura 1

**TABLA 1.** Características de la población estudiada

Sexo masculino % (n)	78.72 (37)	Media de tiempo de evolución de la FPI hasta el inicio de tratamiento con nintedanib en meses	27.17 ± 27.9 meses (mediana 17)
Edad media al inicio del tratamiento (años)	67.47 ± 7.85	Exposición de la droga promedio hasta el corte	Media: 9.92 semanas ± 2.15 Mediana: 10 semanas
Diagnóstico por biopsia % (n)	19.14 (9)	Pacientes con CVF mayor de 80%	31.91 (15)
CVF% media al inicio del tratamiento	65.87 ± 19.23	Pacientes con CVF entre 50 y 79%	46.8 (22)
DLCO% media al inicio del tratamiento	38.11 ± 17.97	Pacientes con CVF menor de 49%	21.27 (10)

**TABLA 2**

	Pacientes sin eventos adversos	Pacientes con eventos adversos	P
Tiempo de evolución de la FPI al momento de iniciar NPU Media en meses ± SD	28.11 ± 4.8	22.14 ± 5.9	0.60
Edad al momento de iniciar NPU Media en años ± SD	67.95 ± 1.3	64.86 ± 2.02	0.34
CVF expresada en % Media ± SD	66.34 ± 3	34.71 ± 3.9	0.0001
Tiempo de exposición al nintedanib en semanas ± SD	10.06 ± 0.28	9.14 ± 1.38	0.30
Peso en Kg ± SD	82.08 ± 2.62	72.20 ± 5.25	0.14
DLCO expresada en % ± SD	38.74 ± 3.09	34.71 ± 3.95	0.59

**TABLA 3**

	Impulsis n = 638	Tomorrow + Impulsis (datos agrupados) n = 723	NPU Argentina n = 47
Diarrea	62.4%	61.5%	8.51%
Náusea	24.5%	24.3%	4.25%
EA que motive discontinuación del nintedanib	19.3%	20.6%	6.38%

trata de los primeros reportes locales sobre seguridad del tratamiento con nintedanib en FPI. Es de remarcar que solamente se consignaron los eventos adversos reportados de manera espontánea por los médicos prescriptores, que no descarta que hayan quedado eventos adversos sin reportar. Obviamente se requieren más estudios al respecto.

## Conclusiones

Al igual que lo reportado por otros grupos internacionales, el nintedanib presenta un perfil de seguridad manejable y tolerable. En nuestra serie de 47 pacientes con FPI, el 14.89% presentó algún evento adverso que solo en 3 pacientes (6.38%) motivó la suspensión definitiva del fármaco.

**Conflicto de interés:** Los autores del trabajo declaran que este estudio fue patrocinado por el Laboratorio Boehringer-Ingelheim.

## Bibliografía

1. Raghu G, Collard H, Egan J et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 788-824.
2. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev.* 2012; 21(126):355-61.
3. Richeldi L, Costabel U, Selman M. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-87.
4. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370 (22): 2071-82.
5. Corte T, Bonella F, Crestani B, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research* 2015; 16: 116- 126.