

Reformúlate

EL RETO DE LA ENERMEDAD
PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA:
MÁS ALLÁ DE LA FIBROSIS
PULMONAR IDIOPÁTICA

EL FUTURO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA. ¿ESTAMOS LISTOS?

HILARIO MARTÍNEZ BARROS

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Farmacéutico interno residente





ÍNDICE

Fibrosis pulmonar idiopática

- Situación actual
- Líneas de investigación
 - Terapia de base
 - Manejo de las exacerbaciones
 - Tratamiento comorbilidades











SITUACIÓN ACTUAL

- Elevada morbimortalidad
- Dos fármacos antifibróticos disponibles
 - Eficacia limitada
- Escasas opciones ante una exacerbación
- Deterioro progresivo de la calidad de vida







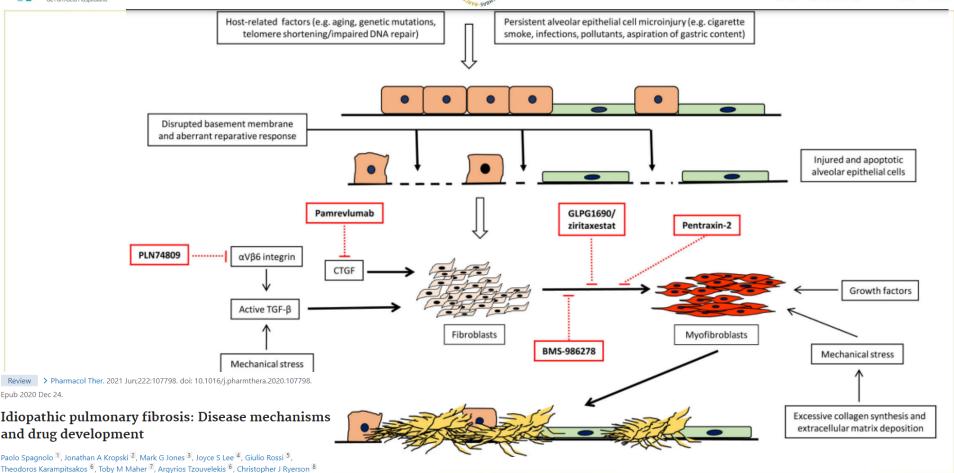
- Más opciones
- Fármacos eficaces en la exacerbación
- Terapias que mejoren las comorbilidades
- Beneficio sobre calidad de vida y supervivencia
- Detención del progreso de la enfermedad
- Curación

















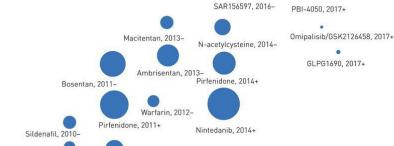
LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

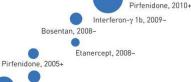
Pamrevlumab (FG-3019), 2019+

The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next?

Pentraxin-2, 2018+
Simtuzumab, 2017Tralokinumab, 2017Lebrikizumab, 2018-

Vivien Somogyi, Nazia Chaudhuri, Sebastiano Emanuele Torrisi, Nicolas Kahn, Veronika Müller, Michael Kreuter European Respiratory Review 2019 28: 190021; DOI: 10.1183/16000617.0021-2019





Imatinib, 2010-

N-acetylcysteine, 2005+

Prednisone plus azathioprine, 1991+

Nintedanib, 2011+







TERAPIA COMBINADA

Randomized phase II study of nintedanib with or without pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who experienced disease progression during prior pirfenidone administration

Satoshi Ikeda, MD, PhD^{a,*}, Akimasa Sekine, MD, PhD^a, Tomohisa Baba, MD^a, Terufumi Kato, MD^b, Takuma Katano, MD^a, Erina Tabata, MD^a, Ryota Shintani, MD^a, Hideaki Yamakawa, MD, PhD^a, Tsuneyuki Oda, MD, PhD^a, Ryo Okuda, MD^a, Hideya Kitamura, MD, PhD^a, Tae Iwasawa, MD, PhD^c, Tamiko Takemura, MD, PhD^d, Takashi Ogura, MD^a

- Difícil reclutamiento
- EA limitantes

Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial

Carlo Vancheri ¹, Michael Kreuter ², Luca Richeldi ³, Christopher J. Ryerson ⁴, Dominique Valeyre ⁵, Jan C. Grutters ⁶/₂, Sabrina Wiebe ⁸, Wibke Stansen ⁹, Manuel Quaresma ²/₂, Susanne Stowasser ⁹, and Wim A. Wuyts ¹⁰/₂, on behalf of the INJOURNEY Trial Investigators

- Objetivo principal de seguridad: cumplido
- Potencia insuficiente para demostrar superioridad
 - CVF: -13,3 ml vs -40,9 ml







ACETILCISTEÍNA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network*

- Posible beneficio por efecto antioxidante
- Sin diferencias en la variable principal (CVF)

Randomized Controlled Trial > Eur Respir J. 2021 Jan 5;57(1):2000348. doi: 10.1183/13993003.00348-2020. Print 2021 Jan.

Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial

- Utilización de la vía inhalada y en combinación
- Resultado nuevamente







ANÁLOGOS DE PENTRAXINA

Clinical Trial > JAMA. 2018 Jun 12;319(22):2299-2307. doi: 10.1001/jama.2018.6129.

Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial

Ganesh Raghu ¹, Bernt van den Blink ², Mark J Hamblin ³, A Whitney Brown ⁴, Jeffrey A Golden ⁵, Lawrence A Ho ¹, Marlies S Wijsenbeek ⁶, Martina Vasakova ⁷, Alberto Pesci ⁸, Danielle E Antin-Ozerkis ⁹, Keith C Meyer ¹⁰, Michael Kreuter ¹¹, Hugues Santin-Janin ¹², Geert-Jan Mulder ², Brian Bartholmai ¹³, Renu Gupta ², Luca Richeldi ¹⁴





- PRM-151 o Zinpetraxin alfa
- 10 mg/kg/4s IV
- Permitidos antifibróticos concomitantes
- Mejoría variable principal
 - Cambio CVF% (2,3; p<0,001)
- Reclutando F3
 - NCT04552899





ABm ANTI-CTGF

Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Luca Richeldi, Evans R Fernández Pérez, Ulrich Costabel, Carlo Albera, David J Lederer, Kevin R Flaherty, Neil Ettinger, Rafael Perez,
Mary Beth Scholand, Jonathan Goldin, Kin-Hung Peony Yu, Thomas Neff*, Seth Porter, Ming Zhong, Eduard Gorina, Elias Kouchakii, Ganesh Raghu





- Pamrevlumab
- 30 mg/kg/3s IV
- No permitidos antifibróticos concomitantes
- Mejoría variable principal
 - Diferencia cambio CVF% (4,3; p<0,033)
- Reclutando F3
 - NCT03955146, NCT04419558





INHIBIDORES FOSFODIESTERASA 4B

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Arata Azuma, M.D., Ph.D., Vincent Cottin, M.D., Ph.D., Christian Hesslinger, Ph.D., Susanne Stowasser, M.D., Claudia Valenzuela, M.D., Marlies S. Wijsenbeek, M.D., Ph.D., Donald F. Zoz, M.D., Florian Voss, Ph.D., and Toby M. Maher, M.D., Ph.D., for the 1305-0013 Trial Investigators*





- BI1015550 18 mg dos veces al día
- Análisis según antifibróticos concomitantes
- Mejoría variable principal
 - Sin tto base: 88,4 ml
 - Con tto: 62,4 ml
- Reclutando F3
 - NCT05321069







PRIMERAS FASES DE DESARROLLO

ORIGINAL RESEARCH: DIFFUSE LUNG DISEASE | VOLUME 151, ISSUE 5, P971-981, MAY 01, 2017

Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER)

A Phase I Safety Clinical Trial

Marilyn K. Glassberg, MD 🖇 🖾 • Julia Minkiewicz, PhD • Rebecca L. Toonkel, MD •

First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline 3

Alexander Averyanov, Irina Koroleva, Mikhail Konoplyannikov, Veronika Revkova, Victor Lesnyak, Vladimir Kalsin, Olesya Danilevskaya, Alexey Nikitin, Anna Sotnikova, Svetlana Kotova, Vladimir Baklaushev ▼

Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Nikhi Hriani, Alison C. MacKinnon, Lisa Nicol, Paul Ford, Hans Schambye, Anders Pedersen, Ulf J. Nilsson, Hakon Leffler, Tariq Sethi, Susan Tantawi, Lise Gravelle, Robert J. Slack, Ross Mills, Utsa Karmakar, Duncan Humphries, Fredrik Zetterberg, Lucy Keeling, Lyn Paul, Philip L. Molyneaux, Feng Li, Wendy Funston, Ian A. Forrest, A. John Simpson, Michael A. Gibbons, Toby M. Maher

European Respiratory Journal 2021 57: 2002559, 901: 10.1183/13993093 02559-2020

- Estudio F1
- Ahora conocido como GB0139
- Finalizado reclutamiento F2
 - NCT03832946









RESULTADOS NEGATIVOS

Phase 2 clinical trial of PBI-4050 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Nasreen Khalil¹, Helene Manganas², Christopher J. Ryerson³, Shane Shapera⁴, Andre M. Cantin⁵, Paul Hernandez⁶, Eric E. Turcotte⁷, Joseph M. Parker⁸, John E. Moran⁸, Gary R. Albert⁸, Renata Sawtell⁸, Aline Hagerimana⁸, Pierre Laurin⁸, Lyne Gagnon⁸, Frank Cesari⁸ and Martin Kolb [©]

- Agonista receptores proteínas G
- F2: resultados "esperanzadores"
- Discontinuación desarrollo

Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial

Prof Toby M Maher, MD 🔌 🖾 • Ellen M van der Aar, PhD • Olivier Van de Steen, MD • Lisa Allamassey, MSc •

- Inhibidor de la autotaxina
- F2: resultados exploratorios
- Interrupción EC F3
 - Isabela 1 y 2 (NCT03711162 y NCT03733444)









TERAPIAS DIRIGIDAS

Anti IL-4/13

- Lebrikizumab
- Romilkimab

Clinical Trial > Eur Respir J. 2021 Feb 4;57(2):1902442. doi: 10.1183/13993003.02442-2019. Print 2021 Feb.

Phase 2 trial to assess lebrikizumab in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Toby M Maher 1, Ulrich Costabel 2, Marilyn K Glassberg 3, Yasuhiro Kondoh 4, Takashi Ogura 5, Mary Beth Scholand ⁶, David Kardatzke ⁷, Monet Howard ⁷, Julie Olsson ⁷, Margaret Neighbors ⁷ Paula Belloni 7, Jeffrey J Swigris 8

Clinical Trial > Eur Respir J. 2018 Dec 13;52(6):1801130. doi: 10.1183/13993003.01130-2018. Print 2018 Dec

SAR156597 in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 placebo-controlled study (DRI11772)

Ganesh Raghu 1, Luca Richeldi 2, Bruno Crestani 3 4, Peter Wung 5, Raphael Bejuit 6, Corinne Esperet ⁶, Christian Antoni ⁶, Christina Soubrane ⁶



X Ácido lisofosfatídico

BMS-986020

Clinical Trial > Chest. 2018 Nov;154(5):1061-1069. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1058. Epub 2018 Sep 7.

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial of BMS-986020, a Lysophosphatidic Acid Receptor Antagonist for the Treatment of **Idiopathic Pulmonary Fibrosis**

Scott M Palmer 1, Laurie Snyder 2, Jamie L Todd 2, Benjamin Soule 3, Rose Christian 3, Kevin Anstrom 4, Yi Luo 3, Robert Gagnon 3, Glenn Rosen 3









ANTIBIÓTICOS

Effect of Co-trimoxazole
(Trimethoprim-Sulfamethoxazole) vs
Placebo on Death, Lung Transplant, or
Hospital Admission in Patients With
Moderate and Severe Idiopathic
Pulmonary Fibrosis
The EME-TIPAC Randomized Clinical
Trial

Andrew M. Wilson, MD^{1,2}; Allan B. Clark, PhD¹; Tony Cahn, PhD³; et al

Sin beneficio en variable principal

Effect of Antimicrobial Therapy on Respiratory Hospitalization or Death in Adults With Idiopathic Pulmonary Fibrosis

The CleanUP-IPF Randomized Clinical Trial

Fernando J. Martinez, MD, MS¹; Eric Yow, MS²; Kevin R. Flaherty, MD³; et al

Finalizado prematuramente









MANEJO DE LAS EXACERBACIONES



Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Jean-Marc Naccache, MD 🙎 🖾 • Prof Stéphane Jouneau, PhD • Morgane Didier, MD • Raphaël Borie, PhD •

- Eficacia y seguridad de cuatro pulsos de CFM
- Variable principal: SG a los 3 m
 - Sin beneficio

Thrombomodulin Alfa for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized, Double-Blind Placebo-controlled Trial

Yasuhiro Kondoh 1. Arata Azuma 2. Yoshikazu Inoue 3. Takashi Ogura 4. Susumu Sakamoto 5. Kenji Tsushima 6. Takashi Johkoh 7. Kiminori Fujimoto 8. Kazuya Ichikado 9. Yasuo Matsuzawa 10. Takefumi Saito 11. Show All...

- Trombomodulina alfa
 - Autorizada para coagulación intravascular diseminada
- Variable principal: SG a 3 m
 - Sin beneficio







MANEJO DE LAS COMORBILIDADES



Control síntomas: tos

• RVT-1601

Phase 2B Study of Inhaled RVT-1601 for Chronic Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study (SCENIC Trial)

Fernando J. Martinez ¹, Marlies S. Wijsenbeek ², Ganesh Raghu ^{3,4}, Kevin R. Flaherty ⁵, Toby M. Maher ^{6,7,8}, Wim A. Wuyts ⁹, Michael Kreuter ^{10,11}, ¹⁰Martin Kolb ¹², Daniel C. Chambers ^{13,14}, Charles Fogarty ¹⁵, Nesrin Mogulkoc 16, Show All...



Hipertensión pulmonar

Riociguat, sildenafilo (-)



Treprostinil inhalado



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease

Aaron Waxman, M.D., Ph.D., Ricardo Restrepo-Jaramillo, M.D., Thenappan Thenappan, M.D., Ashwin Ravichandran, M.D., Peter Engel, M.D., Abubakr Bajwa, M.D., Roblee Allen, M.D., Jeremy Feldman, M.D., Rahul Argula, M.D., Peter Smith, Pharm.D., Kristan Rollins, Pharm.D., Chungin Deng, M.D., Ph.D., Leigh Peterson, Ph.D., Heidi Bell, M.D., Victor Tapson, M.D., and Steven D. Nathan, M.D.

- EECC F3 abiertos
 - NCT00705133, NCT04708782





¿ESTAMOS LISTOS?







Gracias por su atención Gràcies per la seva atenció Eskerrik asko zure arretagatik Grazas pola súa atención

RENCUENTRO REDEFINIR REFORMÚLATE <mark>RENACER REENCUENTRO REDEFINIR</mark> REFORMÚLATE <mark>RENACER REENCUENTRO REDI</mark> ÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO

OR REENCUENTRO REFORMÚLATE <mark>REDEFINIR RENACER REENCUENTRO</mark> REFORMÚLATE <mark>REDEFINIR RENACER REENCUENTRO</mark> NCUENTRO REDEFINIR <mark>RENACER</mark> REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR <mark>RENACER</mark> REFORMÚLATE REENCUENTRO REDE