

Expérience du Nintedanib dans la fibrose pulmonaire idiopathique

Bruno Crestani

Hôpital Bichat, Université de Paris

Centre de Référence Constitutif des Maladies Pulmonaires Rares

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

 RECHERCHE EN
SANTÉ RESPIRATOIRE
FONDS DE DOTATION

Inflame 

www.dhuFIRE.org



 **Inserm**
La science pour la santé
From science to health

 **eurIPFnet**

Liens d'intérêts

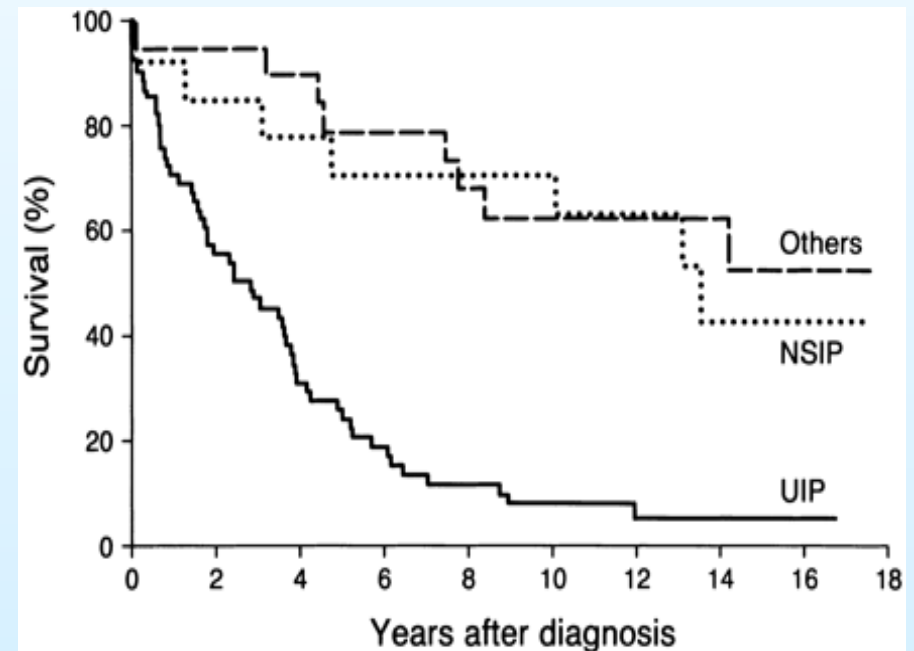
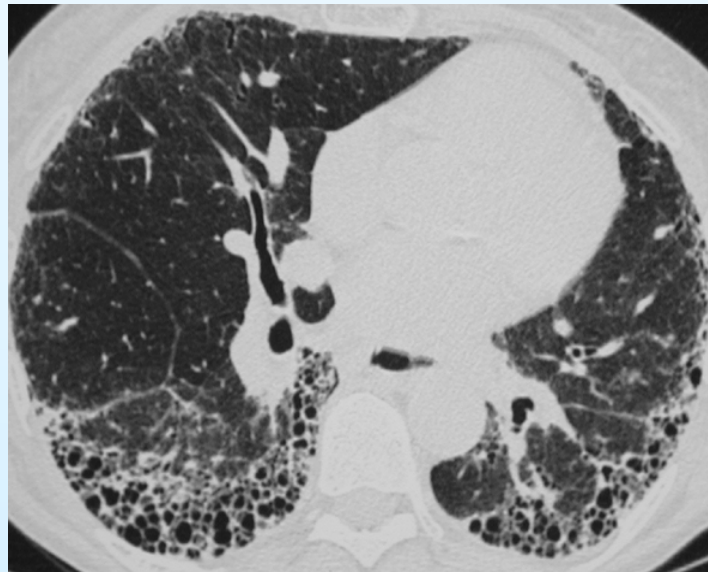
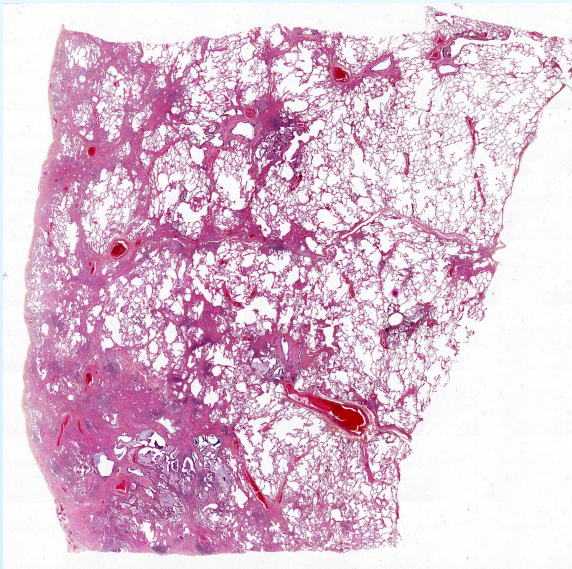
J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des trois dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes en lien avec la santé :

- Apellis, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Genzyme, LVL, MedImmune, Novartis, Roche, Sanofi

Idiopathic Pulmonary Fibrosis the current definition

“A specific form of chronic, progressive fibrosing interstitial pneumonia of unknown cause, occurring primarily in older adults, and limited to the lungs, and associated with the histopathologic and/or radiologic pattern of UIP”

Raghu, AJRCCM 2011;183:788-824

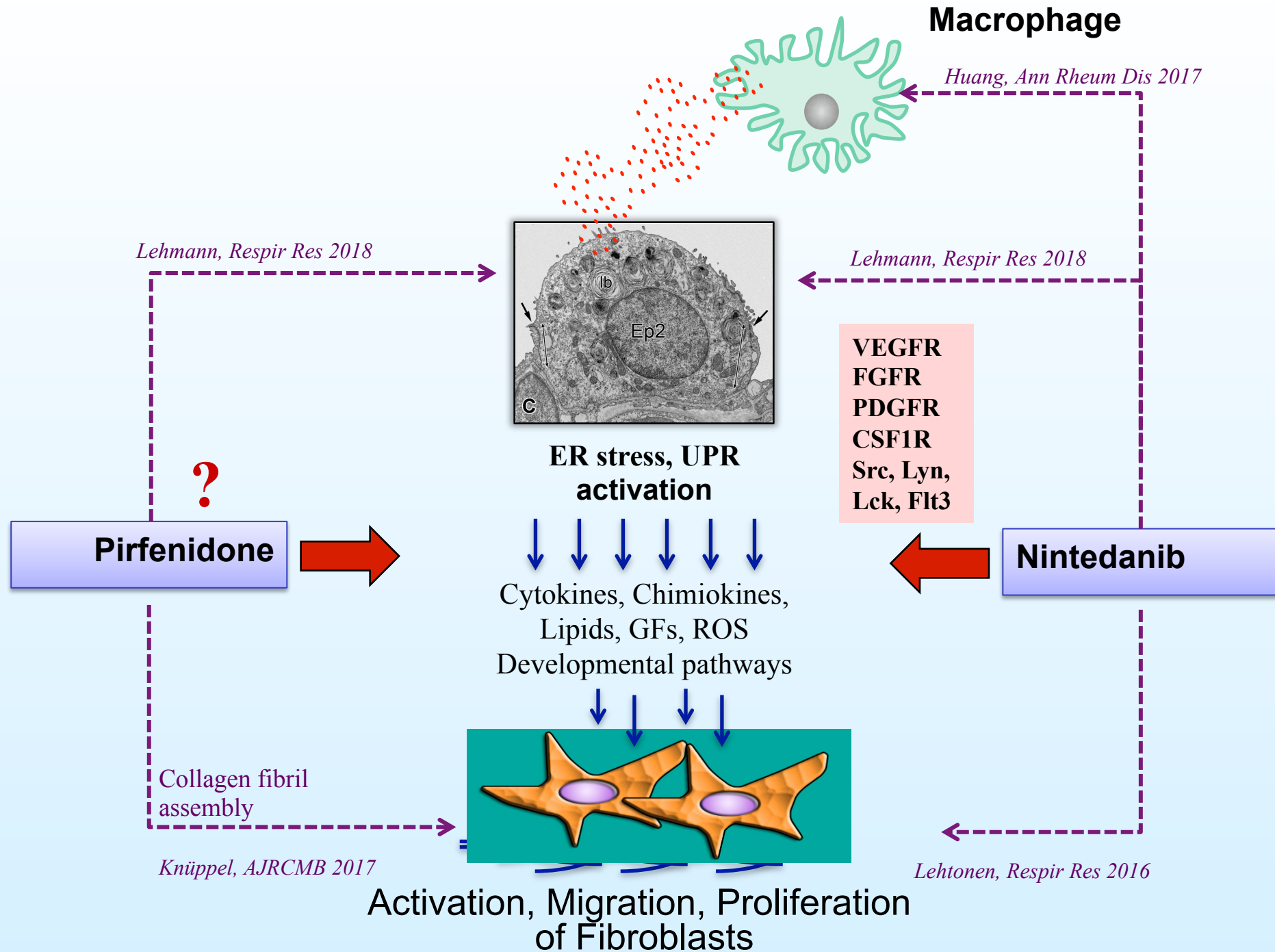


(Bjoraker, AJRCCM 1998;157: 199-203)

Nintedanib (BIBF 1120) : Inhibiteur de tyrosine kinases (n=12)

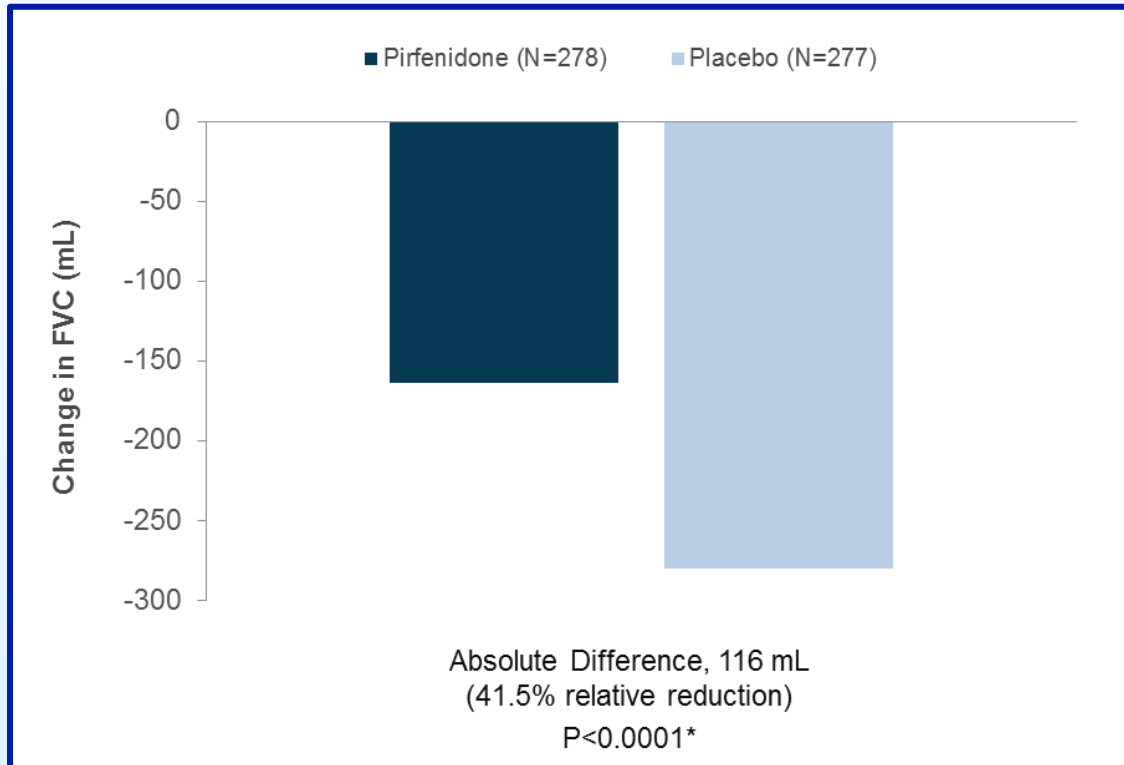
	Kinase	IC ₅₀ (nmol/L)*	
Receptor-associated tyrosine kinases Controls DCs → Fibrosis Wang, Transplantation 2005 Bantsimba-Malanda, AJRCCM 2010	VEGFR-1	34 ± 15	
	VEGFR-2	21 ± 13	
	VEGFR-2 (mouse)	13 ± 4	
	VEGFR-3	13 ± 10	
	FGFR-1	69 ± 70	
	FGFR-2	37 ± 2	
	FGFR-3	108 ± 41	
	FGFR-4	610 ± 117	
	PDGFR α	59 ± 71	
	PDGFR β	65 ± 7	
	Activated by Oxidant stress Modol, Biochem Pharmacol 2011	InsR	>4,000
		IGF1R	>1,000
EGFR		>50,000	
HER2		>50,000	
CD40L induced PAI-1 J am Soc Nephrol 2006	CDK1	>10,000	
	CDK2	>10,000	
	CDK4	>10,000	
EMT in AEC Tanjore, JBC 2011 Zhong, AJRCMB 2011	Flt-3	26	
	Lck	16 ± 16	
	Lyn	195 ± 12	
	Src	156 ± 40	
	† Other kinases (n = 26)	>10,000	

Hilberg, Cancer Res 2008



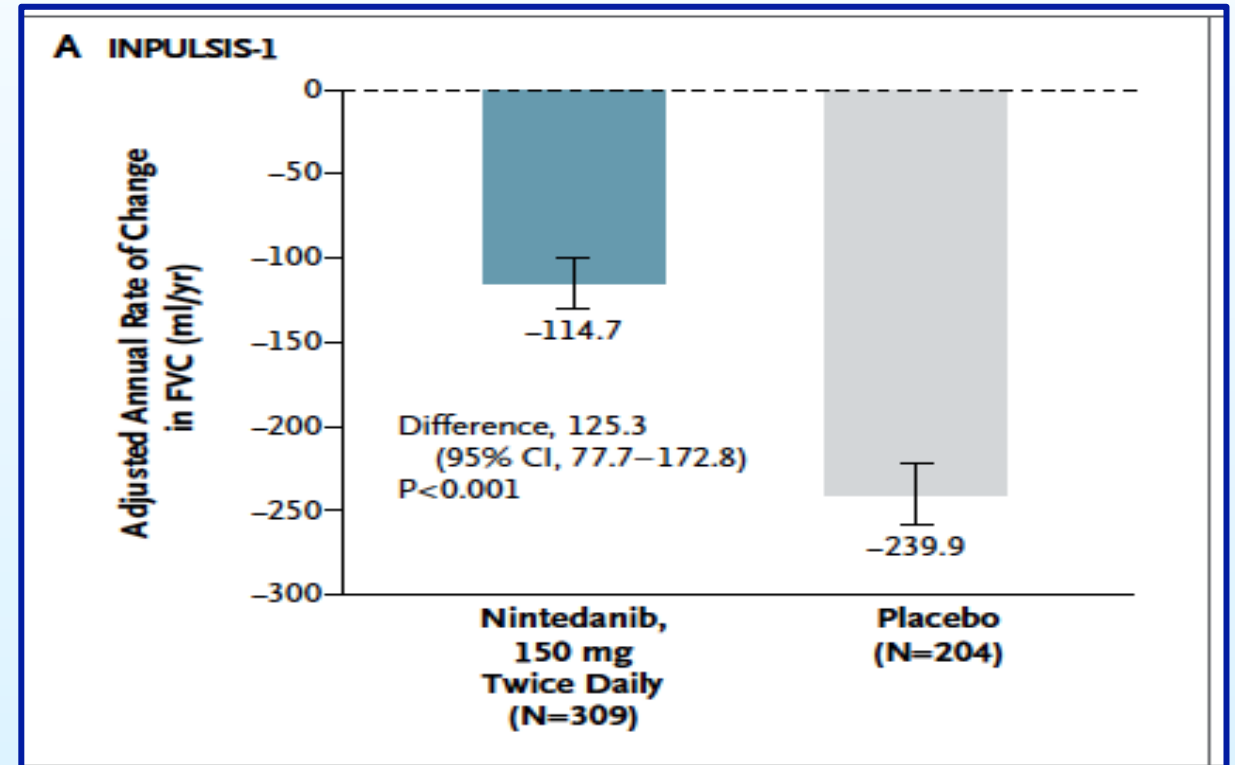
Ralentissement de la progression: Une intensité d'effet comparable

Pirfenidone



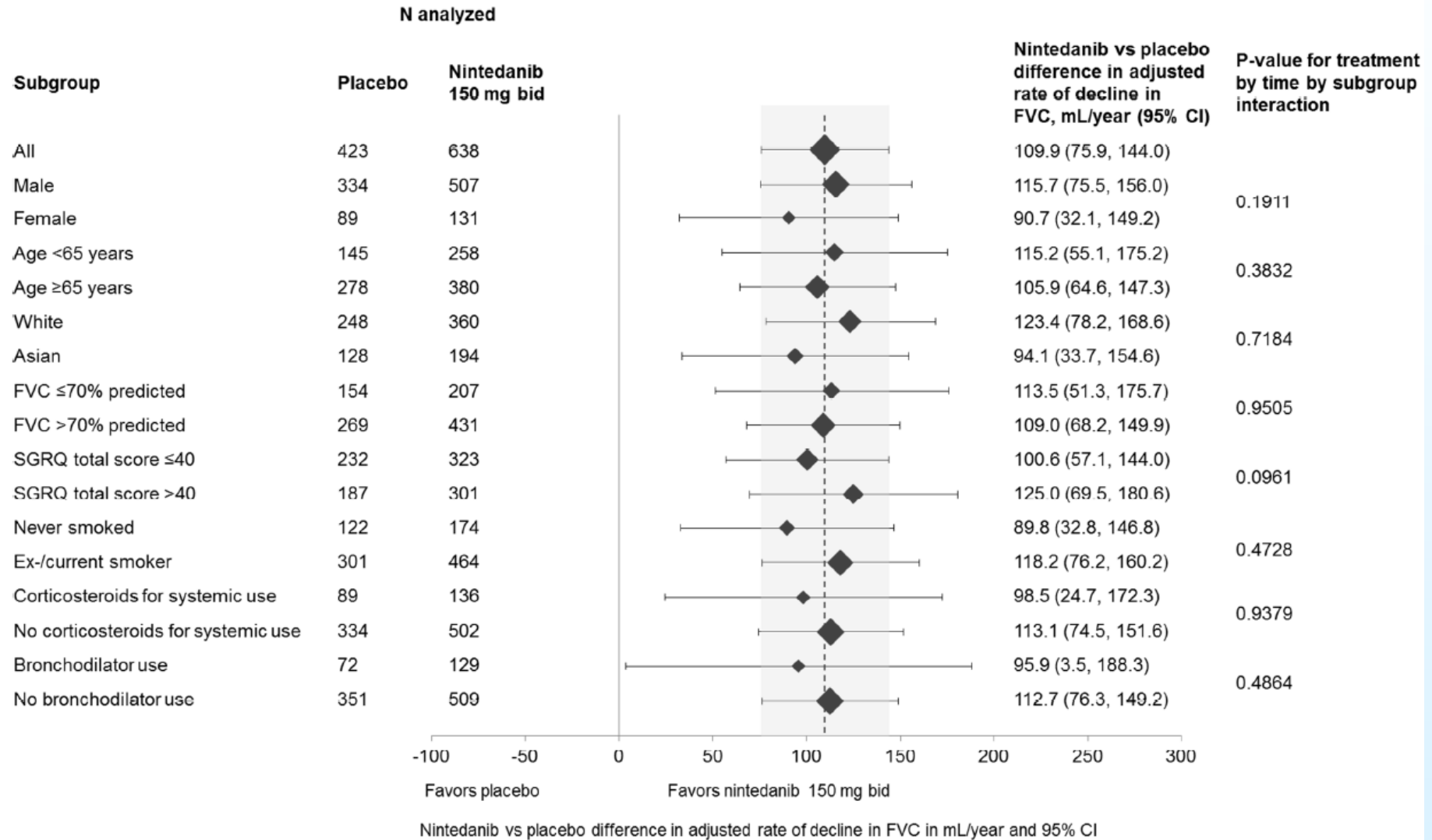
King, NEJM 2014

Nintedanib



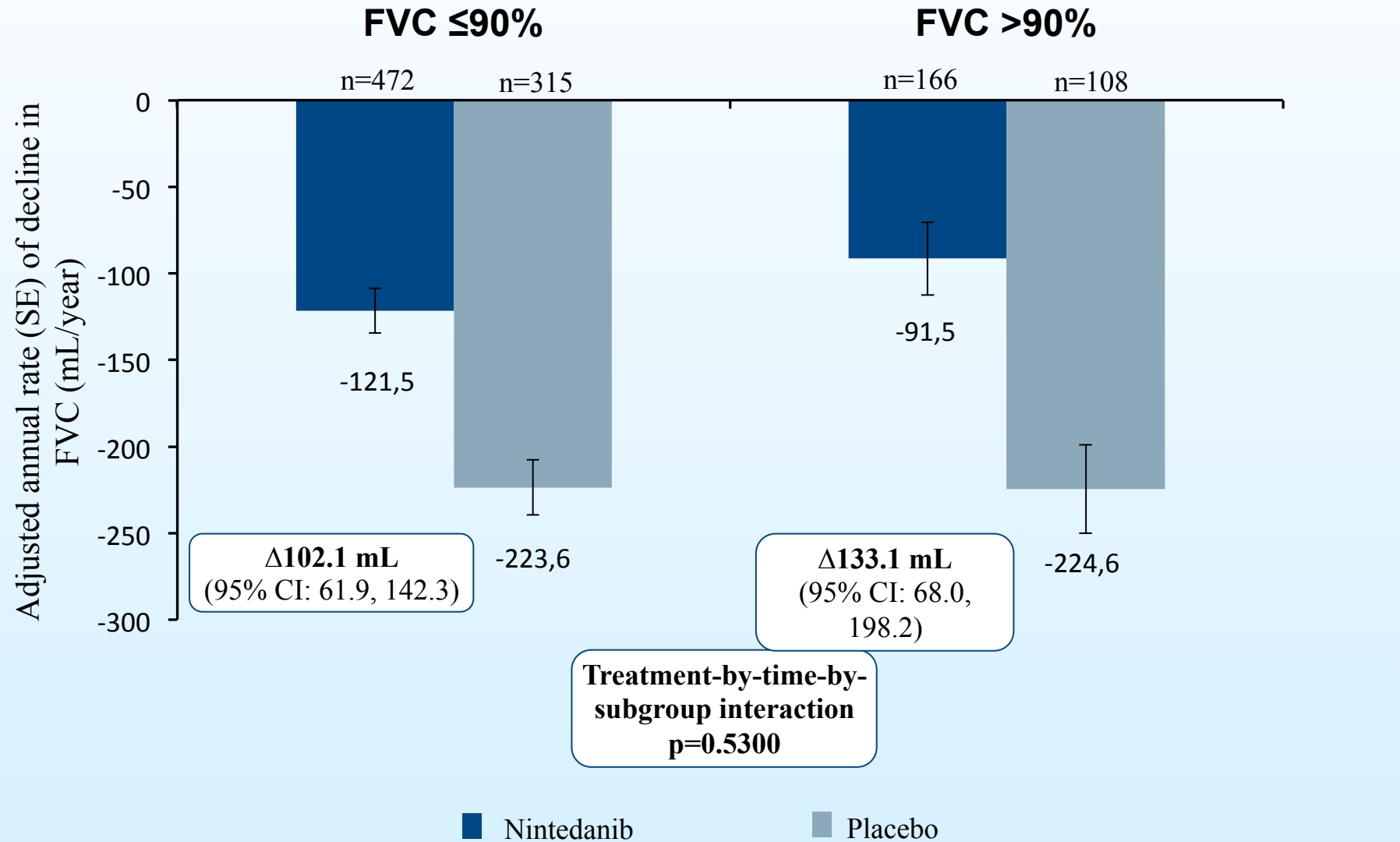
Richeldi, NEJM 2014

Déclin de la CVF (mL/an)



(Costabel, AJRCCM 2015)

Efficacité dans les formes précoces ?



Effacité du nintédanib dans différents sous-groupes

- 70% < CVF > 70%
- 90% < CVF > 90%
- Présence/Absence d'emphysème
- Présence ou Absence de Rayon de miel
- PIC possible (TDM)
- Traitements associés : anti-acides, corticoïdes

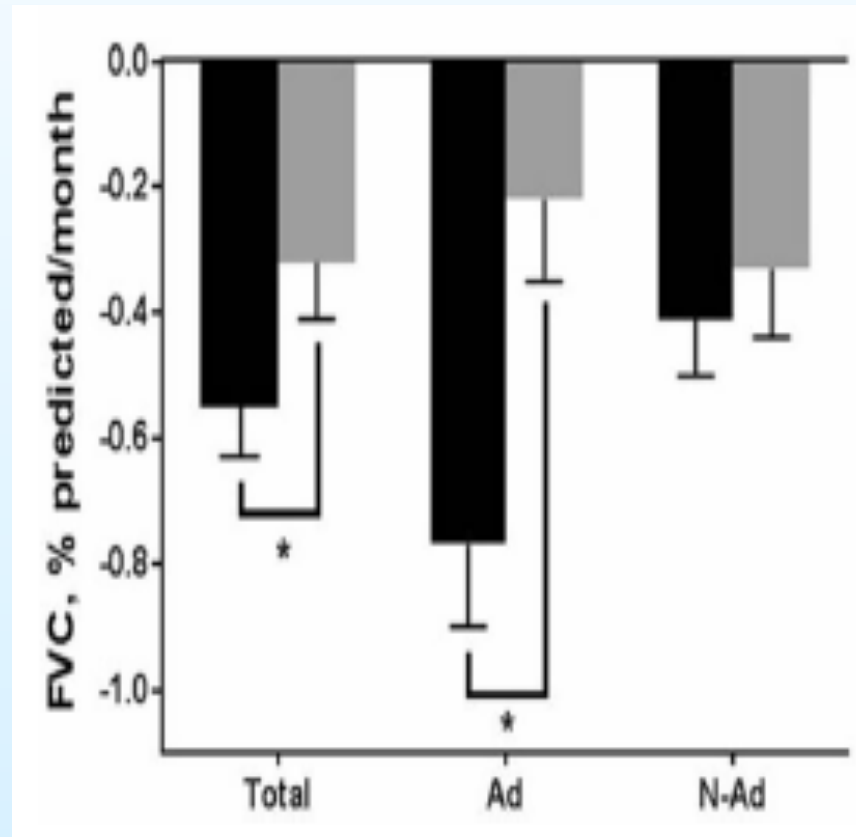
Que faire chez les patients « trop sévères » CVF<50% et DLCO<30%

Nintedanib (N=108, Korea)

Advanced disease (FVC<50% or DLCO<30%)

N=51 (47%)

Median Tt duration 42 weeks

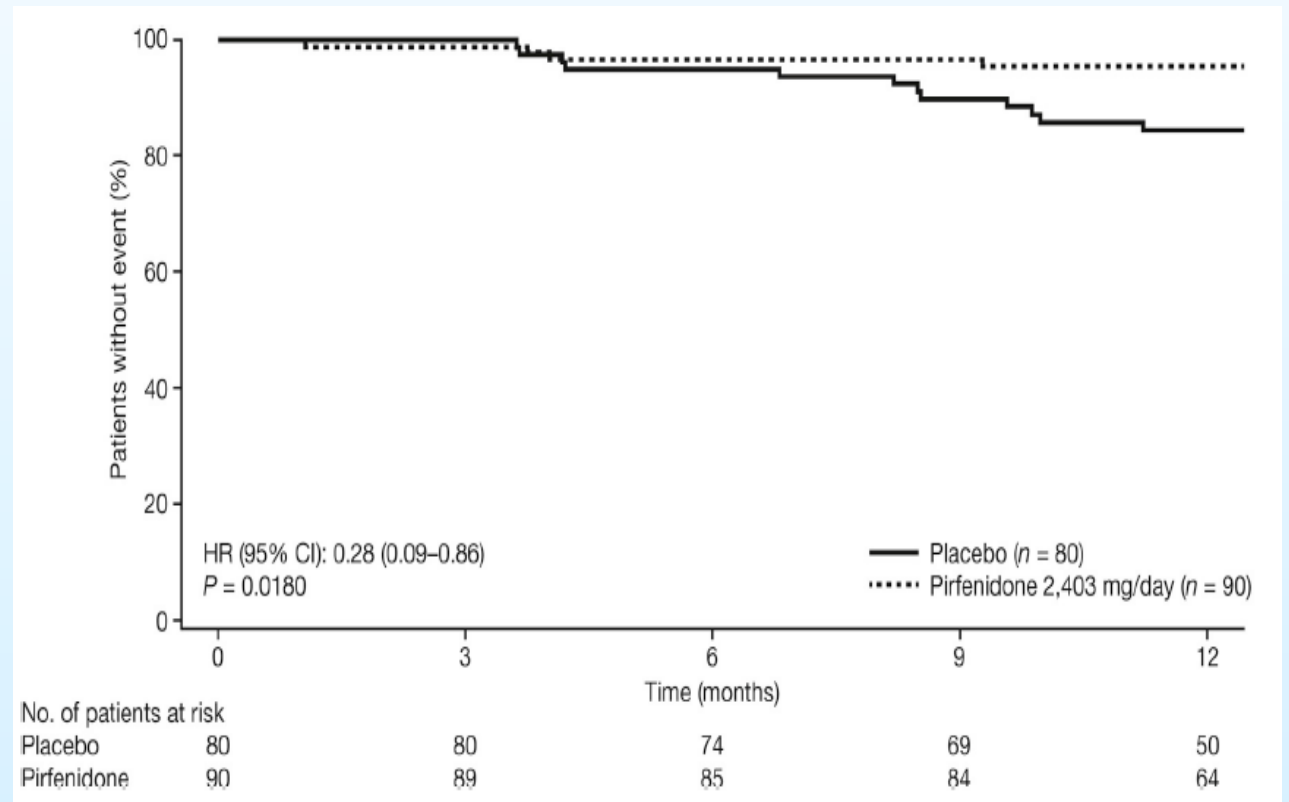


Yoon, Respir Res 2018

Pirfenidone

Post Hoc analysis Ascend + Capacity

FVC<50% or DLCO<35%



Nathan, Respir Med 2019

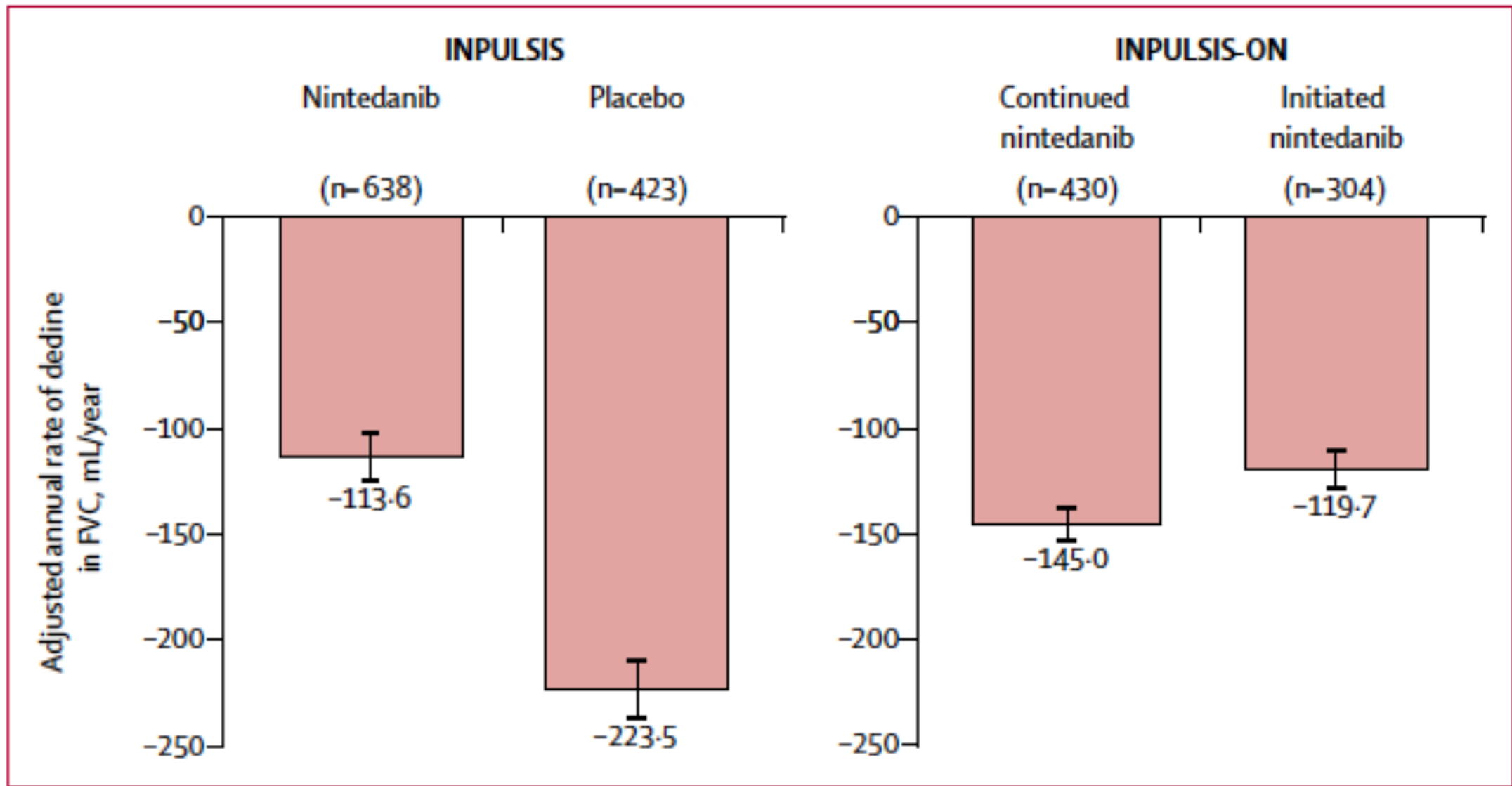
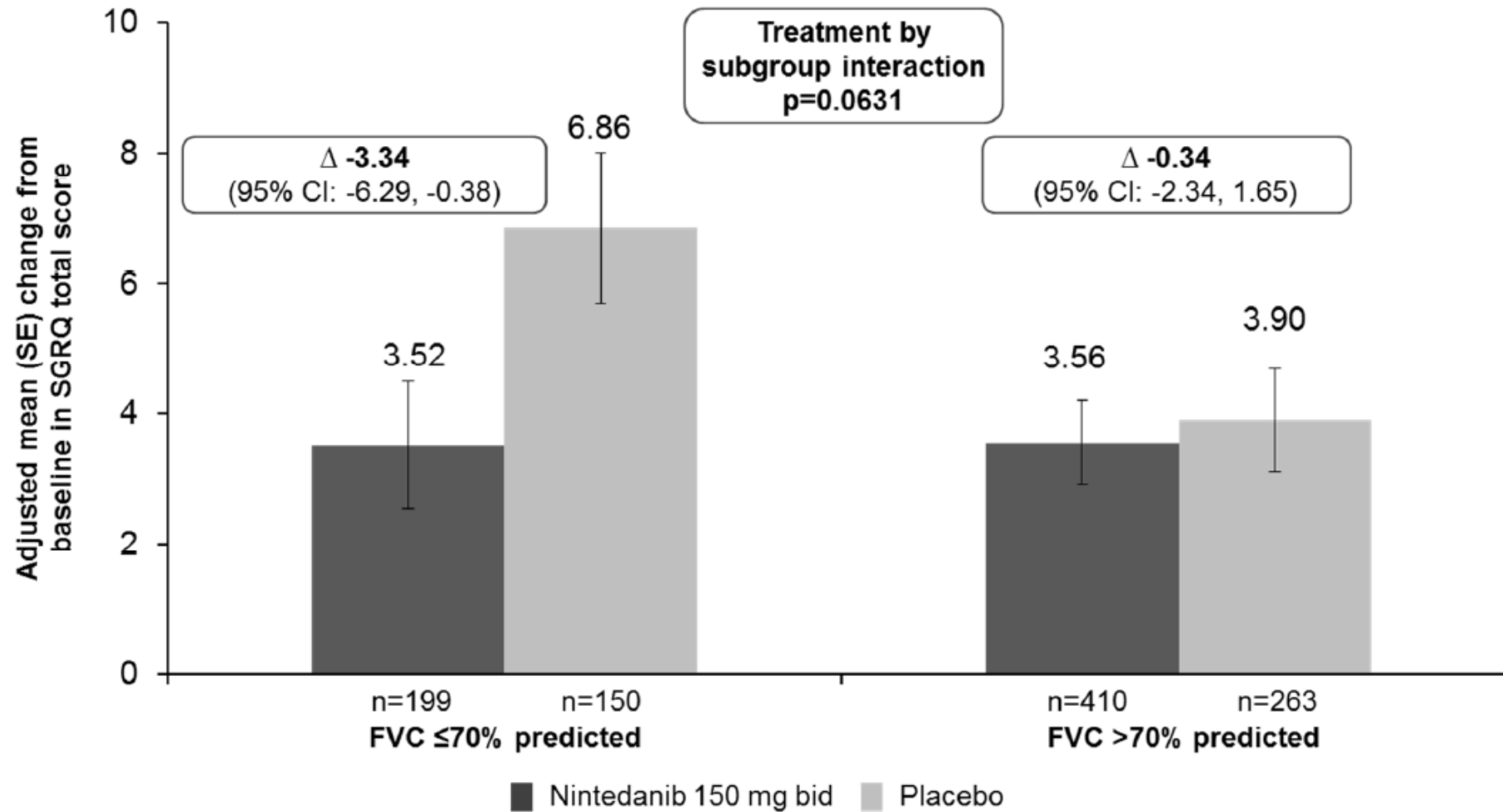


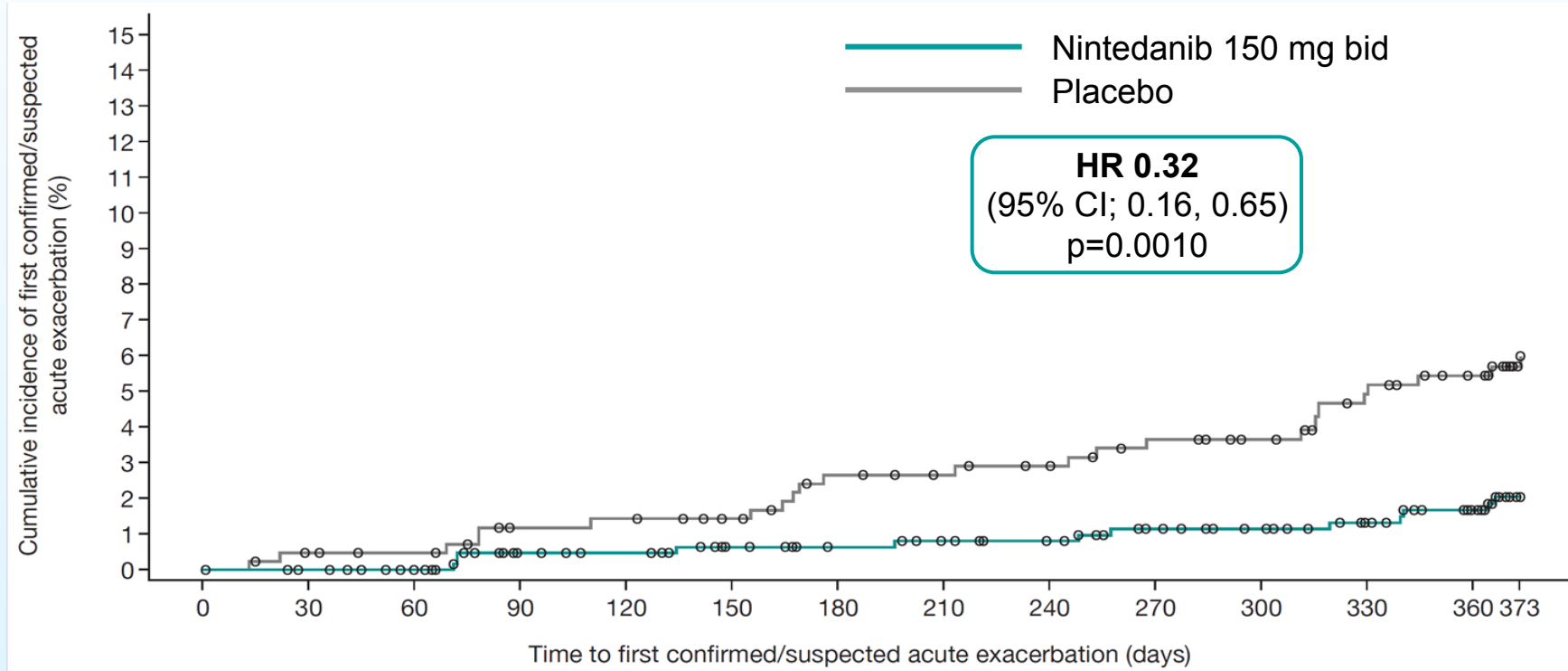
Figure 3: Annual rate of decline in FVC over 52 weeks in INPULSIS and over 192 weeks in INPULSIS-ON
 Error bars show SE. FVC=forced vital capacity.

Evolution du score de qualité de vie (selon la CVF)



(Costabel, AJRCCM 2015)

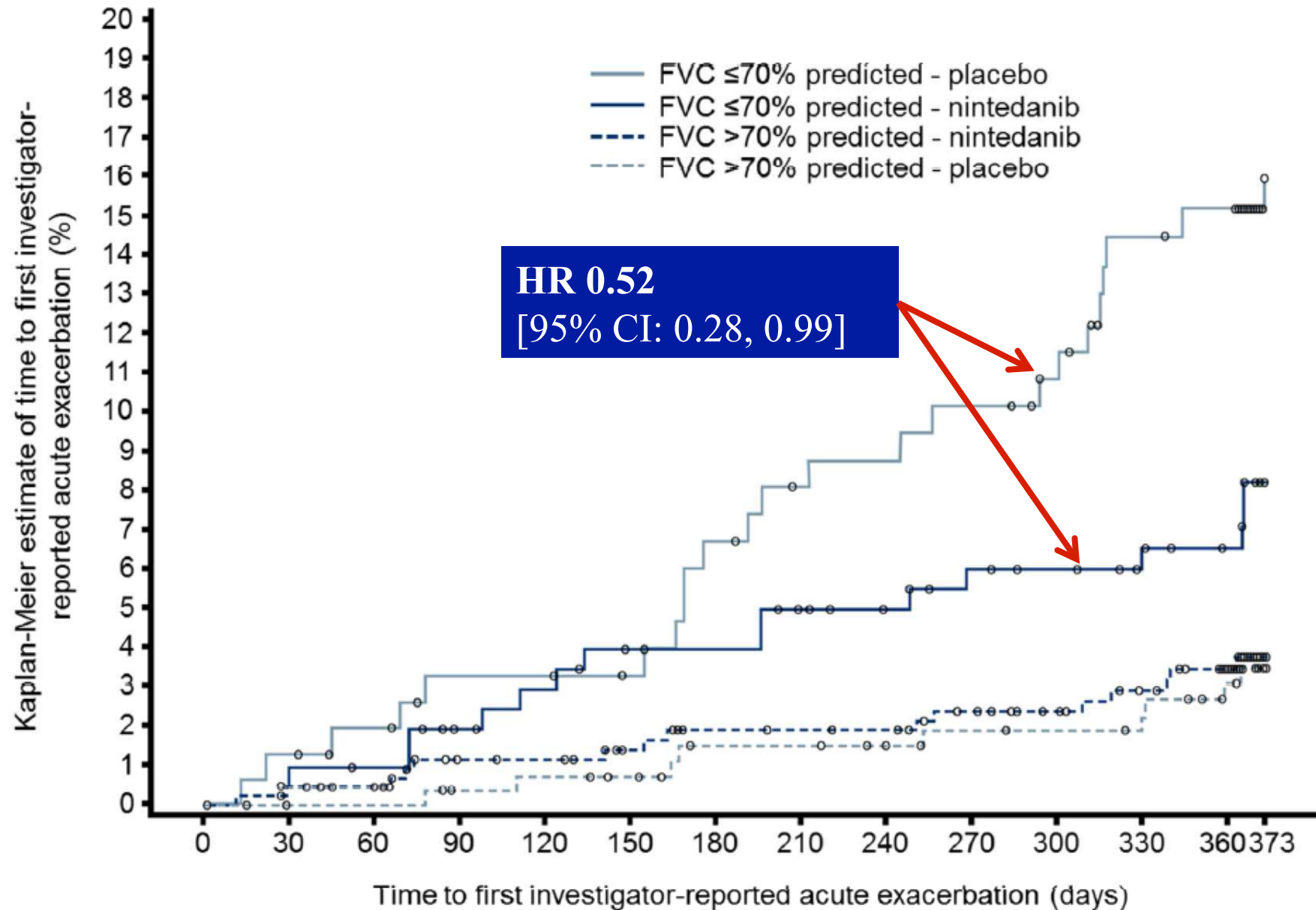
Délai de survenue de la 1ère exacerbation (après adjudication-données poolées)



No. of patients	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	373
Nintedanib	638	634	629	613	610	602	597	593	589	580	572	563	548	503
Placebo	423	419	416	409	408	404	396	393	390	384	380	371	363	345

	Nintedanib 150 mg bid (n=638)	Placebo (n=423)
Patients with ≥ 1 acute exacerbation, n (%)	12 (1.9)	24 (5.7)

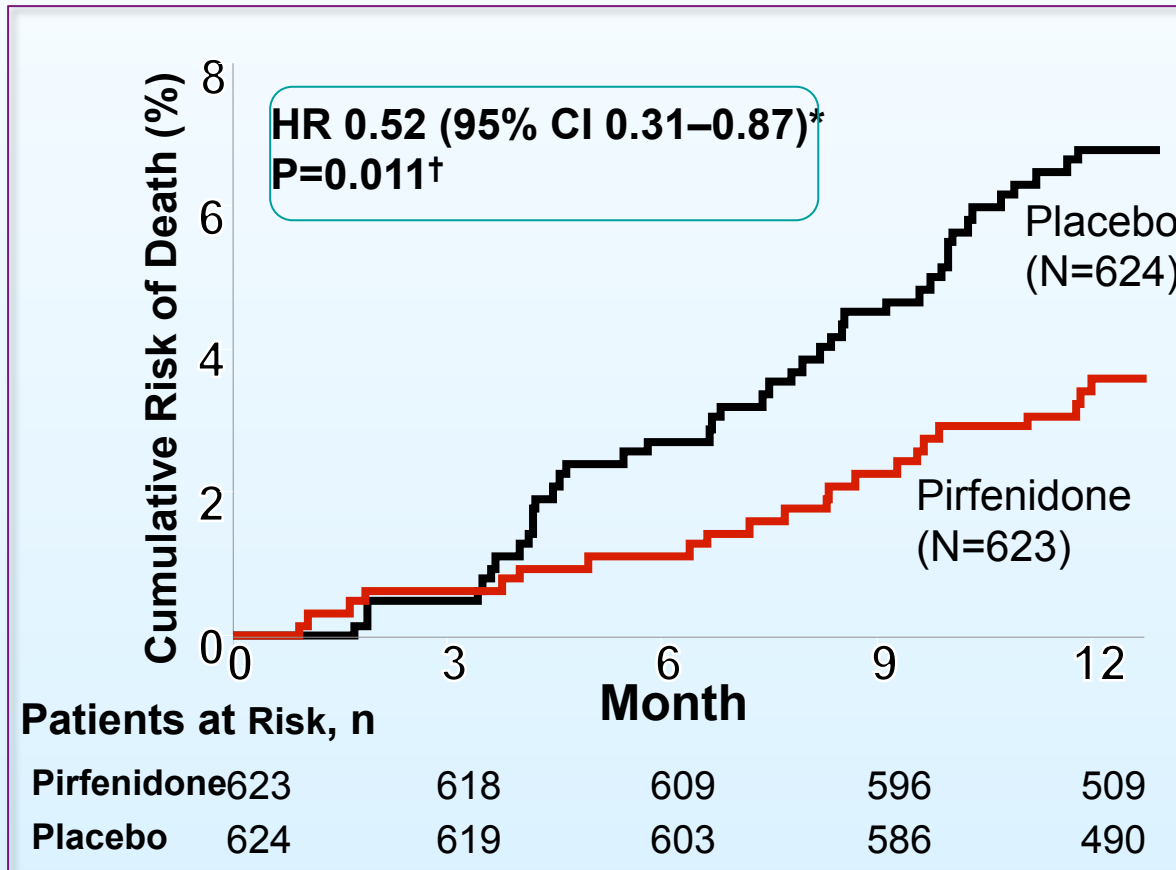
Délai de survenue de la 1ère exacerbation (selon la CVF)



(Costabel, AJRCCM 2015)

Improved survival ?

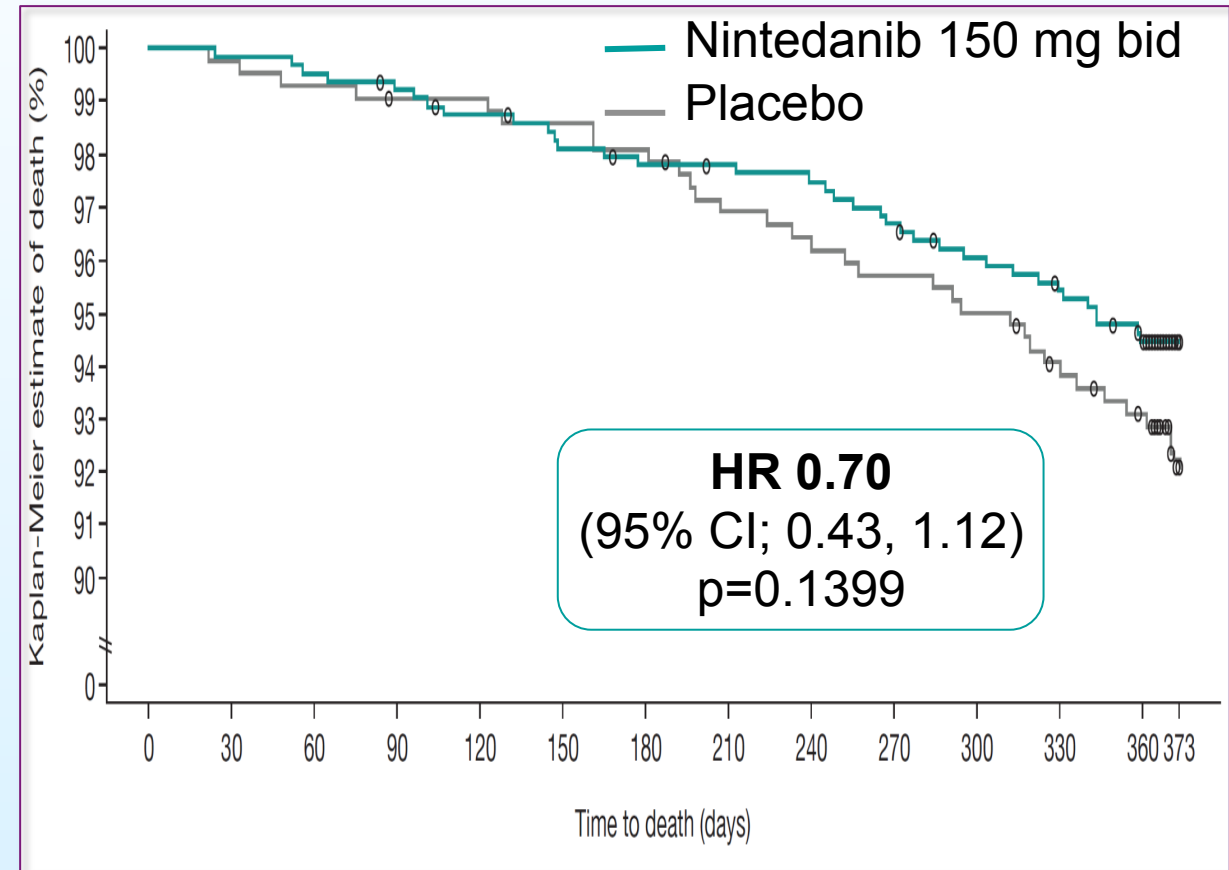
Pirfenidone



* Cox proportional hazards model
† Log-rank test

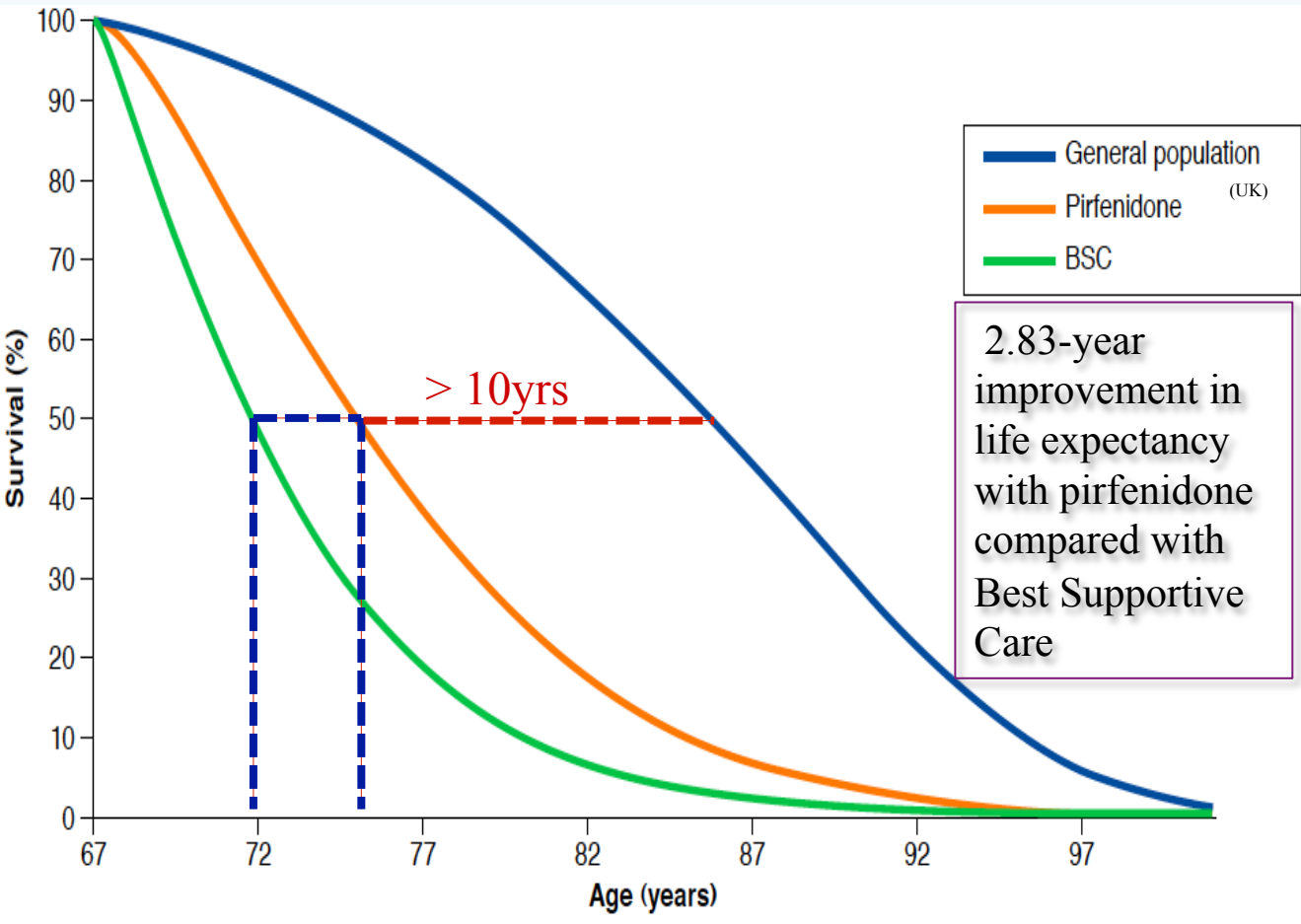
King et al, NEJM 2014

Nintedanib



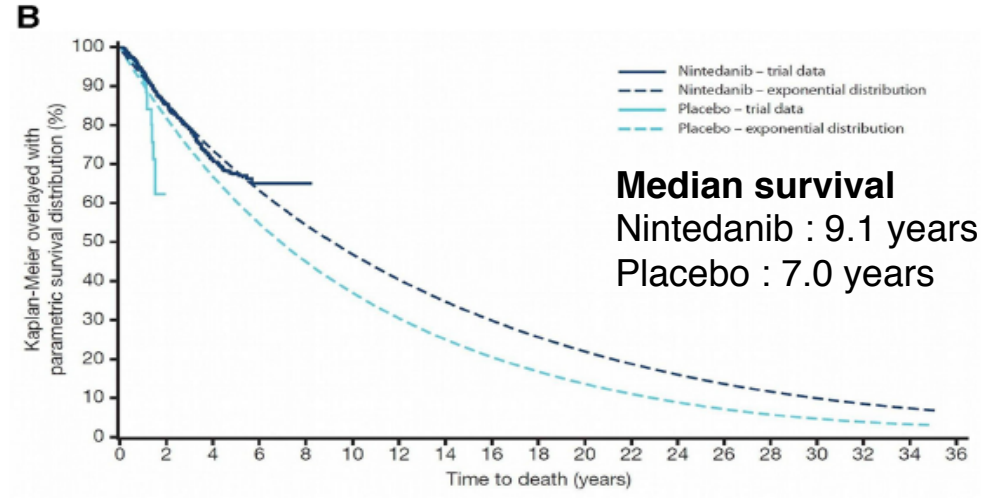
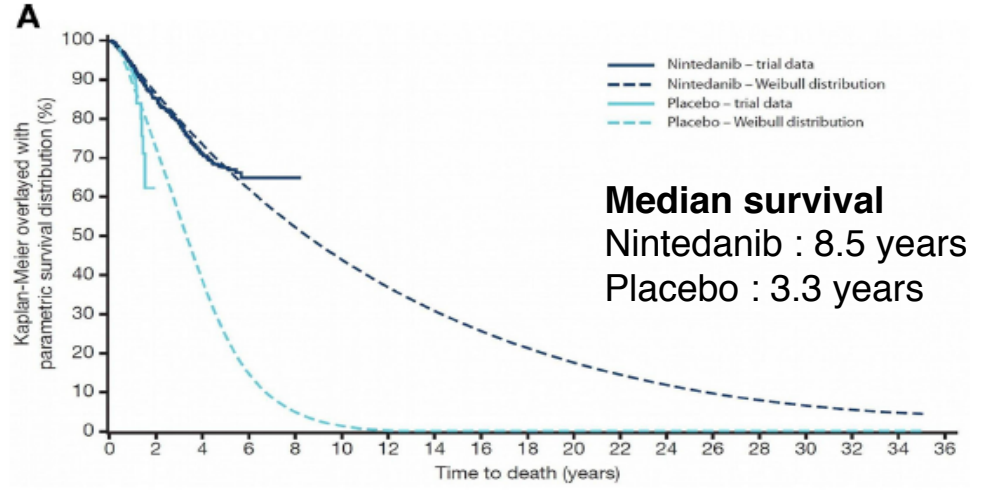
Richeldi et al, NEJM 2014

Pirfenidone



Fisher et al, J Manag Care Spec Pharm 2017

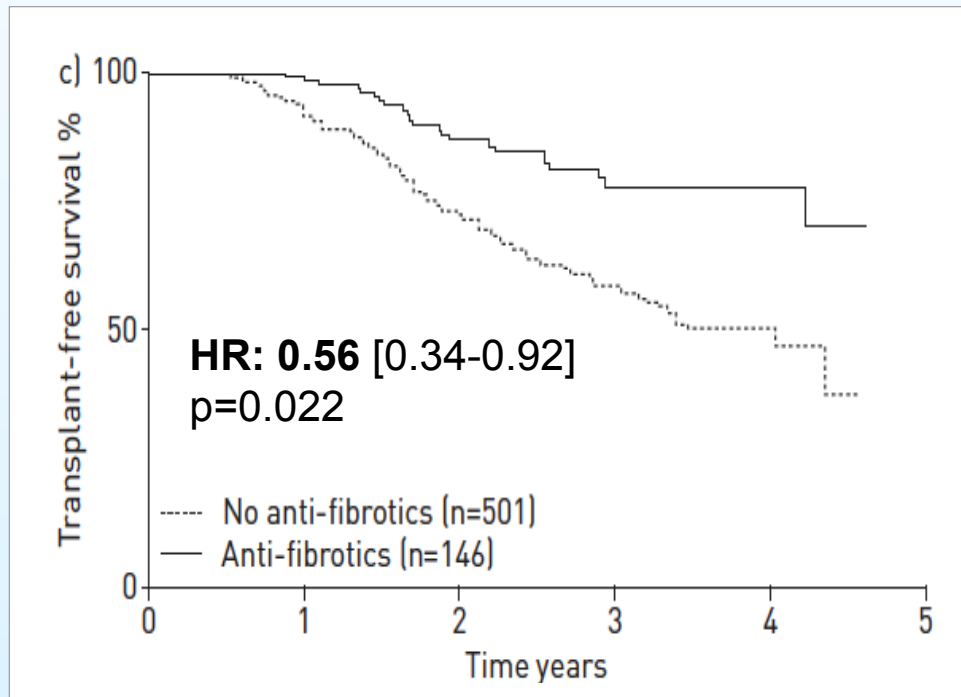
Nintedanib



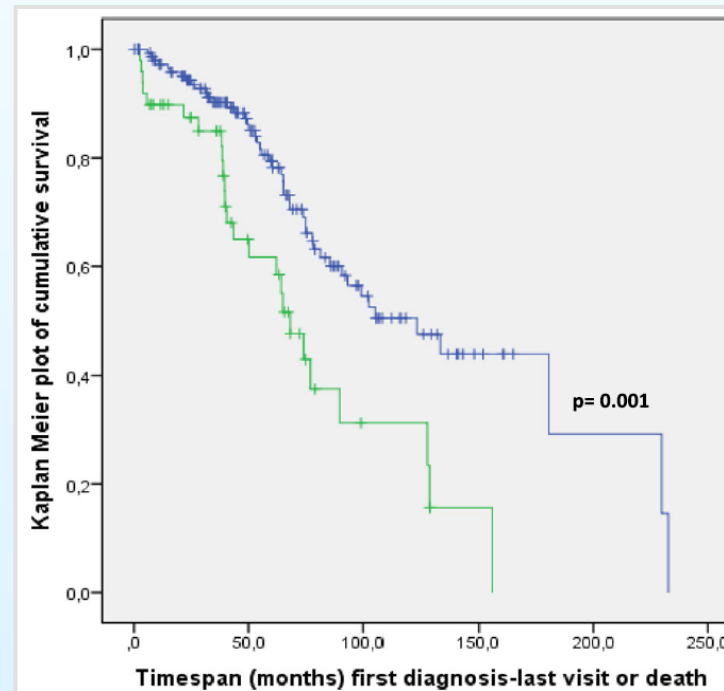
Lancaster, BMJ Open 2019

Les données de registres suggèrent une amélioration de la survie

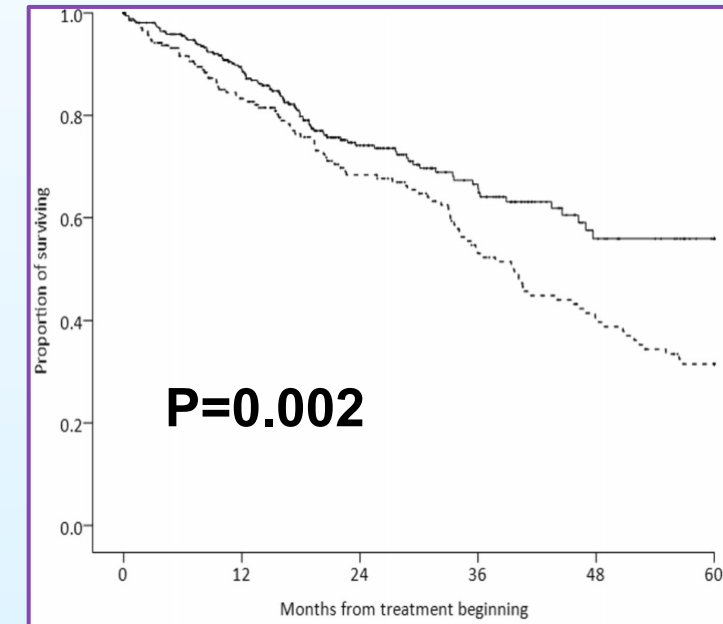
Registre australien¹



EurIPF registry²



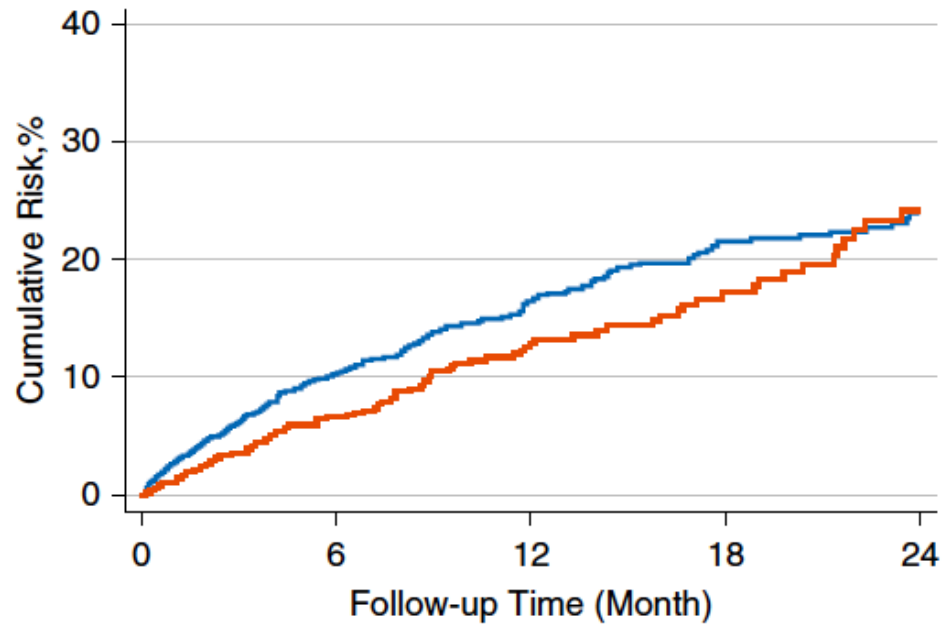
EMPIRE registry³



- 1: Jo et al, Eur Respir J 2017
- 2: Guenther, Respir Res 2018
- 3: Zurkova, Respir Res 2019

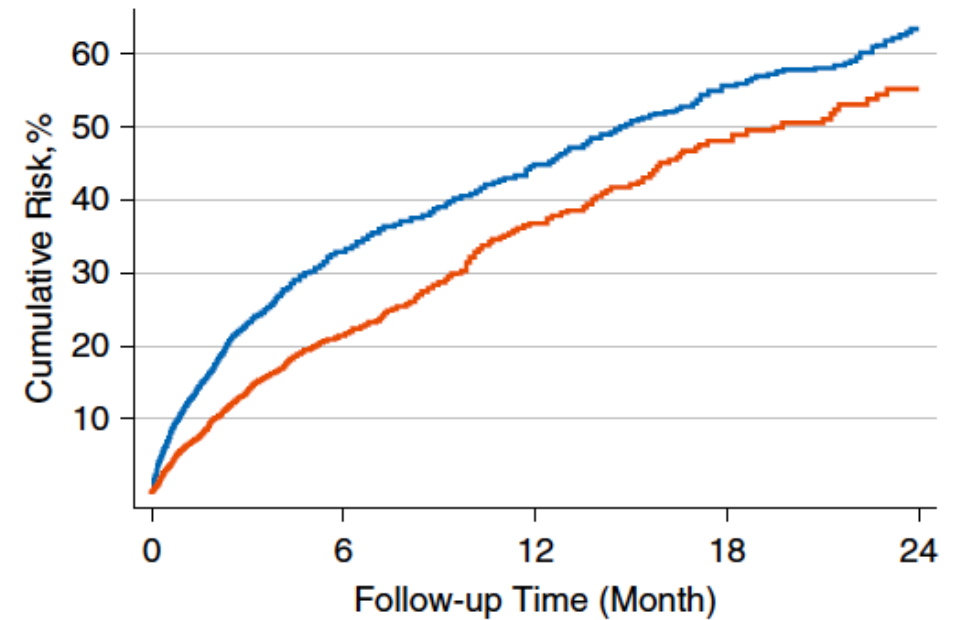
Real life data support a survival benefit for 2 years (US)

All cause mortality



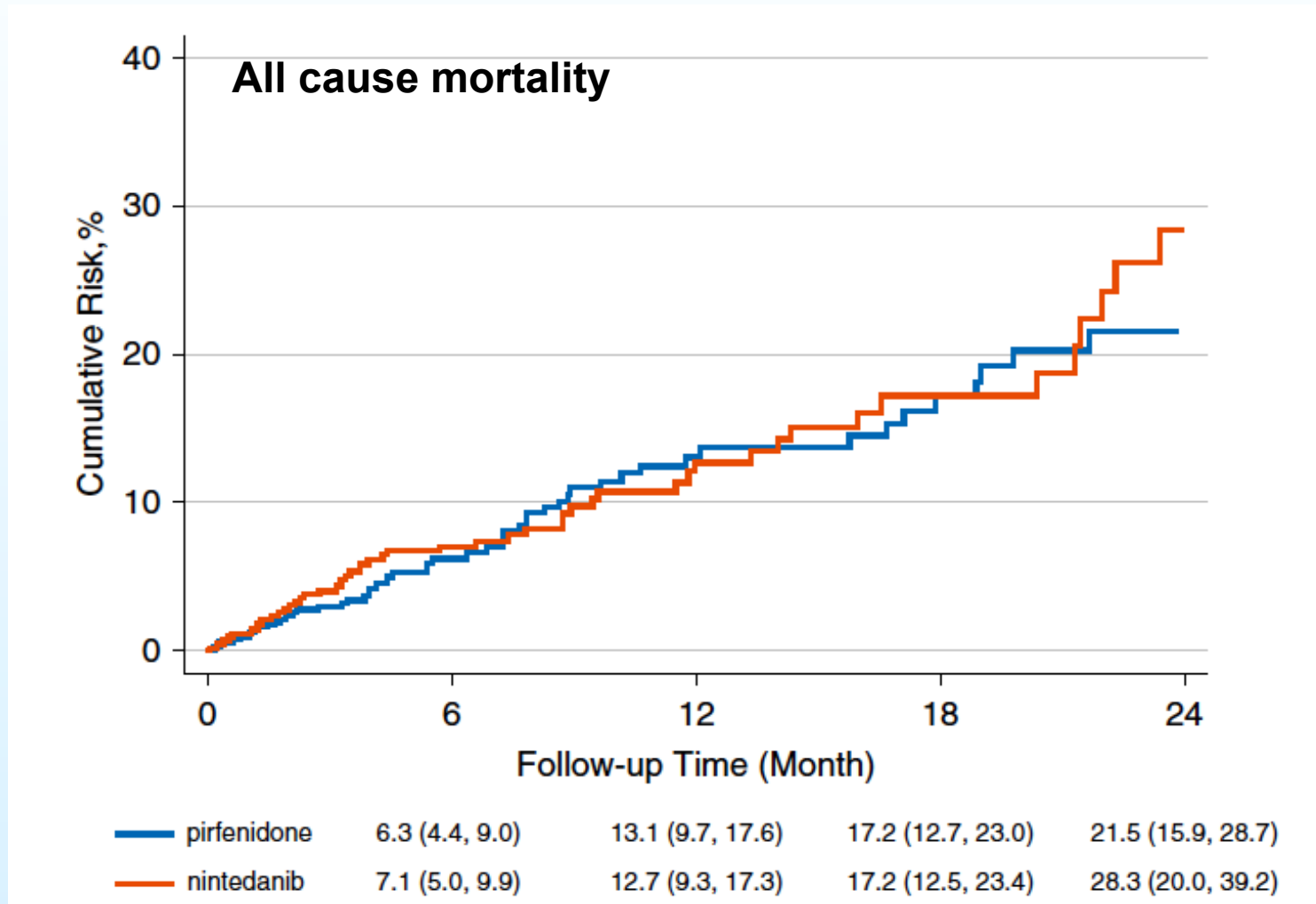
— Untreated	10.4 (8.7, 12.4)	16.5 (14.2, 19.1)	21.6 (18.8, 24.7)	23.9 (20.7, 27.5)
— Treated	6.7 (5.2, 8.5)	12.9 (10.4, 16.0)	17.2 (13.8, 21.3)	24.2 (19.3, 30.2)

Acute Hospitalization



— Untreated	32.9 (30.2, 35.8)	44.9 (41.7, 48.2)	55.7 (52.1, 59.4)	63.4 (59.3, 67.5)
— Treated	21.5 (19.0, 24.3)	36.8 (33.1, 40.9)	48.0 (43.3, 53.0)	55.2 (49.6, 60.9)

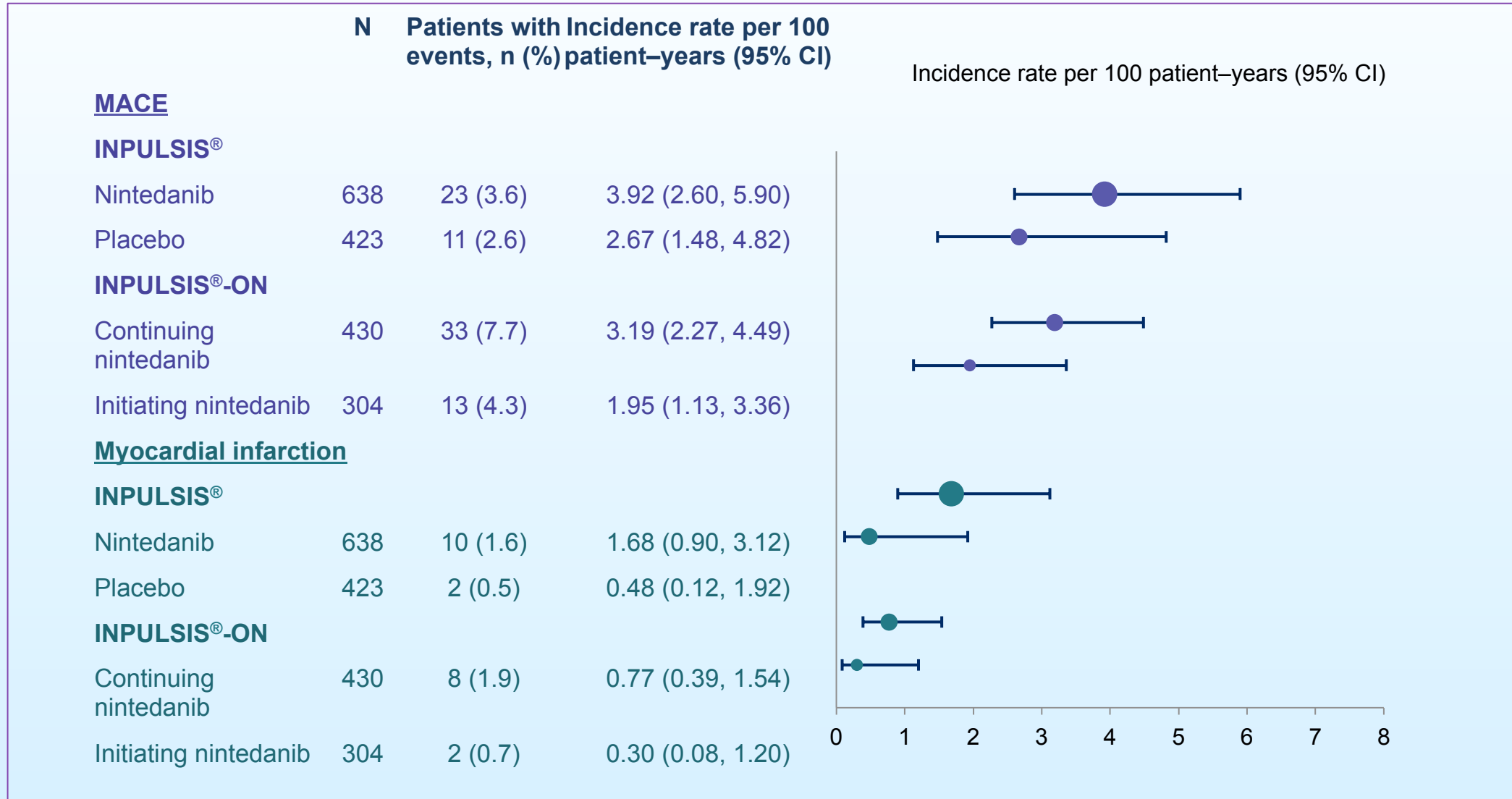
...And no difference between the two molecules in terms of survival effect



Effets indésirables digestifs: les plus fréquents

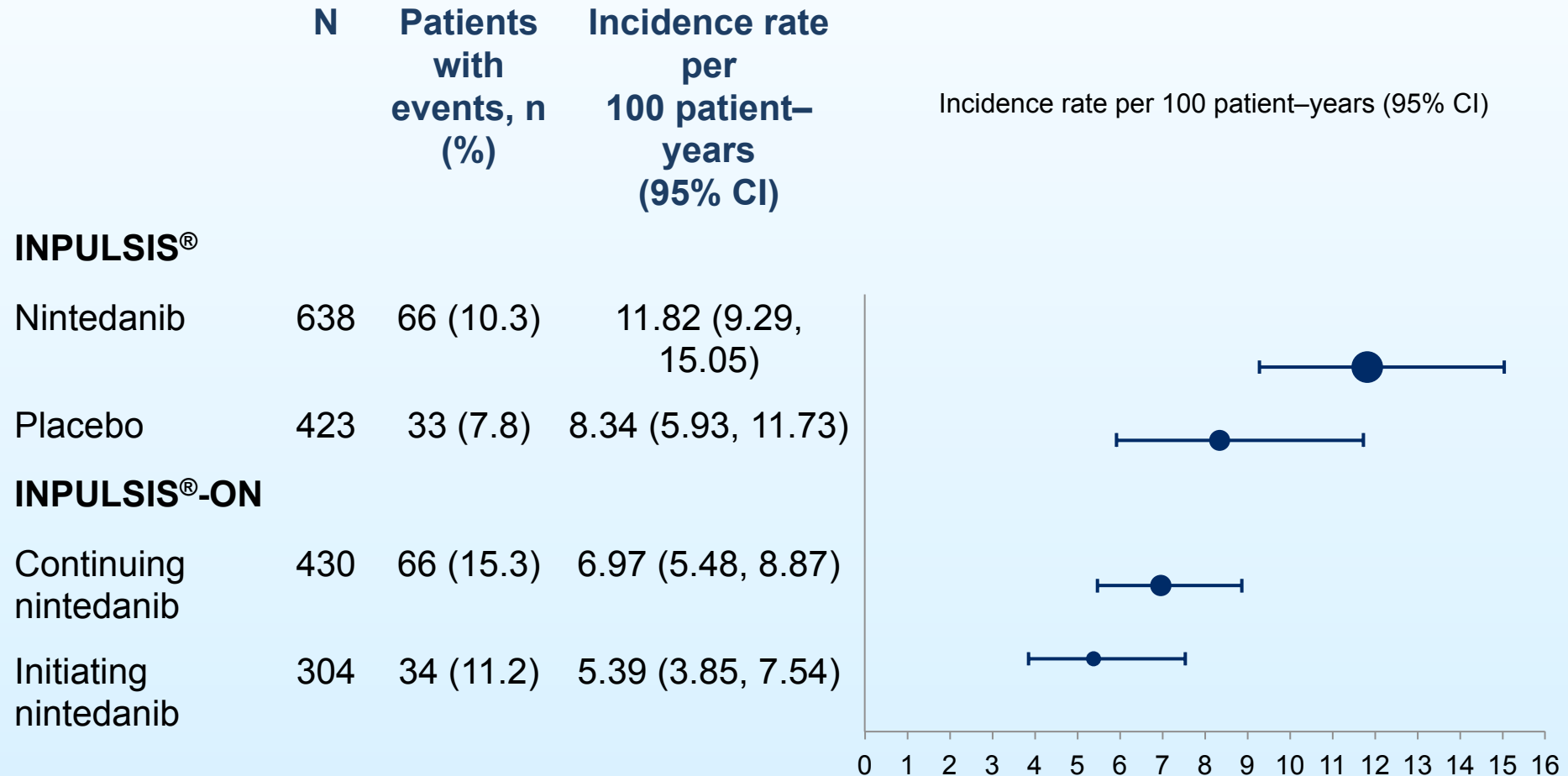
	Nintedanib 150 mg x2
Diarrhée <i>(au moins un épisode)</i>	60%
Nausées	22%
Perte d'appétit	8%
Vomissements	13%
Perte de poids	8%
Élévation transaminases ($\geq 3N$)	5%

Incidence rates of MACE and MI in INPULSIS[®] and INPULSIS[®]-ON



MACE, major adverse cardiovascular events. Incidence rate = number of patients with an event/time at risk.
Time at risk = time from start of treatment until start of first event (patients with event) or end of time at risk (patient without event) plus 1 day.

Incidence rates of bleeding in INPULSIS[®] and INPULSIS[®]-ON



Incidence rate = number of patients with an event/time at risk.

Time at risk = time from start of treatment until start of first event (patients with event) or end of time at risk (patient without event) plus 1 day.

Treat early !

French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis – 2017 update. Full-length version



Guideline 18. It is recommended to treat patients with a confirmed diagnosis of mild-to-moderate IPF (defined by a FVC \geq 50% of the predicted value and a DLco \geq 30%) with pirfenidone; this treatment should be initiated and monitored by a pulmonologist experienced in the diagnosis and treatment of IPF and requires a regular monitoring of the clinical tolerance and liver enzyme levels; patients should not smoke during treatment.

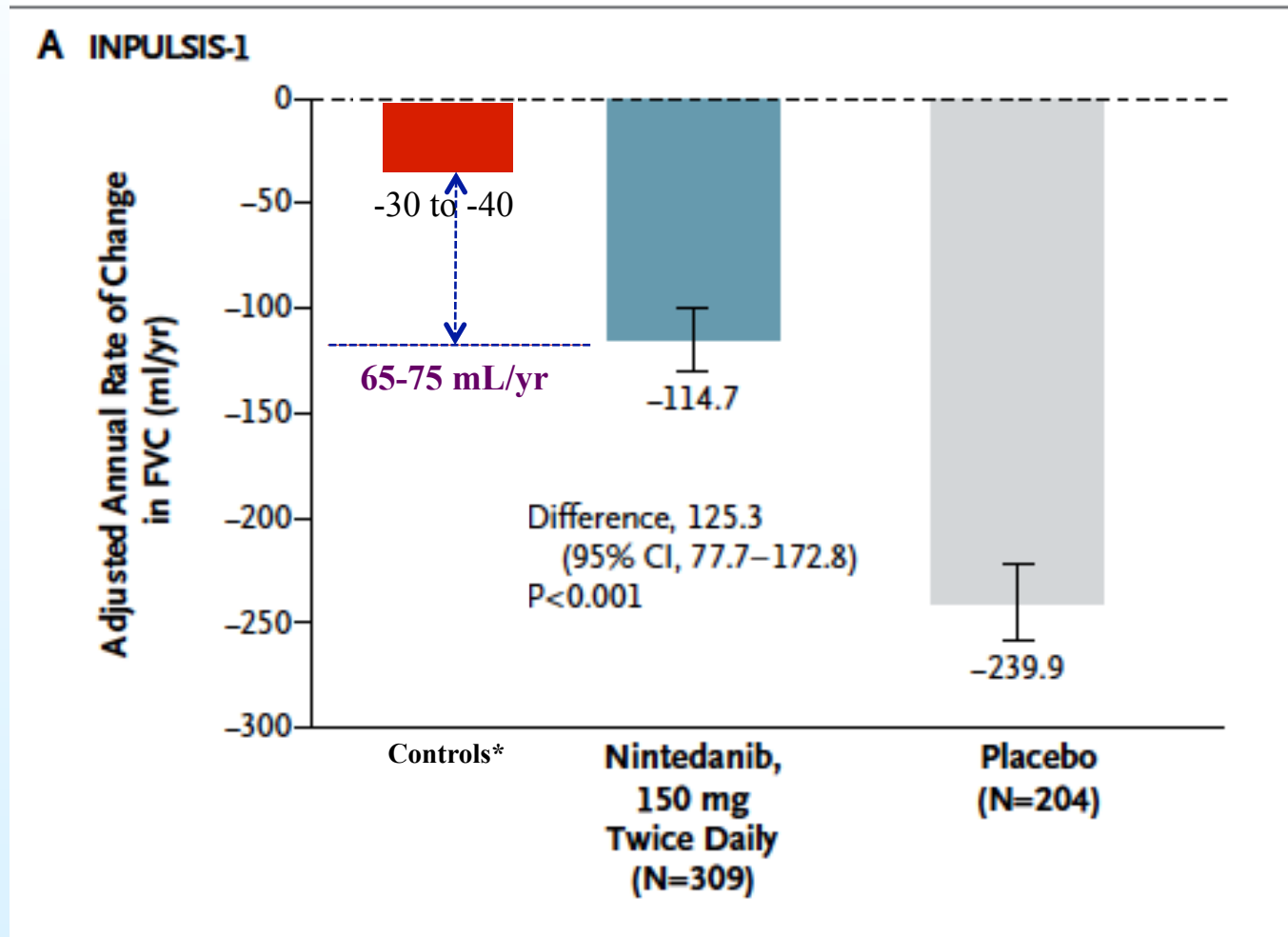
Guideline 19. It is recommended to treat patients with a confirmed diagnosis of mild-to-moderate IPF (defined by a FVC \geq 50% of the predicted value and a DLco \geq 30%) with nintedanib; this treatment should be initiated and monitored by a pulmonologist experienced in the diagnosis and treatment of IPF and requires a regular monitoring of the clinical tolerance and liver enzyme levels.

Recommandations françaises 2017

Recommandation 19

Il est recommandé de traiter par le nintédanib les patients présentant un diagnostic confirmé de FPI légère à modérée (définie par une CVF ≥ 50 % de la valeur théorique et une DLco ≥ 30 %) ; ce traitement doit être instauré et surveillé par un pneumologue expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la FPI et nécessite une surveillance régulière de la tolérance clinique et des taux des enzymes hépatiques.

The next frontier



*Former smokers-60-75 years
Mirabelli, Respir Med 2016

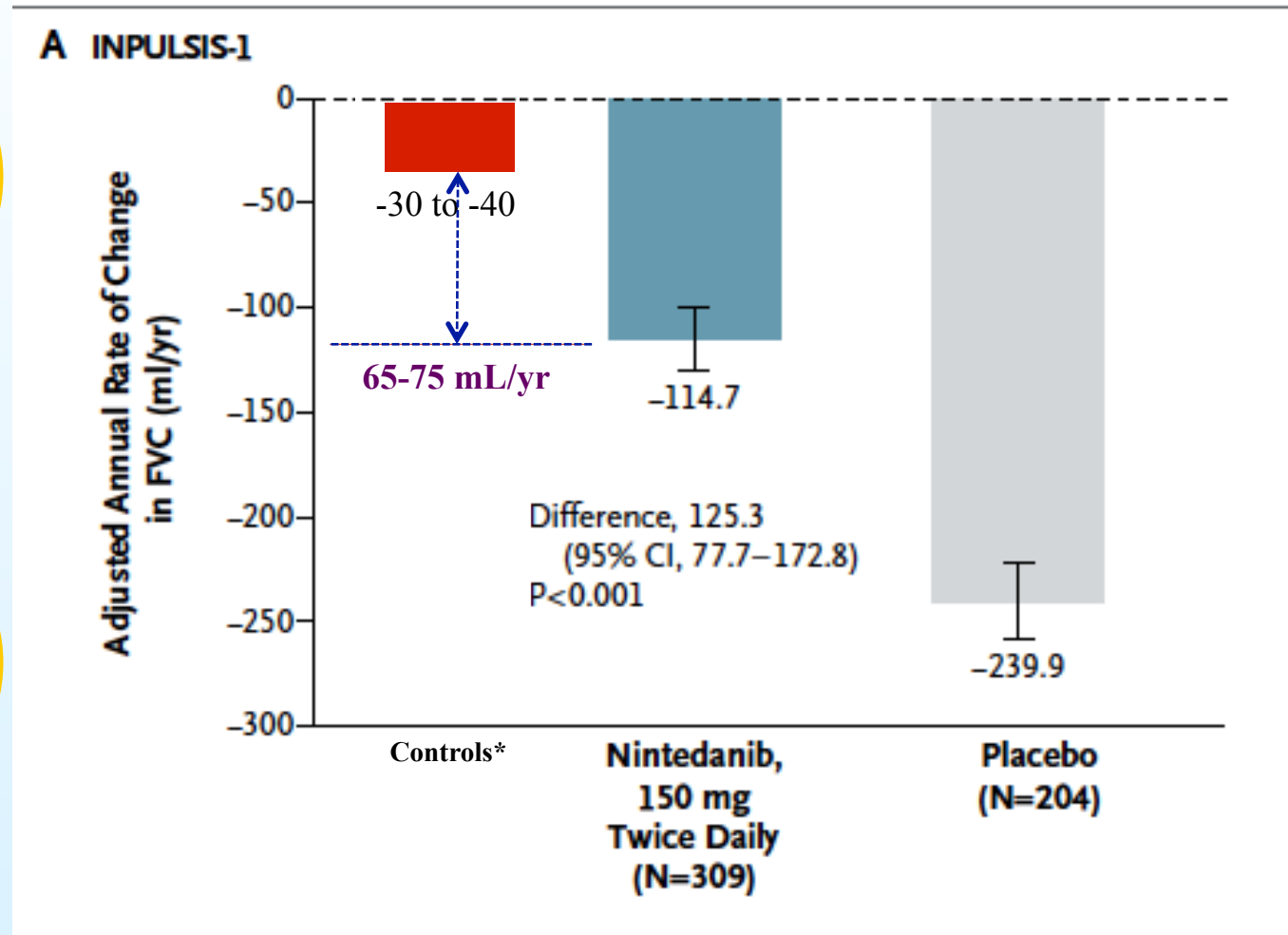
modified from Richeldi, NEJM 2014

The next frontier

Nouvelles molécules

Combinaisons

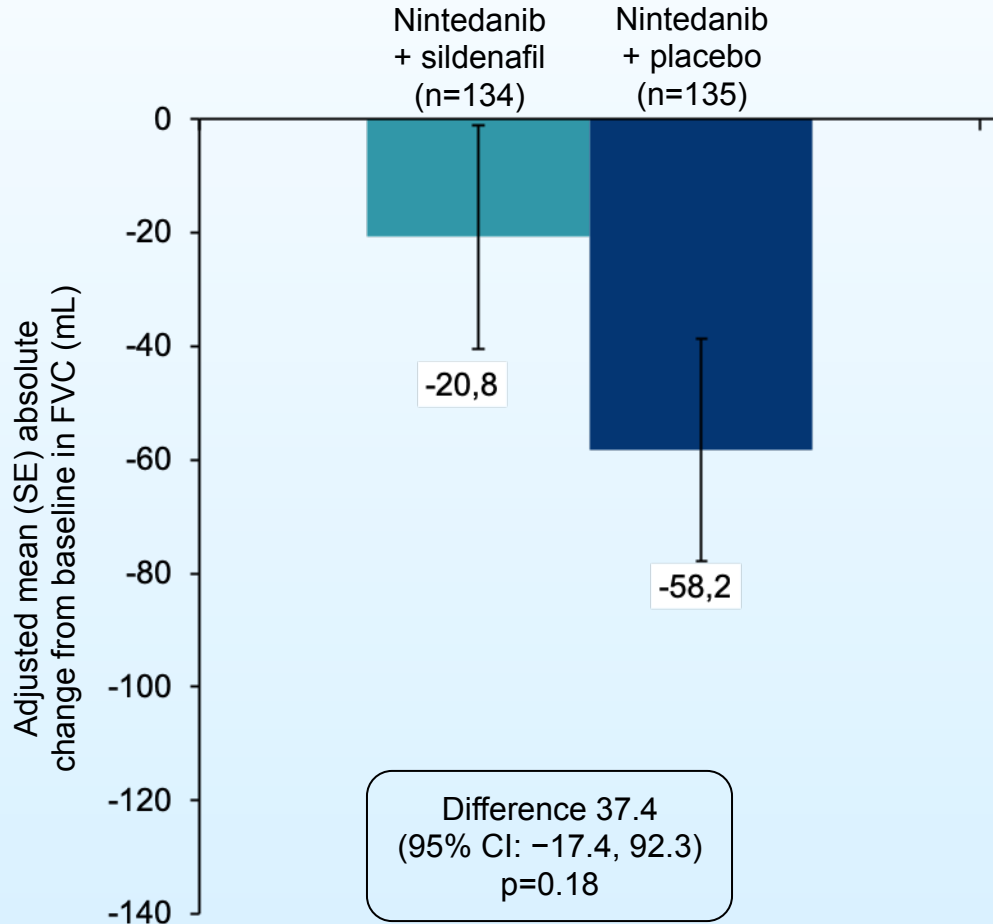
Thérapies ciblées
(endotypes)



*Former smokers-60-75 years
Mirabelli, Respir Med 2016

modified from Richeldi, NEJM 2014

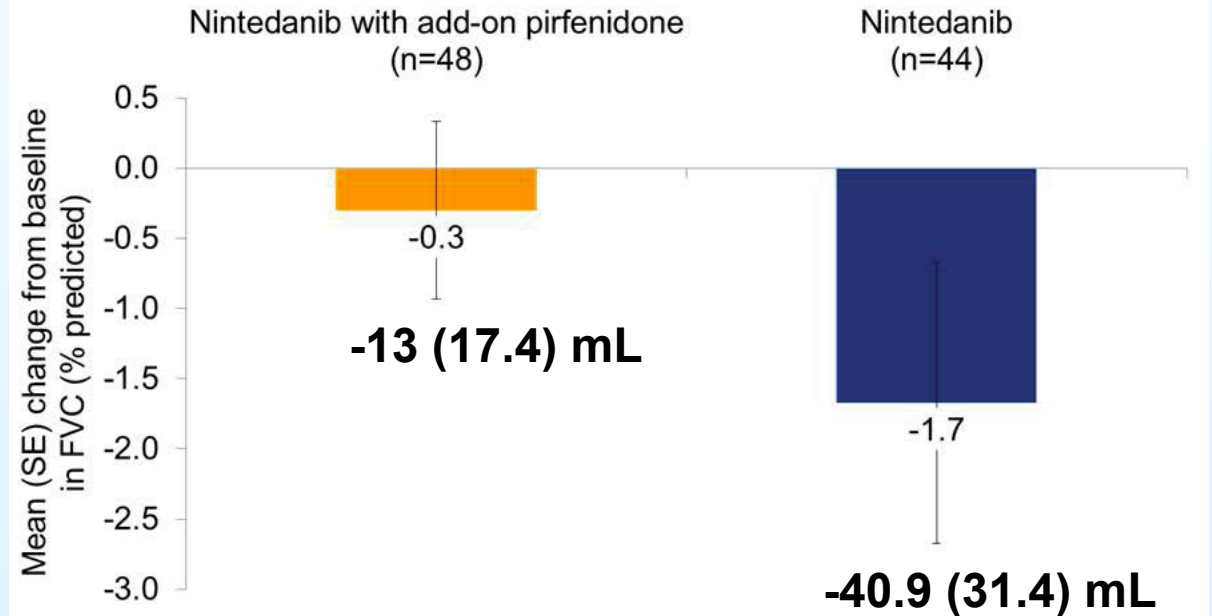
Nintedanib + Sildenafil (INSTAGE)



Kolb, NEJM 2018

Nintedanib + Pirfenidone (INJOURNEY)

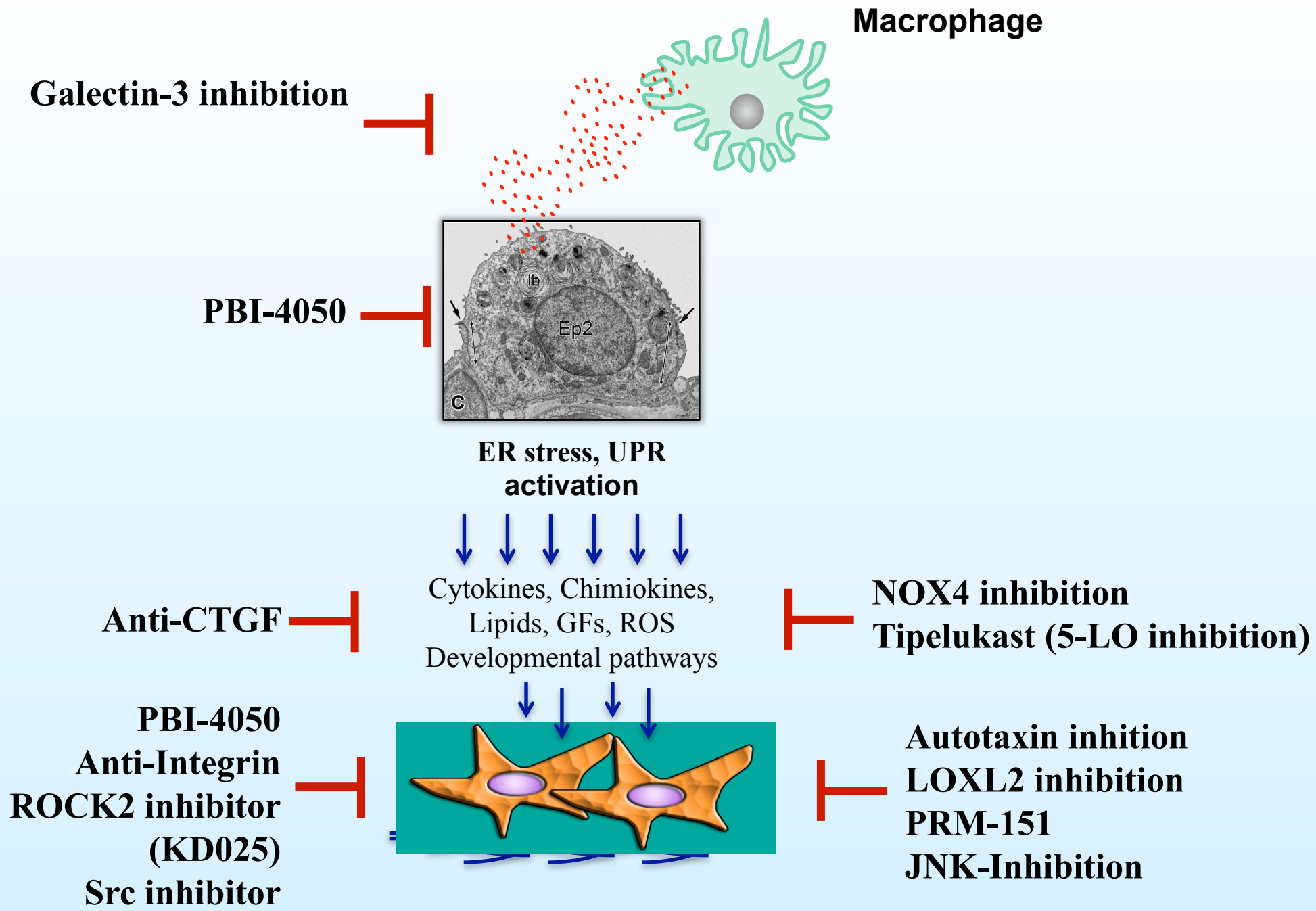
12 weeks



Vancheri, AJRCCM 2017

Celebrating our clients...





ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases

« All but IPF » :

HP, CTD-ILD, INSIP, Asbestosis...

1-Reticulations and traction bronchiectasis, with or without honeycombing on HRCT with $\geq 10\%$ extent

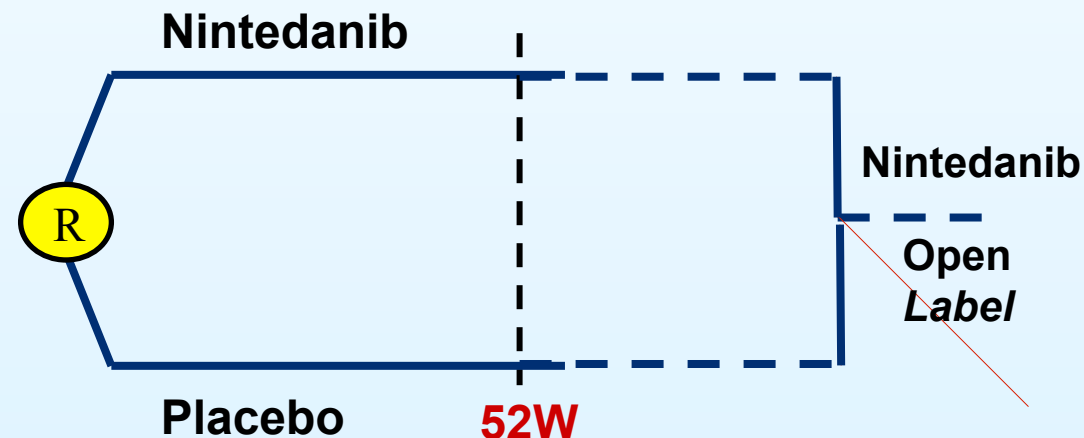
2-Progressive Fibrosis in the last 24 months :

- $\geq 10\%$ FVC decline
- 5-10% FVC decline and worsening respiratory symptoms and/or evidence of increasing fibrosis on chest imaging
- Worsening of symptoms with increased fibrosis extent on chest imaging

3-FVC $\geq 45\%$

N=663

UIP-like HRCT 62%



Primary endpoint : Annual rate of decline in FVC (over 52 weeks)

ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib in Progressive Fibrosing
Interstitial Lung Diseases**Progressive Fibrosis in the last
24 months**

- $\geq 10\%$ FVC decline **50%**
- 5-10% FVC decline and worsening respiratory symptoms and/or evidence of increasing fibrosis on chest imaging **32%**
- Worsening of symptoms with increased fibrosis extent on chest imaging **18%**

Table S2: Clinical ILD diagnoses (grouped) in the overall population

	Nintedanib (n=332)	Placebo (n=331)
Hypersensitivity pneumonitis	84 (25.3)	89 (26.9)
Autoimmune ILDs	82 (24.7)	88 (26.6)
Rheumatoid arthritis-associated ILD	42 (12.7)	47 (14.2)
Systemic sclerosis-associated ILD	23 (6.9)	16 (4.8)
Mixed connective tissue disease-associated ILD	7 (2.1)	12 (3.6)
Other autoimmune ILDs	10 (3.0)	13 (3.9)
Idiopathic non-specific interstitial pneumonia	64 (19.3)	61 (18.4)
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	64 (19.3)	50 (15.1)
Other ILDs*	38 (11.4)	43 (13.0)

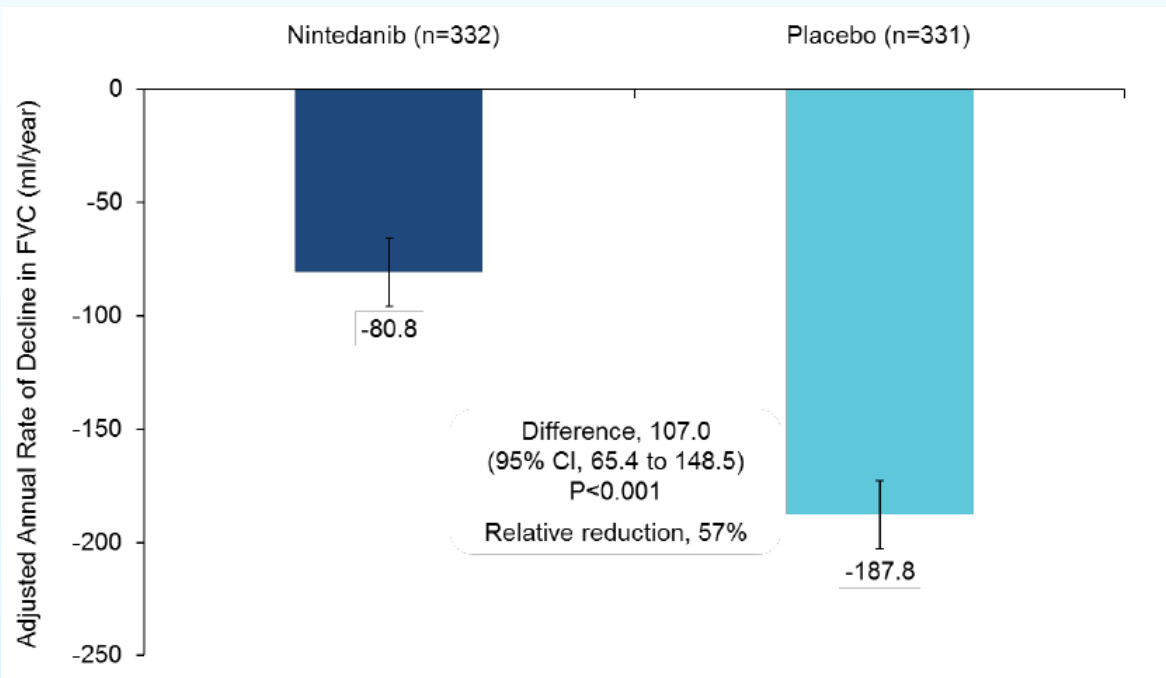
Data are no (%) of patients.

*Included sarcoidosis, exposure-related ILDs and selected other terms in "Other fibrosing ILDs".

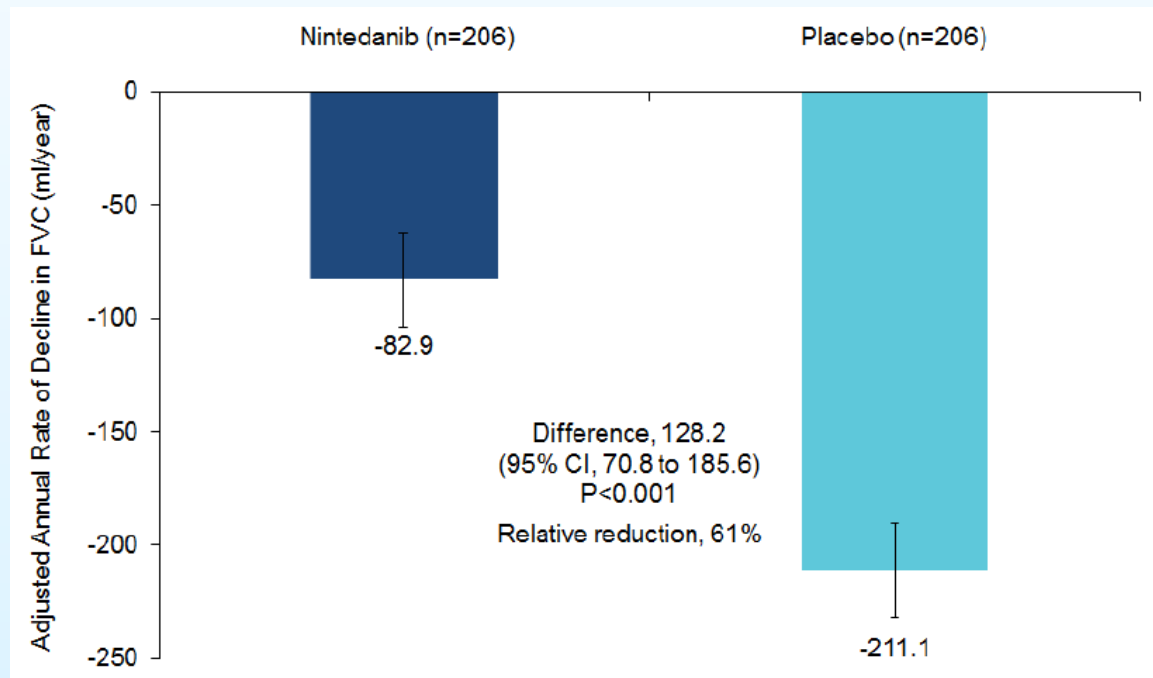
ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases

All Patients



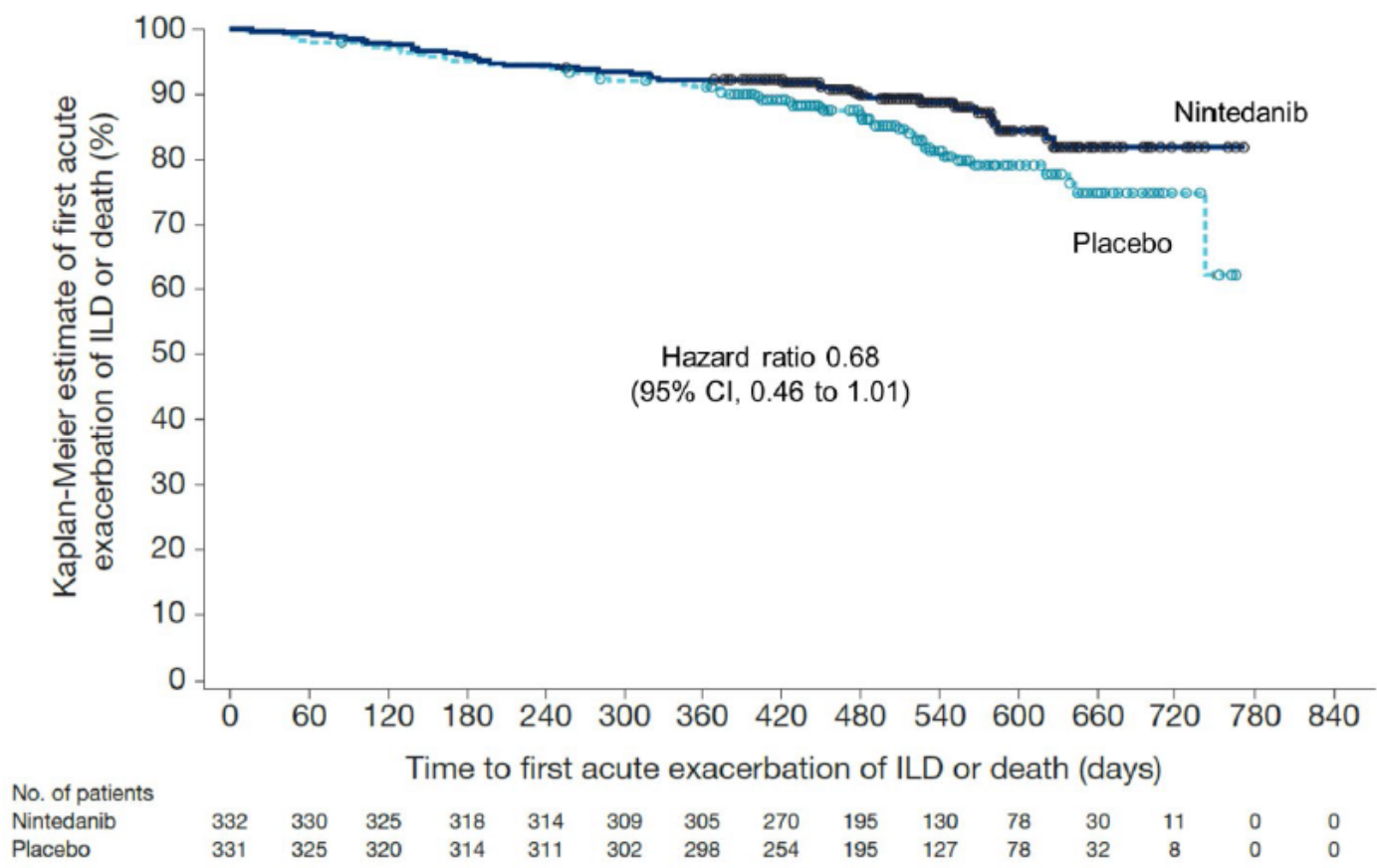
UIP-like HRCT pattern



ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases

Figure S8: Kaplan-Meier estimate of time to first acute exacerbation of ILD or death in the overall population using data up to first database lock



Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

Toby M Maher, Tamera J Corte, Aryeh Fischer, Michael Kreuter, David J Lederer, Maria Molina-Molina, Judit Axmann, Klaus-Uwe Kirchgaessler, Katerina Samara, Frank Gilberg, Vincent Cottin

N=253

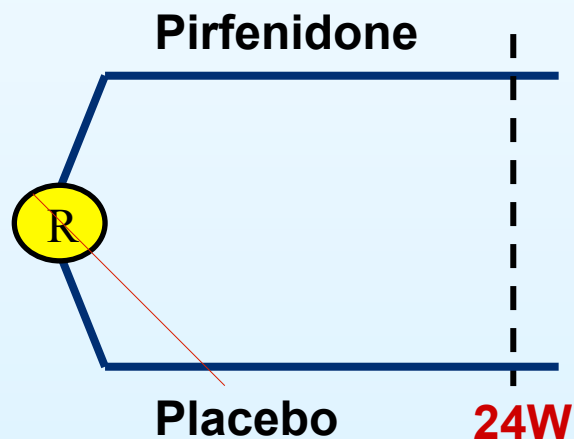
1-Unclassifiable Fibrosis after MDD

2- HRCT fibrosis extent >10%

3-Progressive over the last 6 months :

- > 5% FVC decline, *or*
- worsening respiratory symptoms not due to other cause

4-FVC ≥ 45%, DLCO ≥ 30%



Primary endpoint :
FVC decline over 24 wks
(Home spirometry)

	PIRF	Plac
FVC decline (mL)		
Median (Home)	-87.7	-157.1
Mean (Site)	-17.8	-113.0*
Median (Site)	-7.5	-125.8*

*: statistically significant

	PIRF	Plac
FVC decline		
>5% pred	37%	59%*
>10% pred	14%	27%*
DLCO decline		
>15% pred	2%	9%*

*: statistically significant

Conclusion

- Deux anti-fibrosants actifs dans la FPI
- Démonstration récente de l'efficacité dans les fibroses pulmonaires progressives non idiopathiques¹ et les fibroses pulmonaires inclassables²
 - Flaherty, NEJM 2019; Maher, Lancet Respir Med 2019
- Nombreuses molécules en phase 2/3

Ongoing trials in our centre

Anti-BAFFR

(Phase 2)

IV

Auto-immunité
dans la FPI ?

Autotaxin inhibitor

(Phase 3)

oral

Galectin 3

inhibitor

(Phase 2-3)

inhaled

Anti-CTGF

(Pamvrelumab)

(Phase 3)

sc

Patients who progress with a first antifibrotic ?

- **Continue ?**
- **Switch ?**
- **Combine ?**

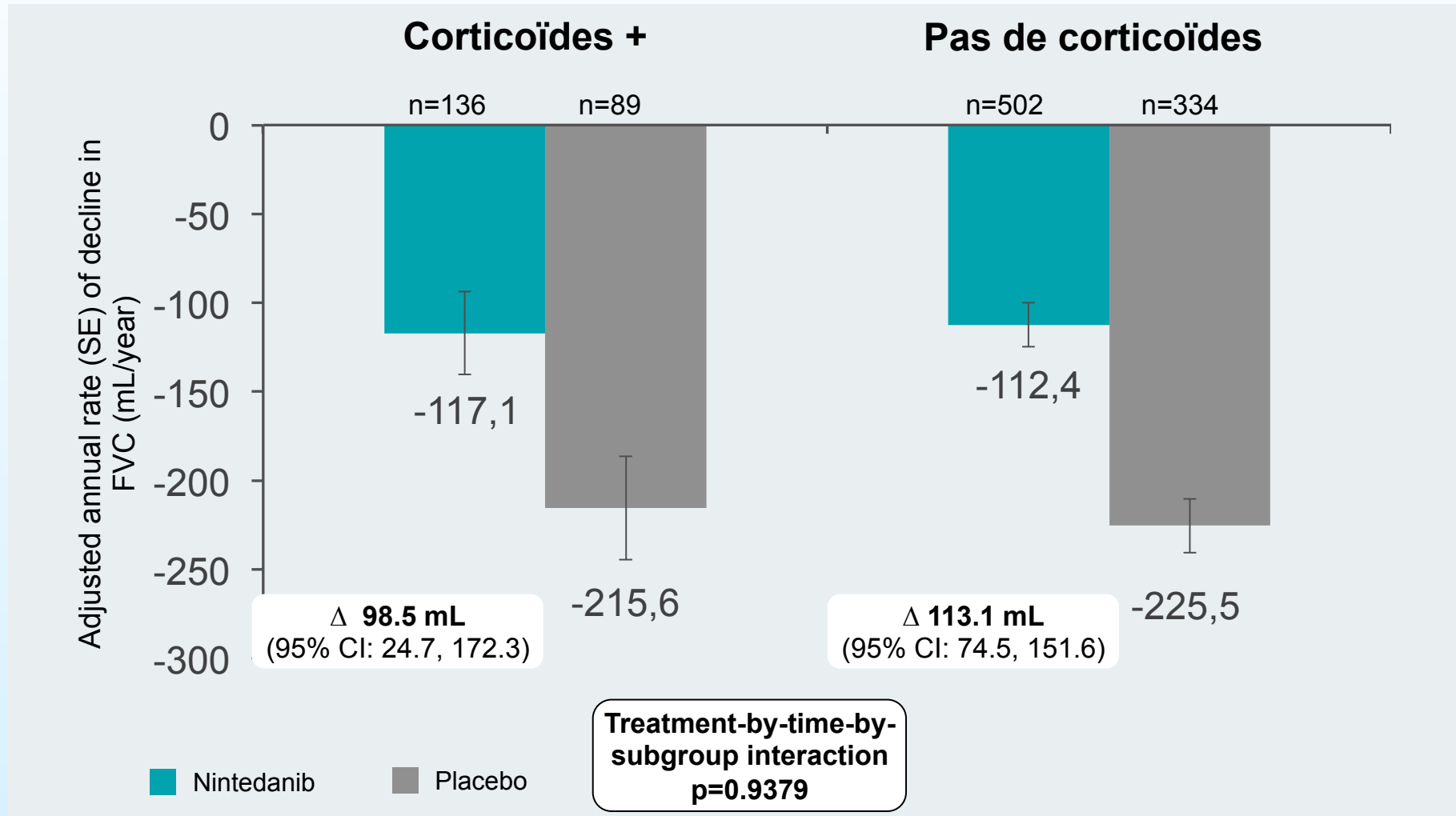


**« Progression » trial
(V. Cottin)**

Déclin de la CVF en fonction de la corticothérapie à l'entrée dans l'étude

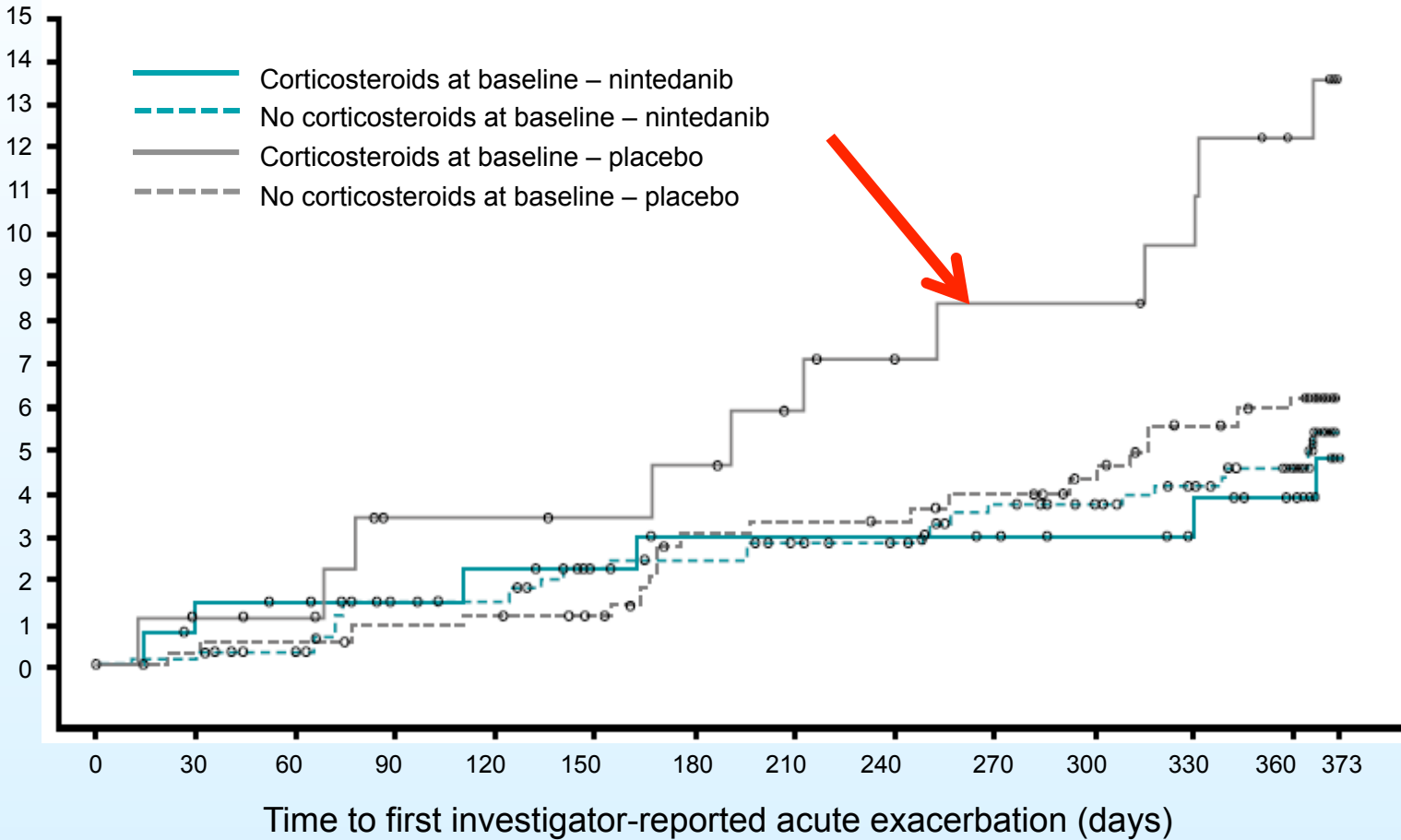
- L'association corticoïdes et immunosuppresseurs est déconseillée dans la FPI (essai PANTHER)
- Les corticoïdes seuls sont parfois utilisés pour contrôler la toux
- Dans les essais INPULSIS, l'utilisation de faibles doses de corticoïdes oraux était possible (Prednisone ≤ 15 mg/jour)
- L'effet de telles doses de corticoïdes n'est pas connue

Déclin de la CVF en fonction de la corticothérapie à l'entrée dans l'étude



Délai de survenue de la 1ère exacerbation en fonction de la prise de corticoïdes à l'entrée

Kaplan-Meier estimate of time to first investigator-reported acute exacerbation (%)



No. of patients

Corticosteroids at baseline – nintedanib	136	133	131	129	128	125	122	122	122	120	118	116	111	102
No corticosteroids at baseline – nintedanib	502	499	496	480	477	470	467	462	458	450	444	437	426	390
Corticosteroids at baseline – placebo	89	87	86	81	81	80	79	76	74	72	72	70	66	64
No corticosteroids at baseline – placebo	334	332	329	327	326	323	314	313	312	309	304	297	293	277

	INPULSIS				INPULSIS-ON			
	Nintedanib (n=638)		Placebo (n=423)		Continued nintedanib (n=430)		Initiated nintedanib (n=304)	
	Number of events	Event rate (per 100 patient exposure-years)	Number of events	Event rate (per 100 patient exposure-years)	Number of events	Event rate (per 100 patient exposure-years)	Number of events	Event rate (per 100 patient exposure-years)
Diarrhoea	671	112.6	106	25.6	667	60.1	509	71.2
Bronchitis	92	15.5	62	15.0	166	15.0	101	14.1
Nasopharyngitis	117	19.6	91	22.0	139	12.5	125	17.5
Progression of IPF*	70	11.8	73	17.7	152	13.7	103	14.4
Cough	96	16.1	67	16.2	133	12.0	94	13.2
Nausea	208	34.9	29	7.0	95	8.6	113	15.8
Upper respiratory tract infection	72	12.1	55	13.3	125	11.3	55	7.7
Dyspnoea	50	8.4	51	12.3	108	9.7	72	10.1
Vomiting	102	17.1	11	2.7	80	7.2	77	10.8
Weight decreased†	64	10.7	15	3.6	67	6.0	66	9.2
Decreased appetite	75	12.6	26	6.3	53	4.8	67	9.4
Abdominal pain	68	11.4	10	2.4	34	3.1	49	6.9

Adverse events reported by investigators were coded according to preferred terms in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.0 (INPULSIS) or 20.1 (INPULSIS-ON). Adverse events with an event rate >10 per 100 patient exposure-years in any of the groups shown are listed. IPF-idiopathic pulmonary fibrosis. *Corresponds to MedDRA preferred term "IPF", which included disease worsening and acute exacerbations. †Corresponds to MedDRA preferred term "weight decreased", which represents any loss of weight according to investigator's judgment.

Table 4: Most frequent adverse events in INPULSIS and INPULSIS-ON

ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom _____
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation _____ nom et n° du centre de traitement ou de la section
municipale (pour les salariés) ou nom et n° de
l'organisme conventionné (pour les non salariés)

date de naissance _____

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom _____
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation _____

adresse de l'assuré(e) _____

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom _____ raison sociale _____
adresse _____
n° structure _____
(AMC, PNEI ou SRAE)

identifiant _____

A compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : _____
 produit ou prestation, indiquer sa désignation précise : _____

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration _____

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie _____

durée du traitement, le cas échéant _____

conditions de prise en charge

maladie soins en rapport avec une ALD : oui non soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle date _____

Je soussigné(s), Docteur _____, atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications
et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé.
S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement _____

date _____ signature du prescripteur _____

identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom _____ raison sociale _____
adresse _____
n° structure _____
(AMC, PNEI ou SRAE)

identifiant _____

A compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de délivrance _____

- Médicament d'exception
- Remboursement 15%
- Nécessité 100% ALD
- Surveillance Bilan Hépatique/
mois 6 mois puis /3 mois
- Lopéramide systématique sur
l'ordonnance
- Prévenir des effets indésirables
- Prévenir de la possibilité de
réduire la dose

Conduite à tenir en cas de diarrhée sous OFEV

	Diarrhée légère (grade 1) < 4 selles / jour en plus de la normale	Diarrhée modérée (grade 2) 4 à 6 selles / jour en plus de la normale	Diarrhée sévère ou très sévère (Grades 3 & 4) ≥ 7 selles/ jour en plus de la normale ; incontinence ou mise en jeu du pronostic vital
Mesures thérapeutiques	Anti-diarrhéique : lopéramide (4 mg) + 2 mg/ selle molle ou liquide ou toutes les 2 - 4 h (max. 16 mg/ jour), jusqu' à l'arrêt des symptômes pendant 12 h.	- Anti-diarrhéique - Apport hydro-électrolytique si besoin évalué à 48 – 72 h	- Réhydratation intensive IV > 24h - Hospitalisation selon état clinique - Bilan fécal (rech. de colite infectieuse) - Envoi au GI
Traitement par OFEV	Poursuite d'OFEV à la même dose	- Interrompre OFEV si persistance de la diarrhée à 48 – 72h et jusqu'au rétablissement.* - Puis reprise à 100 mg x 2/ jour, puis 150 mg x 2/ jour selon l'évolution clinique*	Interrompre OFEV jusqu'au rétablissement - Puis reprise à 100 mg x 2/ jour, puis 150 mg x 2/ jour sa approprié Arrêt définitif d'OFEV an cas de récidence

Conduite à tenir en cas d'augmentation des transaminases

ALAT/ ASAT ≥ 3 x LSN et < 5 x LSN		ALAT/ ASAT ≥ 5 x LSN et < 8 x LSN		Insuffisance hépatique*
↘ OFEV à 100 mg x 2 fois/ jour ou l'interrompre Contrôle biologique à 48/ 72 h		Interrompre OFEV et contrôle bio.		Arrêt définitif d'OFEV
ALAT/ ASAT < 3 x LSN dans les 2 sem.	ALAT/ ASAT > 3 x LSN à 2 sem.	ALAT/ ASAT < 3 x LSN dans les 2 sem.	ALAT/ ASAT > 3 x LSN à 2 sem.	
Ré-augmenter OFEV à 150 mg (si ↘) Redémarrer à 100 mg si interrompu Contrôle bio.	Interrompre OFEV et contrôle bio.	Réintroduire OFEV à 100 mg 2 fois/ jour Contrôle bio.	Arrêt définitif	
ALAT/ ASAT > 3 x LSN Arrêt définitif	- ALAT/ ASAT < 3 x LSN : reprise du traitement à 100 mg - ALAT/ ASAT > 3 x LSN Arrêt définitif	ALAT/ ASAT > 3 x LSN Arrêt définitif		

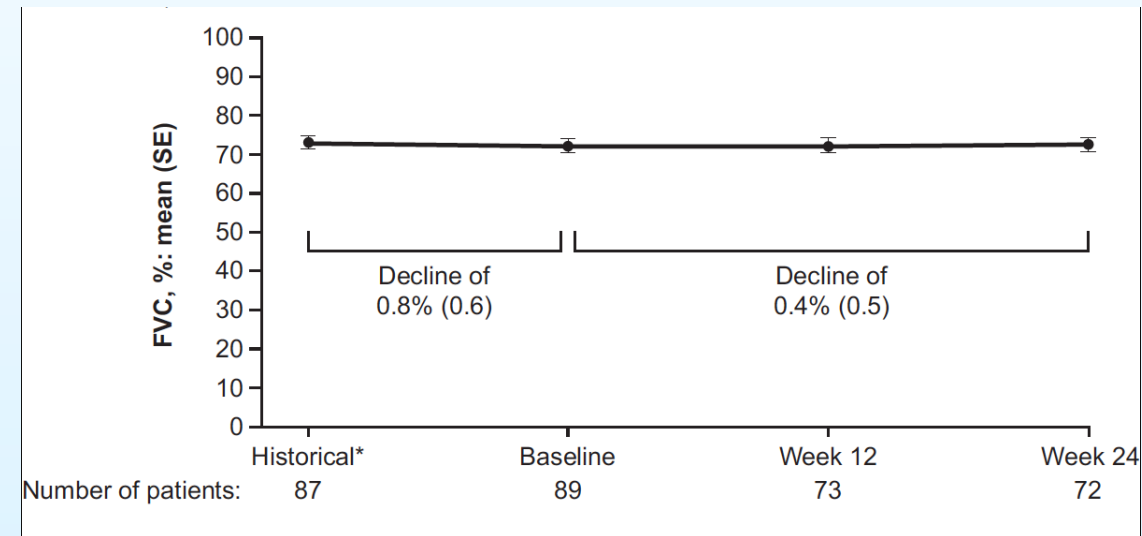
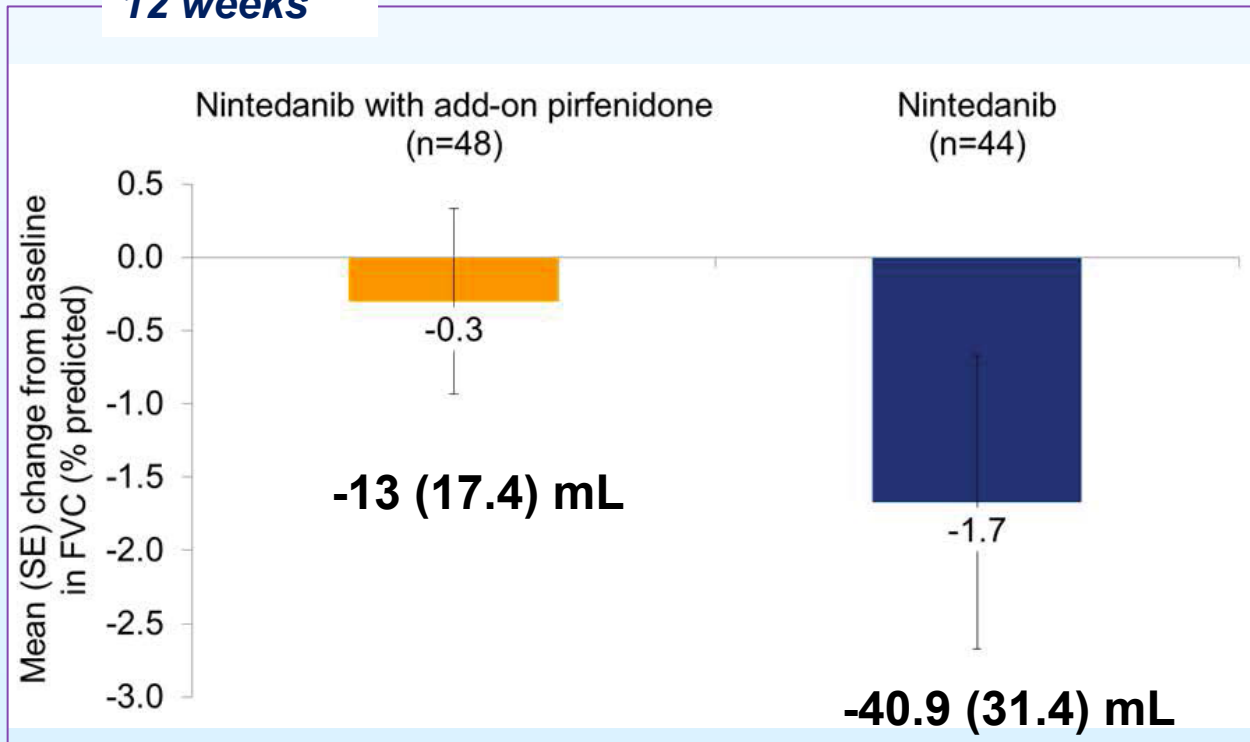
*signes d'atteinte hépatique sévère : l'augmentation des transaminases hépatiques (ASAT ou ALAT ≥ 3 x LSN) s'accompagnant de l'apparition d'une fatigue, de nausées, de vomissements, d'une douleur ou sensibilité dans le quadrant abdominal supérieur droit, d'une fièvre, d'une éruption et/ou d'une éosinophilie ($> 5\%$) ou d'un taux de bilirubine totale $> 1,5$ x LSN ou d'un INR $> 1,5$

Nintedanib + Pirfenidone : une occasion ratée ?

Pirfenidone on top of Nintedanib 150mgx2 (*INJOURNEY*)

Nintedanib on top of Pirfenidone

12 weeks



Vancheri, AJRCCM 2017

Flaherty, Eur Respir J 2018

*:Pulmonary function values closest to 6 months before start of screening

Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis?

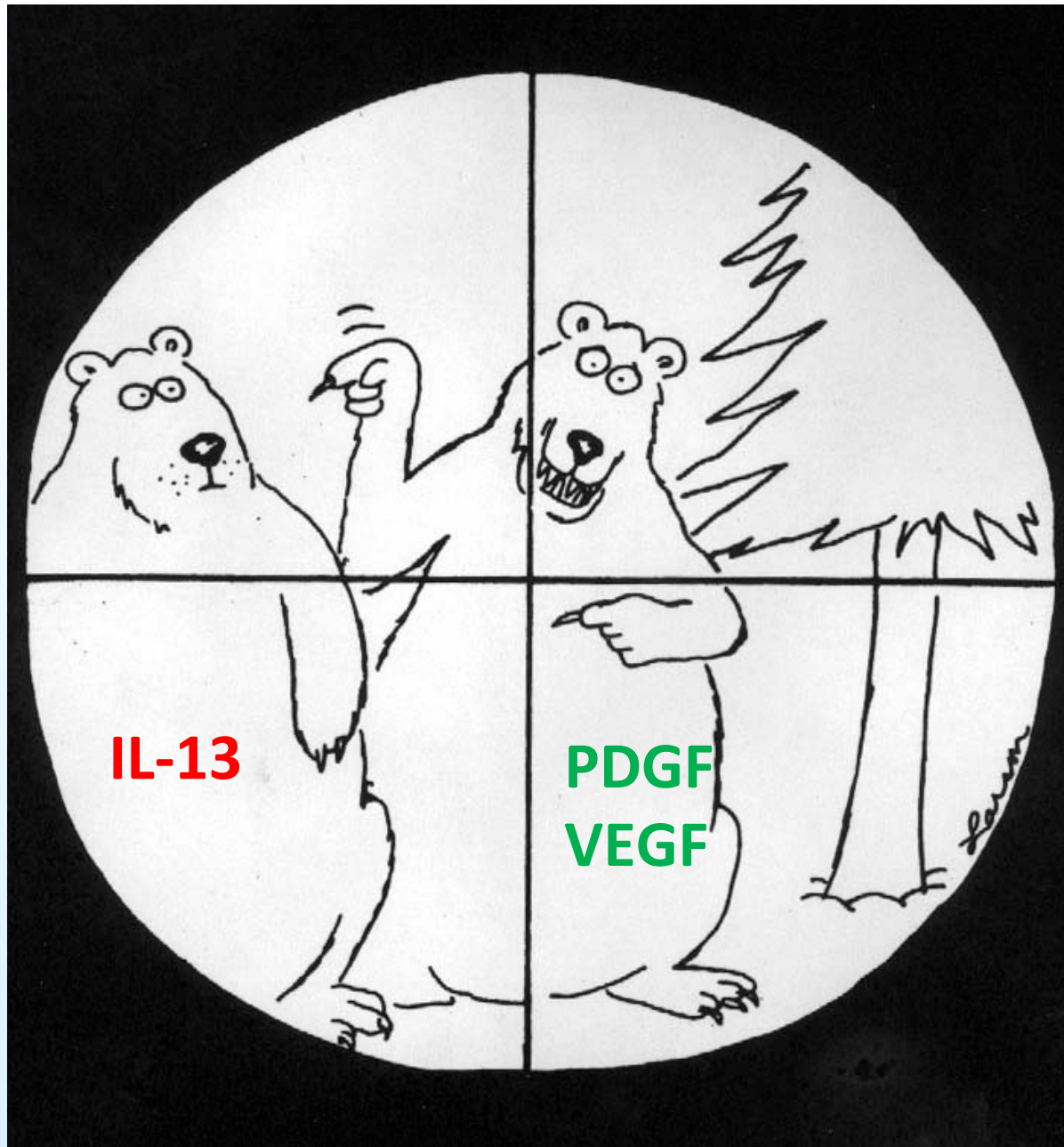
Wim A Wuyts, Katerina M Antoniou, Keren Borensztajn, Ulrich Costabel, Vincent Cottin, Bruno Crestani, Jan C Grutters, Toby M Maher, Venerino Poletti, Luca Richeldi, Carlo Vancheri, Athol U Wells

Panel: Possible future combination regimens in definite or probable idiopathic pulmonary fibrosis

- Pirfenidone plus nintedanib
- Pirfenidone or nintedanib plus a novel antifibrotic therapy
- Antifibrotic therapy plus regular antireflux treatment
- Antifibrotic therapy plus treatment of microbiome (co-trimoxazole or another antibiotic)
- Antifibrotic therapy plus targeted therapy for pulmonary hypertension
- Immunomodulation plus antifibrotic therapy (in possible or probable idiopathic pulmonary fibrosis)

Tout reste à faire !

**Nouvelles
molécules**



Slide courtesy Dr Martin Kolb