www.dhuFIRE.org

Les Traitements de la FPI

Bruno CRESTANI

Hôpital Bichat-Claude Bernard

Inserm, unité 700, Université Paris 7, Paris, France

Déclaration de conflits d'intérêt

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**.

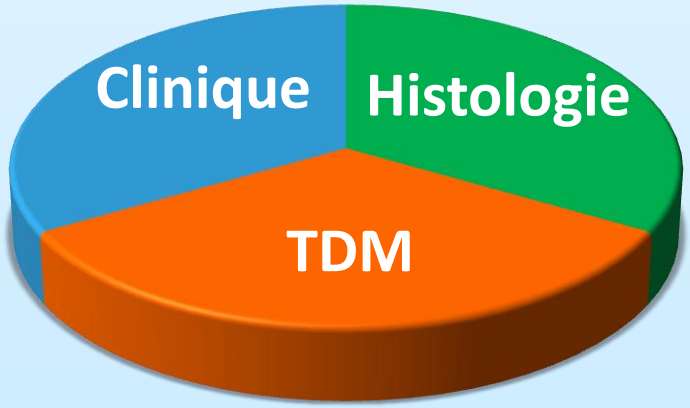
Recherche	Consultance
Boehringer Ingelheim	**Astra Zeneca**
CARDIF	**Boehringer Ingelheim**
Intermune, Inc	**InterMune, Inc**
LVL	**Sanofi**
MedImmune	**Stallergenes**

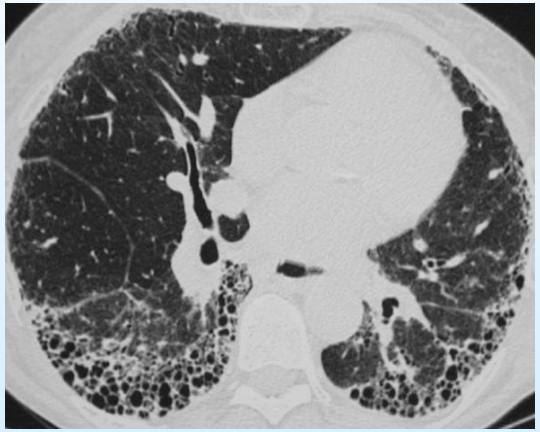
An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management

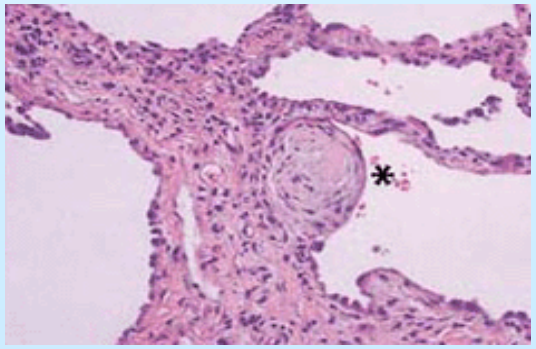
Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-François Cordier, Kevin R. Flaherty, Joseph A. Lasky, David A. Lynch, Jay H. Ryu, Jeffrey J. Swigris, Athol U. Wells, Julio Ancochea, Demosthenes Bouros, Carlos Carvalho, Ulrich Costabel, Masahito Ebina, David M. Hansell, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Talmadge E. King, Jr., Yasuhiro Kondoh, Jeffrey Myers, Nestor L. Müller, Andrew G. Nicholson, Luca Richeldi, Moisés Selman, Rosalind F. Dudden, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Holger J. Schünemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis

AJRCCM 2011;183:788-824

Discussion multidisciplinaire







N’oublions pas…

La transplantation pulmonaire est le seul traitement qui améliore la survie des patients atteints de FPI

- Evaluation précoce
- Age < 65 ans
- et DLCO<40% ou dégradation de CVF≥10%

Egan, Thorax 2005; Wells, Interstitial Lung Disease guideline, Thorax 2008;63 Suppl 5
Raghu, AJRCCM 2011;183:788-824

Jusqu’en 2011,
Prednisone + AZA + NAC
=
le standard thérapeutique dans la FPI

- Avis d’experts (consensus ATS/ERS 2000)
- Résultats IFIGENIA

Jusqu'en 2011,
Prednisone + AZA + NAC
=
le standard thérapeutique dans la FPI

…Mais efficacité contre placebo non démontrée !

- Avis d'experts (consensus ATS/ERS 2000)
- Résultats IFIGENIA

PANTHER trial
IPF Network NIH

- Patients avec FPI peu évoluée

  (CVF > 50%;DLCO > 30%; Dc <4 ans)

Prednisone
0,5→0,15 mg/kg en 25 sem
Azathioprine
150 mg/j maxi
NAC
600 mg x3/j

Pred + AZA + NAC

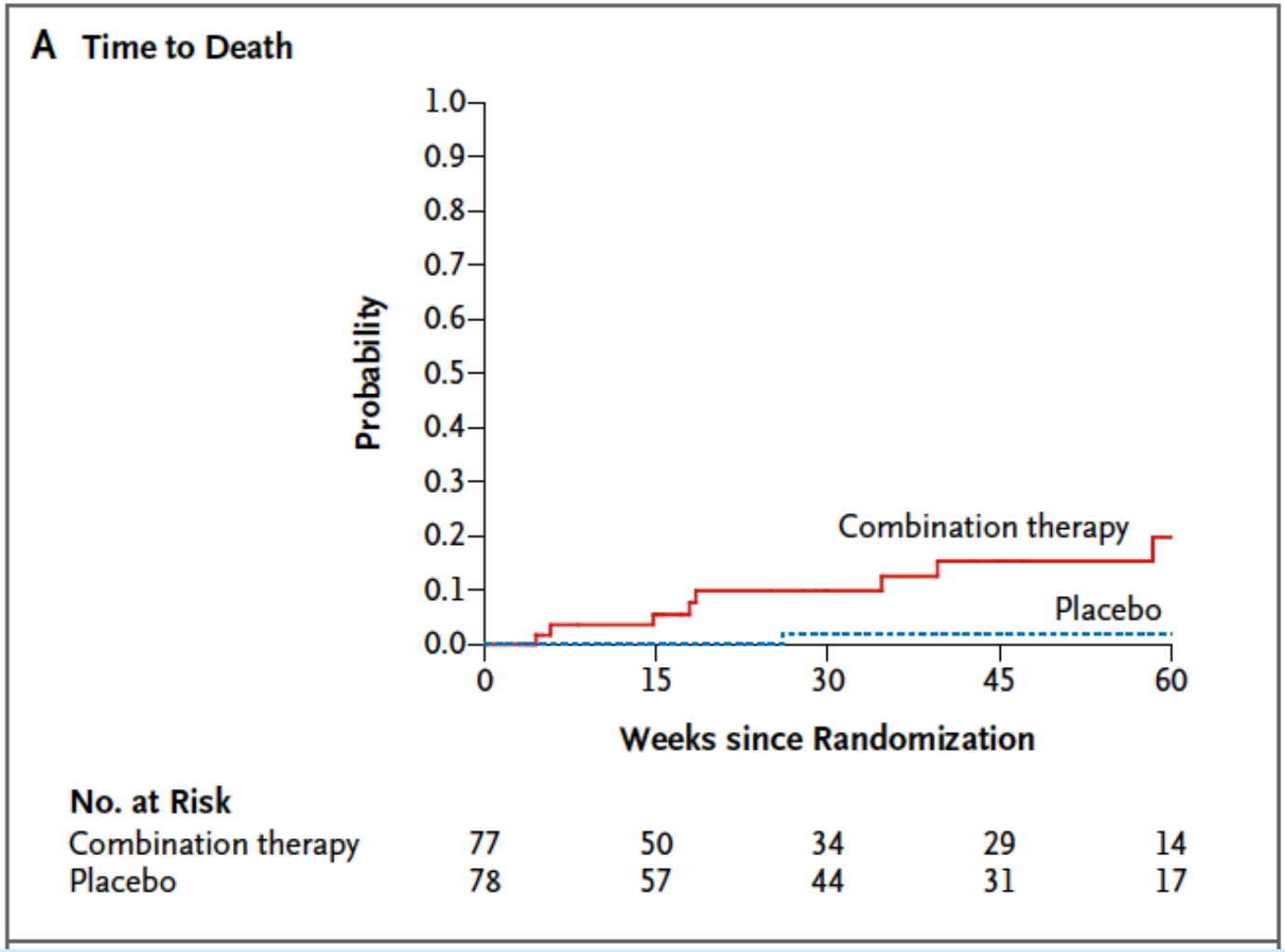
N=390
60 sem

Caractéristiques des patients

	Triple thérapie	Placebo
âge	68 ans	68 ans
% femmes	23%	27%
Délai depuis le diagnostic	1 an	1 an
CVF	69%	73%
DLCO	42%	45%

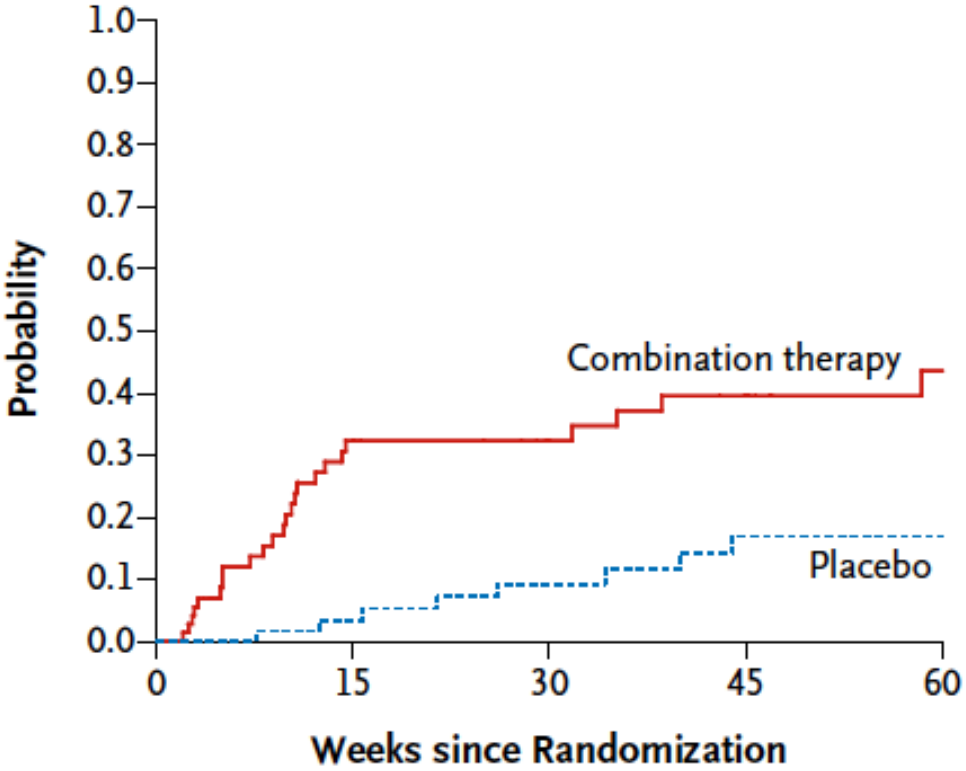
(Raghu, NEJM 2012)

Mortalité



(IPFNet, NEJM 2012)

Mortalité et Hospitalisations



No. at Risk					
Combination therapy	77	40	29	23	10
Placebo	78	55	42	26	16

(IPFNet, NEJM 2012)

IFIGENIA

Mortalité : 9% vs 11%
Dyspnée, score CRP,
Score TDM
QdV **NS**

(Demedts, NEJM 2005)

	Pred/Aza/NAC	**Placebo**
Mortalité	11% (n=8)	1% (n=1)
Hospitalisations	29%	8%
Effets indésirables graves	31%	9%
Sorties d'étude	22%	2%

Pas de différence dans la fonction pulmonaire

(Raghu, NEJM 2012)

~~Prednisone + AZA + NAC~~

~~=~~

~~le standard~~

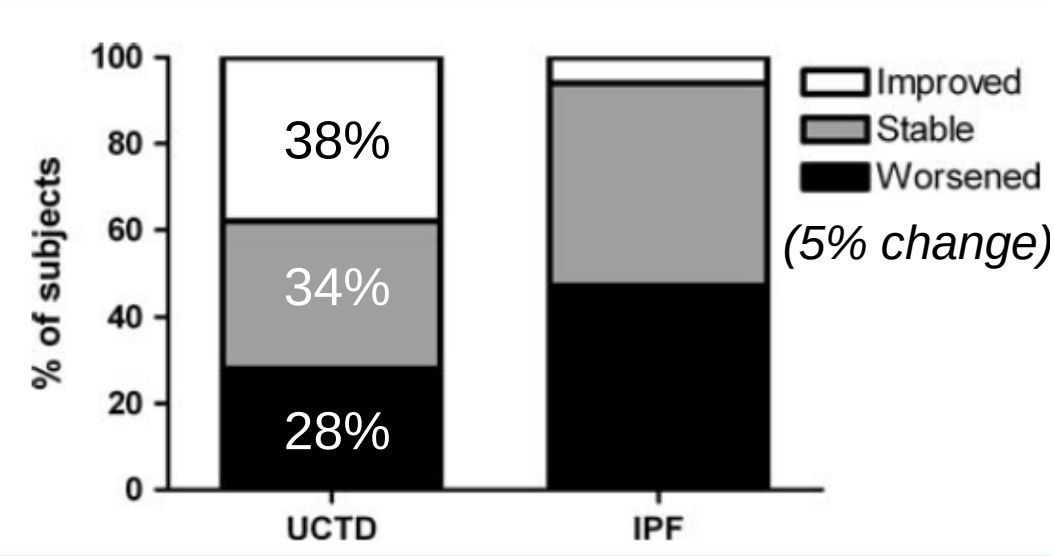
Eviter les corticoïdes et les immunosuppresseurs :

Un moyen simple d’améliorer la survie des patients atteints de FPI ?…

En pratique

- Il n’est pas recommandé de débuter une trithérapie chez les patients ayant un diagnostic de FPI
- Prévenir les patients recevant la trithérapie de l’arrêt de l’étude et de discuter avec eux les différentes options thérapeutiques
- L’association de prednisone et azathioprine reste une option thérapeutique valide chez les patients ayant un diagnostic de PINS

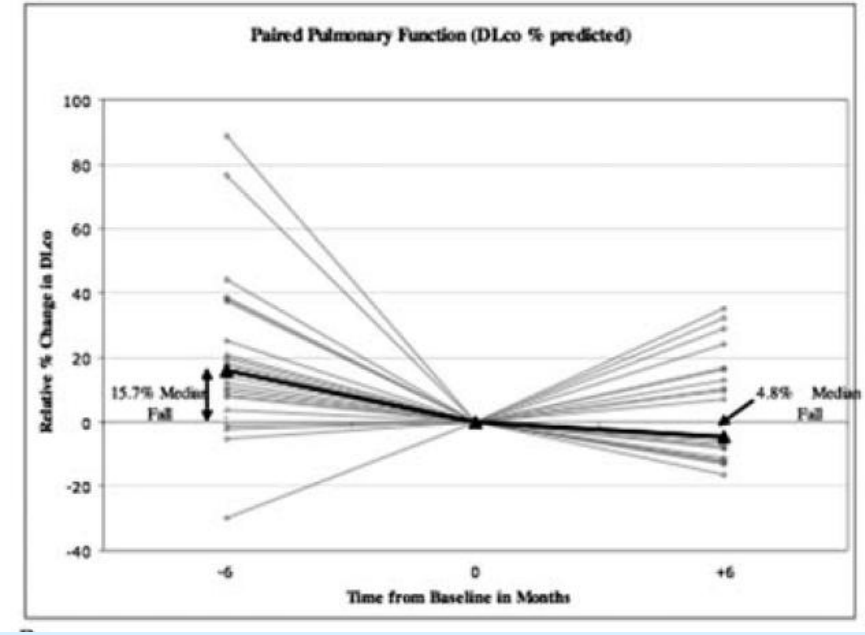
Corticoïdes et Immunosuppresseurs peuvent bénéficier aux patients atteints de PINS



N=29 N=30

Corticoïdes 90%
I°suppresseurs 79%

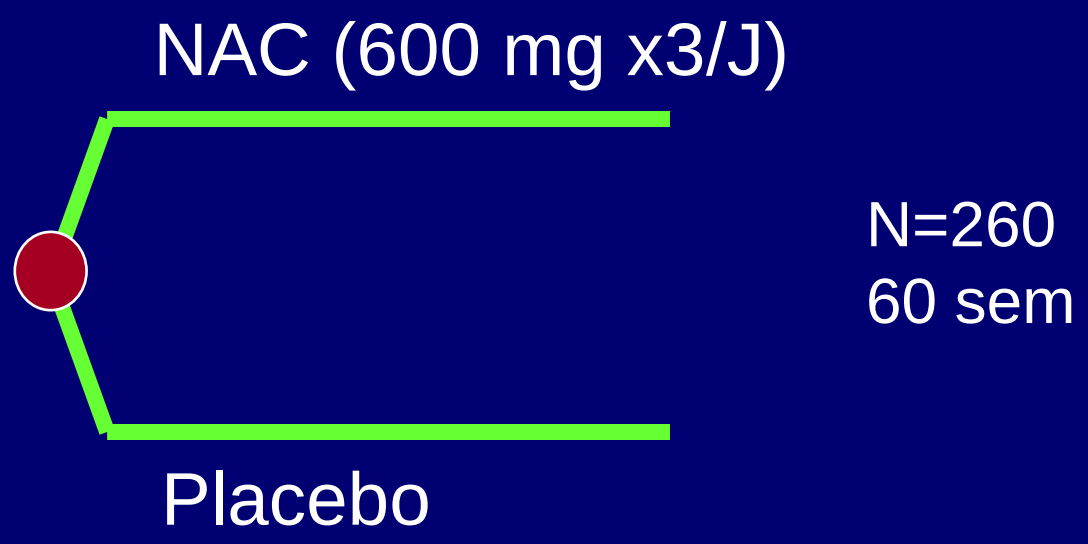
Kinder, Lung 2010



CPM 0.6g/m^2 6 mois IV
Prednisolone : 10±5mg/j

Corte, Sarcoidosis 2009

PANTHER – Efficacité de la NAC ?



Resultats attendus fin 2013

Les AVK ne sont pas une option thérapeutique dans la FPI

- **Malgré des données expérimentales et humaines concordantes/anticoagulation**
  - *Kubo, Chest 2005*
- **Essai ACE-IPF (NIH network)**
  - warfarine versus placebo
  - FPI progressive
  - arrêt prématuré par le DSMB en 2011 pour futilité
  - **Surmortalité dans le groupe traité (28% vs 6%)**
  - **Décés de cause respiratoire**

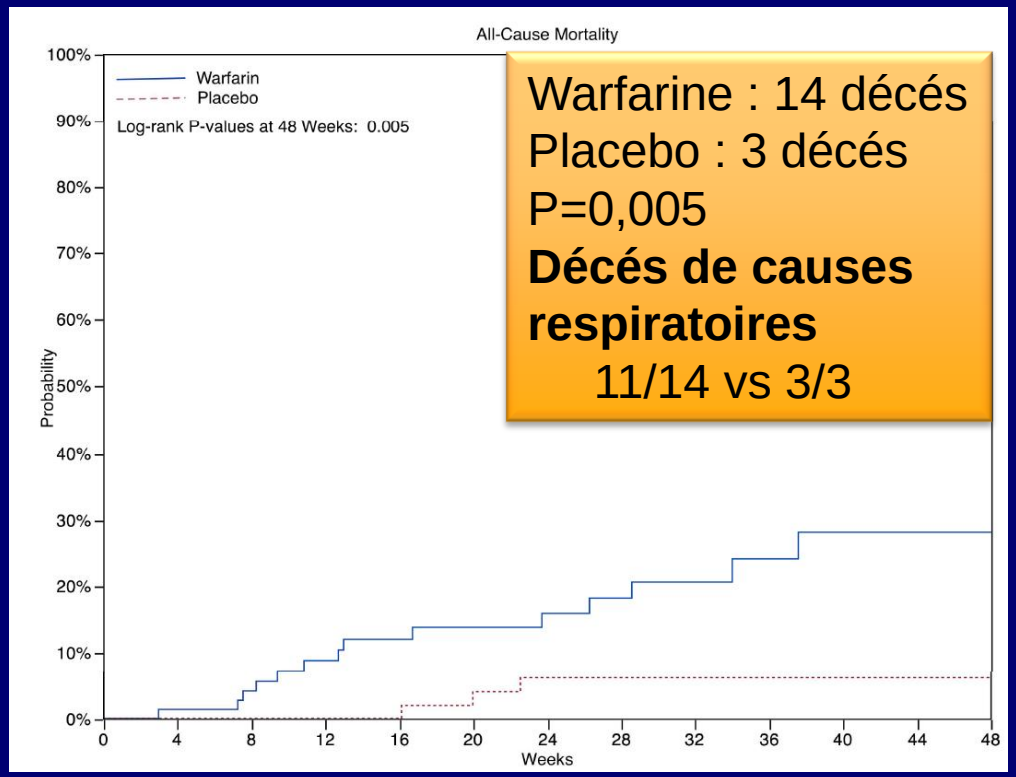
(Noth, AJRCCM 2012)

Mortalité toutes causes

FPI Progressive :

- ↑ Dyspnée
- Déclin CVF ou DLCO
- ↓ SaO2 5%
- Radio

Âge : 67 ans
Femmes 27%
CVF : 57%
DLCO : 34%
Prednisone : 28%



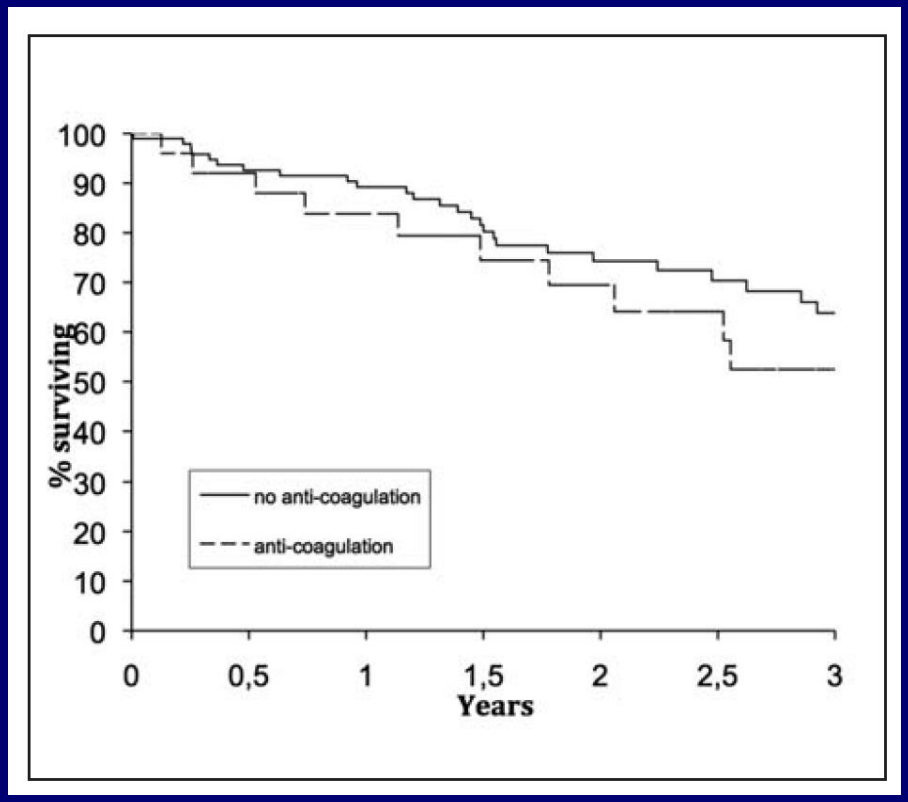
Warfarine : 14 décés
Placebo : 3 décés
P=0,005
Décés de causes respiratoires
11/14 vs 3/3

Accélération de la maladie ?

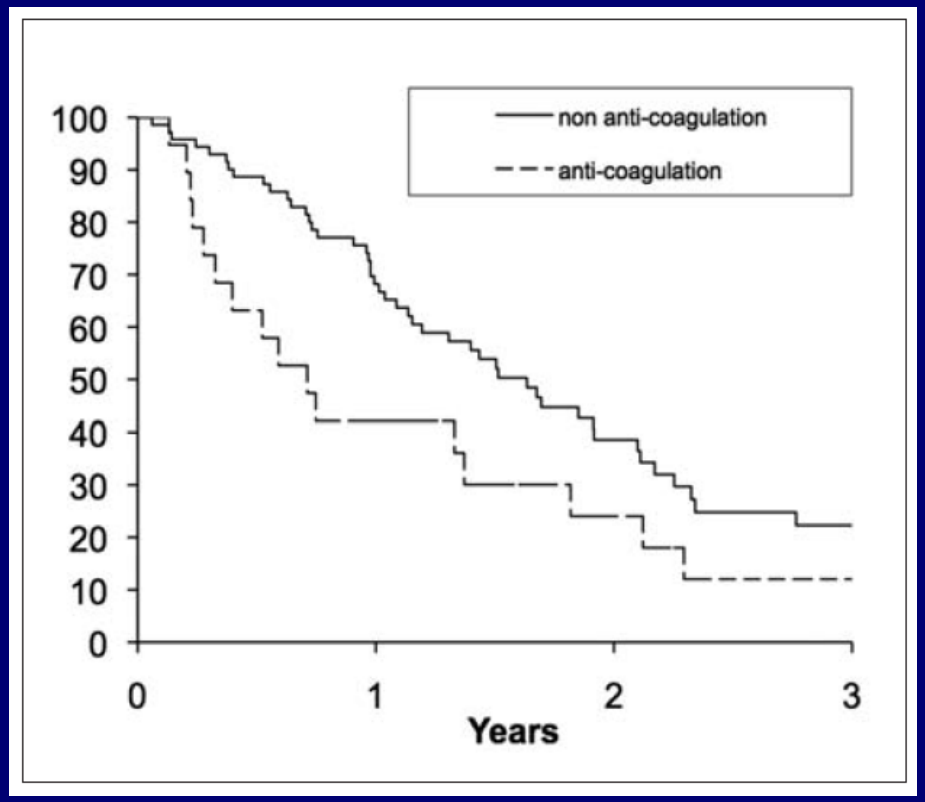
(Noth, AJRCCM 2012)

Confirmé dans une étude italienne retrospective

- Survie plus courte



- Délai de progression plus court



- Pas de différence dans le taux d'exacerbation

Tomassetti. Sarcoidosis 2013;30:121-7

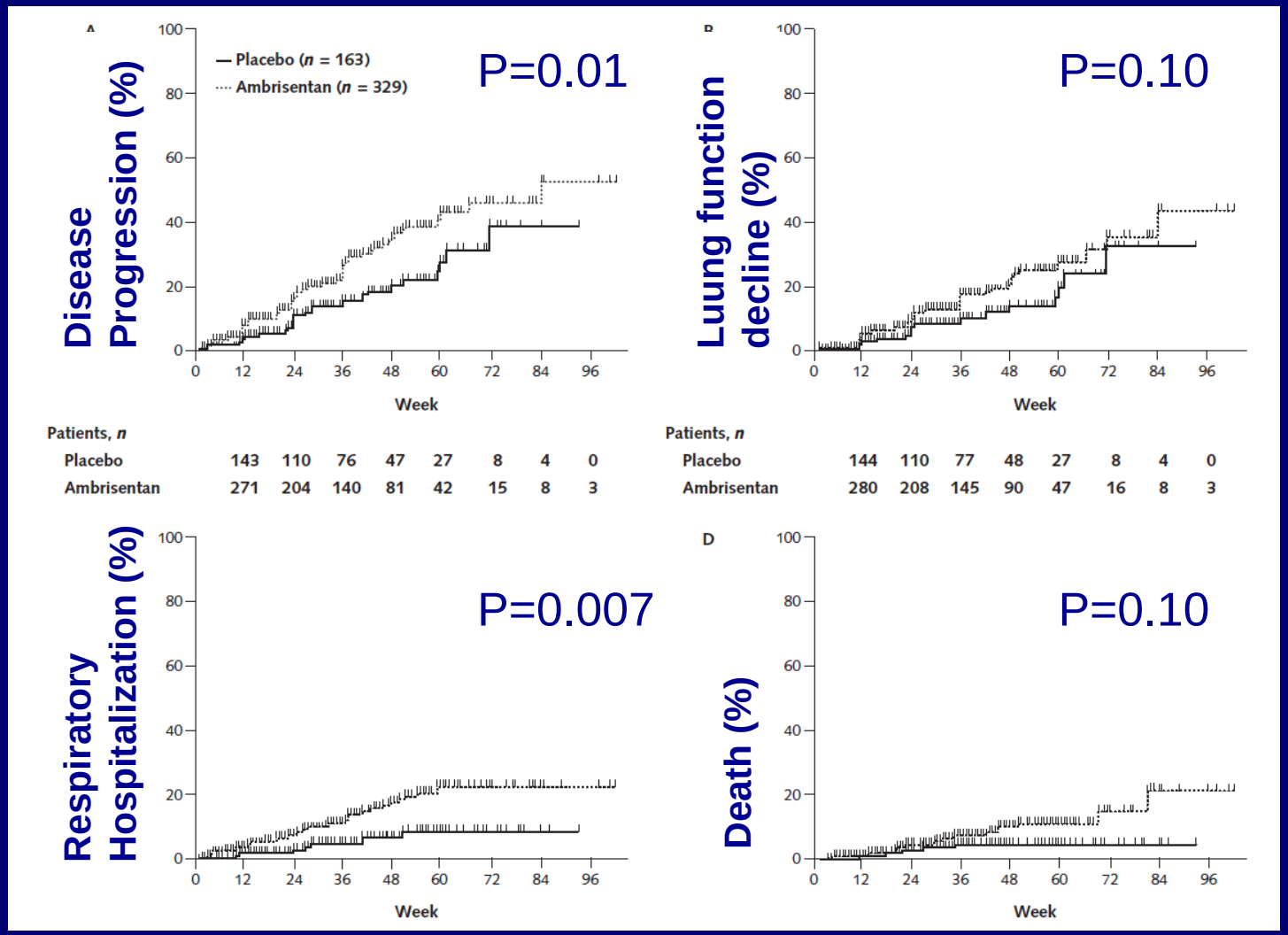
Les AVK ne sont pas une option thérapeutique dans la FPI

- Les AVK peuvent être utilisés chez les patients ayant une indication reconnue
- Place des NACO ?

Autres échecs…

- etanercept
  Raghu, AJRCCM 2008;178:948-55
- interferon-gamma
  King, Lancet 2009;374:222-228
- imatinib
  Daniels, AJRCCM 2010;181:604-10
- bosentan *(BUILD)*
  King AJRCCM 2011;184:92-99
- macitentan *(MUSIC)*
  Raghu, ERJ 2013
- ambrisentan *(ARTEMIS)*
  Raghu, Ann Intern Med. 2013;158:641-9
- warfarin *(ACE-IPF)*
  Noth, AJRCCM 2012;186:88-95
- cotrimoxazole
  Shulgina, Thorax 2013; 68:155-62

Ambrisentan accélère la progression de la maladie



ARRET prématuré
75% inclusions
Durée moyenne 34.7 sem

66 ans
CVF : 69%
DLCO : 45%

HTP : 10%
Résultats identiques

Raghu. Ann Intern Med. 2013;158:641-9

Cotrimoxazole

PID Fibrosantes (FPI 95%)
MRC ≥2

Cotrimoxazole: 960 mg x 2/j
Acide folique: 5 mg/j

<u>Clinique</u>
Age: 70 ans
VCF: 70%
DLCO: 37%
Biopsie: 16%

<u>Tts</u>
Pred: 60%
I°S: 33%
NAC: 25%

Shulgina. Thorax 2013; 68:155-62

Cotrimoxazole

Intention de traiter

Pas d'effet

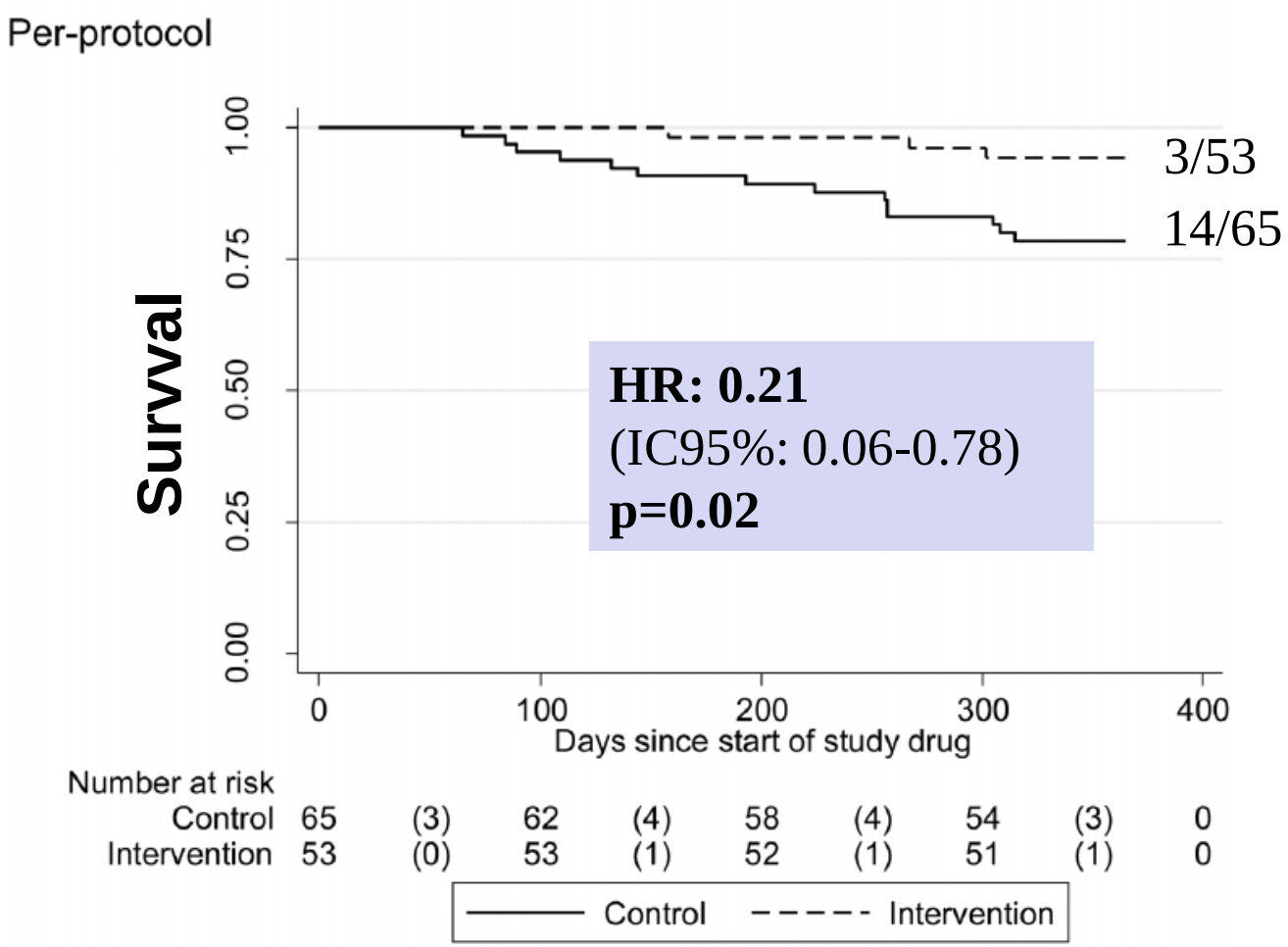
- CVF
- TM6
- Dyspnée (MRC)
- Mortalité

Amélioration du SGRQ

-6.88 (-12.06; -1.70)
p=0.009

Per-protocol

Amélioration de la survie

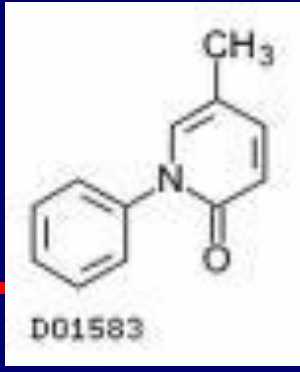


Shulgina. Thorax 2013; 68:155-62

- **Dans une classe thérapeutique donnée, toutes les molécules ne sont pas équivalentes**
- **Valider les traitements dans des essais thérapeutiques**
- **Nouveaux concepts**

Les succès

Pirfenidone (Esbriet°)

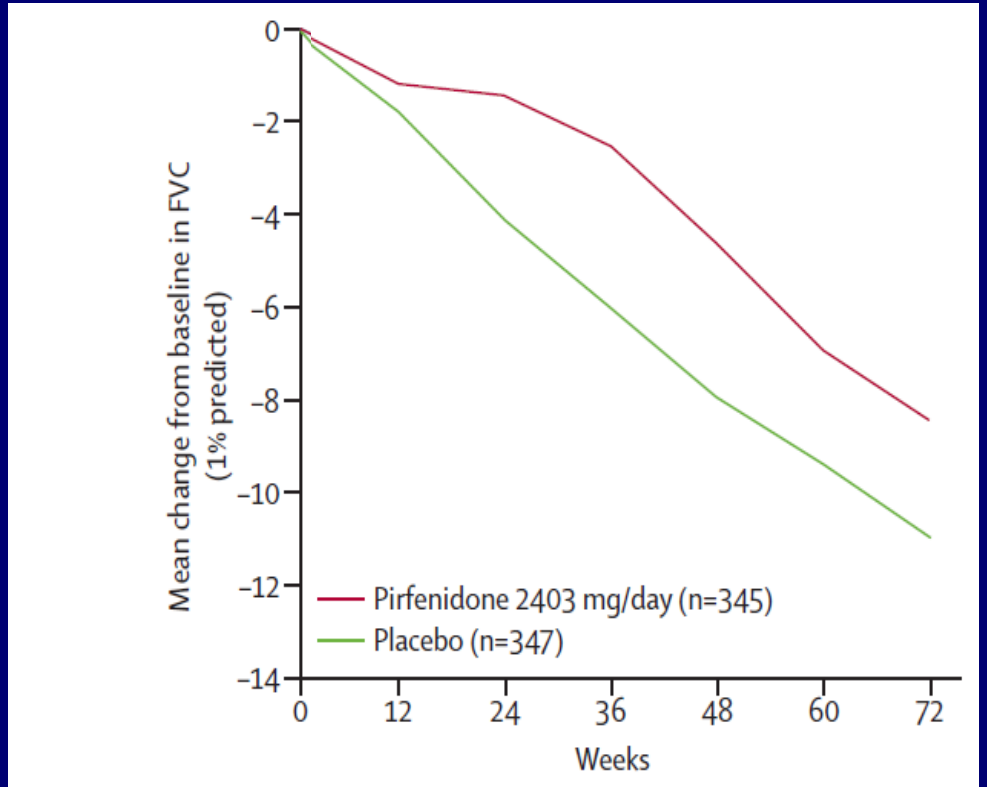


- Quatre essais randomisés contrôlés (>1100 patients)

	Pirfenidone dosage	N	Variations de CV /placebo	Ref
Azuma	1800 mg/j Placebo	72 35	ΔVC 100 ml (9mo)	AJRCCM 2005
Taniguchi	1800 mg/j 1200 mg/j Placebo	108 55 104	ΔCVF 70 ml (12 mo)	ERJ 2010
PIPF 004	2403 mg/j 1197 mg/j Placebo	174 174 87	ΔCVF =4% pred. (12% vs 8%) 72 sem	Noble, Lancet 2011
PIPF 006	2403 mg/j Placebo	171 173	NS	Noble, Lancet 2011

Déclin de la CVF

Analyse groupée



Absolute difference*	0·5%	2·7%	3·5%	3·3%	2·4%	2·5%
Relative difference*	28·5%	63·6%	57·5%	41·6%	25·1%	22·8%
p value†	0·003	<0·0001	<0·0001	<0·0001	0·0003	0·005

- %CVF>10%
  (31% vs 21%; p=0.003)
- Survie sans Progression
  RR=0.74 P=0.025
- Distance TM6
  Δ=24m P=0.009
- Tendance à une réduction de la mortalité

Noble. Lancet 2011;377:1760

BIOBUSINESS BRIEFS

REGULATORY WATCH

First drug for idiopathic pulmonary fibrosis approved in Japan

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY VOLUME 7 | DECEMBER 2008

2008 → 2009 → 2010 → 2011 → 2012 → 2013

Japon

UE
Mars 2011
'Mild to moderate IPF'

Allemagne
Sept 2011

France
Oct 2012

Italie, GB …

Non acceptée par la FDA *(ASCEND trial : résultats 2014)*'

Tolérance

Arrêt pour effets indésirables
15% vs 9%

Nausées	36% vs 17%
Dyspepsie	19% vs 7%
Vomissts	14% vs 4%
Anorexie	11% vs 4%
Photosensib.	12% vs 2%
Rash	32% vs 12%

(Noble, Lancet 2011;377:1760)

↑Transaminases > 3N
4% vs <1%
Réversible,

Surveillance Transaminases /mois pendant 6 mois puis /3 mois

Esbriet® : 1cp x3/j 7 jours
***puis* 2cps x3/j 7 jours**
puis* 3cps x3/j *soit 9 cps à 267 mg

Pendant les repas
Contrindiqué en cas de tabagisme actif

4.4 Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics aux posologies de l'AMM et chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique avec un diagnostic clinique et radiologique confirmé de FPI et avec les critères diagnostiques fonctionnels respiratoires suivants : CVF ≥ 50% et DLCo ≥ 35%.

Chaque diagnostic et prise en charge de fibrose pulmonaire idiopathique doit faire l'objet d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1238454/esbriet

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mars 2012

Attention : 24 000€/an Mutuelle 100%

4.4.2. Taux de remboursement : 15%

4.4.3. La Commission recommande pour cette spécialité le statut de médicament d'exception

Prescription hospitalière

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1238454/esbriet
Accés le 10 janvier 2013

Attention (1)

- Métabolisme par le CYP1A2
- Les inducteurs de CYP1A2 inactivent la molécule
  - Tabagisme actif : contrindication
  - Rifampicine
  - Omeprazole déconseillé (lansoprazole possible)
- Les inhibiteurs de CYP1A2 augmentent la toxicité de la molécule
  - Fluvoxamine (contrindiquée)
  - Prudence avec les faibles inhibiteurs
  - ciprofloxacin, amiodarone, propafenone,
- Ne pas utiliser en cas d'insuffisance rènale sévère (Cl creat<30ml/mn) ou Insuffisance hépatique sévère

Attention (2)

- Tolérance digestive : Prise pendant les repas et IPP
  - Diminution de dose possible
- Protection solaire
  - écran total UVA UVB, chapeau, manches longues
  - Eviter association avec autres photosensibiisants
- Si arrêt < 14 jours, reprise à la dose antérieure
- Si arrêt ≥ 14 jours: reprendre les paliers de dose
  - 1cp x 3 7 jours
  - 2 cps x 3 7 jours
  - Puis 3cps x 3

Molécules en développement

Nintedanib (BIBF1120)

Inhibiteur de tyrosine kinases

(VEGF, FGF, PDGF…)

	Placebo N=85	nintedanib-300mg N=85	P value	
ΔCVF à 12 mois	- 190 ml	- 60 ml	0,013	**-68%**
Exacerbations	15,7 %	2,4 %	0,02	
SGRQ	+5,46	-0,66	0,0007	

(Richeldi, NEJM 2011;365:1079)

Effets indésirables digestifs (nécessitant l'arrêt du Tt)

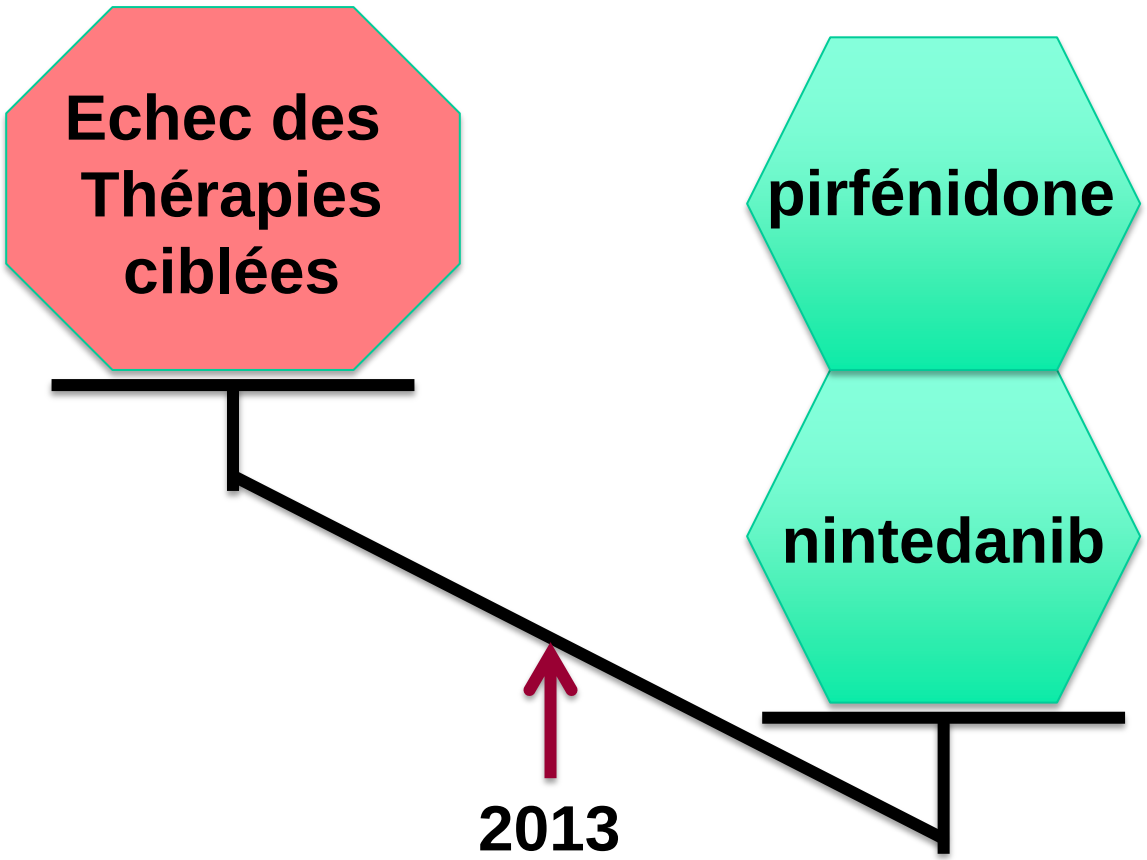
Diarrhée	11,8% vs 0%
Nausée	4,7% vs 0%
Vomissts	2,4% vs 1,2%

2 essais de Phase 3

INPULSIS

Arrêt inclusions Septembre 2012

Résultats fin 2013



Traitements multi-cibles dans la FPI ?

Cibles en cours d'évaluation (liste non exhaustive):

Anti-TGFβ	Fresolimumab *(Sanofi-Genzyme, Phase1)*
Anti CTGF	FG-3019 *(Fibrogen, Phase2)*
Anti-CCL2	CNTO 888 *(Phase 2)*
Anti-IL-13	QAX-576 *(Novartis, Phase 2)*
	Lebrikizumab (Roche, Phase 2-3)
	Tralokinumab *(AZ-MedImmune, Phase 2)*
Anti-IL-4, IL-13	SAR156597 *(Sanofi, Phase 2)*
JNKi	CC-930 *(Celgene, Phase 2)*
Anti-αvβ6	STX-100 (*Stromedix, Phase 2)*
Anti LOXL2	simtuzumab (*Gilead*, *Phase 2)*
SAP	PRM-151 *(Promedior, Phase 2)*
CO inhalé	*Phase 2*
MMPs	minocycline
Anti-LTs	zileuton
Interferon alpha	Phase 1 complétée (Thorax 2011)
Aérosol IFNγ	*Phase 2*
Collagen V	IW001 (Immuneworks, Phase 1)
Octreotide	FIBROSAND *(Phase 2)* ERJ 2012
PI3Kinase	GSK2126458 (GSK, Phase 1)
Sirolimus	
Sérotonine, LPA1, losartan, …	

Traiter la toux

- Un symptôme fréquent et invalidant
  - Influence la qualité de vie
  - Associé au pronostic
    - Myerson, Respirology 2011
- Amélioré par les fortes doses de corticoïdes
    - Hope-Gill, AJRCCM 2003;168:995-1002
- Efficacité des opiacés
    - Allen, Palliative Care 2005;19:128-130
- Thalidomide 100 mg le soir
    - Horton, Ann Intern Med 2012
- Gabapentine (Neurontin®) ?
    - Ryan, Lancet 2012

Traiter le RGO ?

Analyse rétrospective de deux cohortes

Survie associée avec :

- CVF ↑
- DLCO ↑
- Tt Anti-RGO

Lee. AJRCCM 2011

Groupes placebo de 3 essais randomisés

Réduction du déclin de la CVF si IPP ou antiH2

- Difference: 70 mL, 30 sem
  95% CI: 0-140 mL, P=0.05

Raghu. Lancet Respir Med 2013

Traiter le RGO ?

1. La plupart des médecins traitent le RGO symptomatique par IPP
2. Certains recommandent des IPP chez tous leurs patients atteints de FPI
3. Certains recommandent un traitement chirurgical du RGO s'il est prouvé

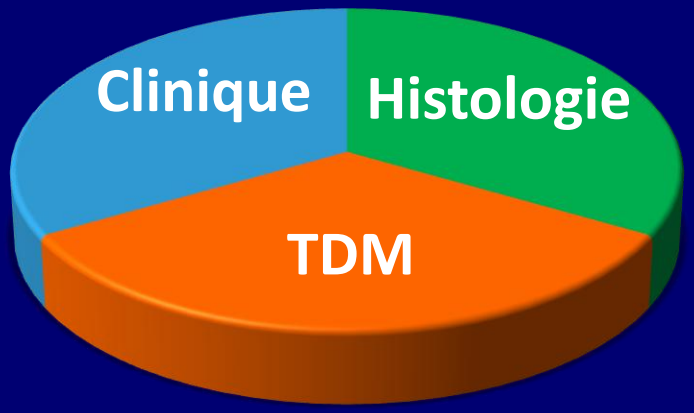
Un essai thérapeutique est nécessaire

Traiter l'HTAP ?

- **Des signes d'efficacité**
  - **Sildenafil améliore la qualité de vie et le score de dyspnée si dysfonction du VD**
    IPFNet. NEJM 2010;363:620-8; Han. Chest 2013
  - **Riociguat en évaluation**
    Hoeper. ERJ 2013;41:853-60
- **Aggravation avec certains médicaments**
  - **Ambrisentan contrindiqué**
    Raghu. Ann Intern Med 2013
- **Tt à discuter avec équipes spécialisées si PAPm > 35 mmHg au Cathétérisme Droit**

Intégrer l'incertitude diagnostique dans les décisions thérapeutiques

Discussion multidisciplinaire



- FPI
- FPI Possible
- FPI Probable
- Inclassable

Placer le traitement pharmacologique dans une prise en charge globale

- Transplantation
- Réhabilitation
- Oxygène
- Toux
- Dyspnée
- Comorbidités
- Aide Psychologique
- Soins de confort