

Le nintedanib (OFEV®) :

Nouveau traitement remboursé dans la fibrose pulmonaire idiopathique

J. Guiot (1), J-L Corhay (2), R. Louis (3)

(1) Chef de clinique adjoint, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman B35, Liège

(2) Professeur, Chef de clinique, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman B35, Liège

(3) Professeur, Chef de service, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman B35, Liège



Résumé

Le nintedanib (OFEV®) est un inhibiteur de tyrosine kinase récemment reconnu comme efficace dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). L'étude INPULSIS est l'étude de phase III qui a mené à la validation de cette thérapeutique. Cette étude était internationale, multicentrique, réalisée sur une durée de 52 semaines randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo et spécifiquement conçue pour étudier l'efficacité et la sécurité d'emploi du nintedanib 150mg deux fois par jour sur le déclin annuel de la capacité vitale forcée (CVF) chez les patients souffrant de fibrose pulmonaire idiopathique. 1066 patients ont été randomisés (ratio 3:2). Le nintedanib s'est avéré efficace pour réduire le déclin de la CVF d'environ 50% et réduire le temps d'apparition de la première exacerbation. L'effet secondaire principal était l'apparition de diarrhées impliquant l'arrêt du traitement dans moins de 5% des cas.

Mots clés : Fibrose pulmonaire idiopathique, nintedanib, fibrose, pathologie interstitielle pulmonaire

Summary

Nintedanib (OFEV®) is a tyrosine kinase inhibitor recently recognised to be efficient in idiopathic pulmonary fibrosis. The INPULSIS study is the phase III study which validated the treatment in a large population. This international, multicentre double-blind placebo-controlled study was specifically designed to investigate the efficacy and safety of nintedanib 150mg twice daily in patients suffering from idiopathic pulmonary fibrosis on the annual decline of forced vital capacity (FVC) over a 52 week period. The study included 1066 patients with 3:2 nintedanib/placebo ratio. Nintedanib proved to be effective in reducing the decline in FVC by approximately 50% and delaying the occurrence of the first exacerbation. The main side effect was the appearance of diarrhea involving discontinuation of treatment in less than 5 % of cases.

Keys words : Idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib, fibrosis, interstitial lung disease.

Introduction

La fibrose pulmonaire idiopathique ou FPI (IPF en anglais) est une maladie rare dont l'incidence est estimée à 2-29 cas/100.000 habitants (1-3). Elle se présente sous la forme d'une atteinte pulmonaire de type fibrosante, progressive et évoluant sur un intervalle de temps variable pouvant aller de plusieurs mois à plusieurs années. Classiquement, le patient évolue vers une insuffisance respiratoire terminale dans les 5 à 10 ans après le diagnostic (4). Les signes cliniques dominants sont une dyspnée croissante associée à un déclin fonctionnel respiratoire mesuré par la capacité vitale forcée (CVF), elle-même prédictive de la survie (2). Hormis la transplantation pulmonaire qui est le traitement ultime, de nouvelles thérapeutiques pharmacologiques sont récemment apparues qui permettent une régression de la vitesse d'évolution de la pathologie fibrosante, qui une fois installée est toujours malheureusement irréversible.

Effet du nintedanib dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

a) Mécanisme d'action cellulaire

Le premier traitement recommandé dans l'approche thérapeutique de la fibrose pulmonaire idiopathique a été la pirfenidone (Esbriet®) (5, 6), un traitement anti-fibrotique aux effets pléiotropiques (7) qui s'est avéré efficace pour réduire le déclin de la capacité vitale forcée

(CVF) ainsi que l'incidence des exacerbations aiguës attribuées à la FPI des patients souffrant de FPI légère à modérée (6).

Le deuxième, apparu tout récemment, est le nintedanib (BIBF 1120 - OFEV®), un inhibiteur de tyrosines kinases intracellulaires agissant sur de multiples cibles.

Les tyrosines kinases sont des protéines connues pour activer des voies de signalisation intracellulaires secondairement à leur stimulation par différents facteurs de croissance cellulaire comme le *fibroblast growth factor (FGF)*, le *platelet-derived growth factor (PDGF)* ou le *vascular endothelial growth factor (VEGF)*. Tous ces facteurs de croissance ont été impliqués dans la pathogénie de la FPI (8). Ces trois voies de signalisation sont inhibées par le nintedanib (9).

b) Effets cliniques

Une étude préliminaire de phase 2 sur le nintedanib (étude TOMORROW), randomisée, contrôlée contre placebo, avait déjà démontré des effets bénéfiques à 12 mois sur le déclin de la fonction respiratoire, la qualité de vie et la réduction d'exacerbation des FPI (10). L'étude INPULSIS (phase 3) s'est focalisée sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation du nintedanib afin de confirmer au long cours les effets sur la réduction du déclin de la CVF (objectif primaire), sur la qualité de vie (évaluée par le questionnaire respiratoire de Saint-Georges) et le risque d'exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire (8). Cette étude évaluant 1066 patients est une étude multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo réalisée dans 205 centres de 24 pays différents (Amérique, Europe, Asie, Australie). Cette étude a investigué les patients sur une durée totale de 52 semaines (8) et a conduit à de nouvelles recommandations récemment publiées sur la prise en charge de la FPI (5).

L'étude INPULSIS comportait en fait deux sous études à savoir INPULSIS-1 et INPULSIS-2 dont les critères de sélection des patients sont repris dans le Tableau 1.

Une réponse thérapeutique positive était définie par un déclin absolu (ml) et relatif de la CVF (% pred) respectivement inférieure à 5% et inférieure à 10% des valeurs de départ à 52 semaines. Dans les 2 sous études, il y avait une réduction du déclin annuel de la CVF chez les patients traités par nintedanib confirmant ainsi les résultats des études préliminaires. L'analyse poolée démontre une réduction du déclin annuel de la CVF par rapport au groupe placebo (réduction de la CVF : -109.9 ml [95% CI, 75.9 to -144.0]) (figure I et II).

Contrairement à la sous étude INPULSIS-1, dans INPULSIS-2 il existait une augmentation significative dans le délai d'apparition de la première exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire idiopathique après instauration du traitement par nintedanib en comparaison au groupe placebo (hazard ratio, 0.38; 95% CI, 0.19 to 0.77; P = 0.005) avec une réduction du nombre total de patients ayant présenté au moins une exacerbation (3.6% vs. 9.6%) (Figure III).

Dans INPULSIS-2, on notait une réduction significative de la détérioration de la qualité de vie au terme des 52 semaines de l'étude dans le groupe nintedanib (2.80 points vs. 5.48 points; différence, -2.69; 95% CI, -4.95 to -0.43; P = 0.02), ce qui n'était par contre pas retrouvé dans l'étude de cohortes poolées.

Enfin l'analyse poolée, ne démontre pas de différence significative de mortalité que ce soit d'origine respiratoire ou autre (5,5% dans le groupe nintedanib et 7.8% dans le groupe placebo) au terme de l'étude (p= 0.14) et jusqu'à 28 semaines après la fin de l'étude.

Pour ce qui concerne les effets secondaires graves, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes (31.1% du groupe nintedanib versus 27% dans le groupe placebo dans INPULSIS-1 et 29.8% versus 32.9% dans INPULSIS-2). L'effet secondaire le plus fréquent lié au nintedanib était l'apparition de diarrhée d'intensité majoritairement légère à modérée impliquant dans 4.3% (INPULSIS-1) et 4.5% (INPULSIS-2) des cas un arrêt de la thérapeutique. Un autre effet secondaire significatif dans le groupe nintedanib est une majoration des enzymes hépatiques (alanine et aspartate aminotransférase) de trois fois ou plus des valeurs normales (4.9% versus 0.5% dans INPULSIS-1, 5.2% versus 5.2% versus 0.9% dans INPULSIS-2). Il est également à signaler la présence dans de rares cas d'infarctus du myocarde par rapport au groupe placebo (1.6% versus 0.5% dans INPULSIS-1 et 1.5% versus 0.5% dans INPULSIS-2).

Discussion

Depuis peu, nous disposons d'agents pharmacologiques capables de ralentir l'évolution défavorables de la fibrose pulmonaire idiopathique.

L'étude INPULSIS démontre que le traitement par nintedanib permet une réduction significative du déclin annuel de la CVF avec des résultats similaires à ceux observés avec la pirféridone (pirfenidone – Esbriet®). L'apparition d'exacerbation aigue de fibrose pulmonaire est associée à une morbi-mortalité élevée, mais reste relativement rare dans le décours de l'évolution de la maladie (11, 12). L'analyse poolée des études réalisées avec le nintedanib montre que les patients traités ont un bénéfice sur le délai d'apparition d'une première exacerbations aigue de leur fibrose par rapport aux cas contrôles (HR 0.32; 95% CI, 0.16-0.65 ; p=0.001). Il n'existe malgré tout pas d'effet sur la mortalité mais on peut imaginer qu'un effet pourrait se révéler sur une période d'observation plus longue dans la mesure où le nintedanib réduit le déclin et de la fonction respiratoire et réduirait potentiellement la fréquence des exacerbations.

La plupart des effets secondaires liés aux traitements restent les symptômes gastro-intestinaux dominés par des diarrhées impliquant un arrêt de la thérapeutique dans moins de 5% des cas. Il est néanmoins à souligner la présence de plusieurs cas d'infarctus du myocarde dans le groupe de patients traités par rapport au groupe placebo justifiant une attention particulière chez les patients à risque.

L'approche thérapeutique combinée n'est pas encore validée à l'heure actuelle et fait l'objet d'études multicentriques prospectives.

Ces traitements sont malheureusement très coûteux et ne sont pris en charge par la sécurité sociale que dans des conditions très strictes reprises dans le tableau III.

Le traitement de choix reste évidemment la transplantation pulmonaire, seul moyen à long terme permettant le contrôle définitif de la maladie et de retrouver une capacité fonctionnelle respiratoire proche de la normale. Malheureusement, le délai moyen d'attente sur liste de greffe en Belgique reste de un an et nous savons que ces patients peuvent présenter un épisode d'exacerbation aigue pouvant parfois être fatal.

Références

1. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllarniemi M. Idiopathic pulmonary fibrosis--a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC pulmonary medicine*. 2013;13:53.
2. Ganesh Raghu HRC, 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. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(6):788-824.
3. Guiot J, Corhay JL, Louis R. [Idiopathic pulmonary fibrosis]. *Revue medicale de Liege*. 2014;69(11):605-10.
4. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):277-84.
5. Wilson KC, Raghu G. The 2015 guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis: an important chapter in the evolution of the management of patients with IPF. *The European respiratory journal*. 2015;46(4):883-6.
6. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(22):2083-92.
7. Yang Y, Ye Y, Lin X, Wu K, Yu M. Inhibition of pirfenidone on TGF-beta2 induced proliferation, migration and epithelial-mesenchymal transition of human lens epithelial cells line SRA01/04. *PloS one*. 2013;8(2):e56837.
8. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(22):2071-82.
9. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer research*. 2008;68(12):4774-82.
10. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(12):1079-87.
11. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, Jr., et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):636-43.
12. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *The European respiratory journal*. 2011;37(2):356-63.

Tableau I : Critères d'inclusion dans l'étude INPULSIS®

- Patient âgé de 40ans ou plus
- Diagnostic de FPI réalisé dans les 5 années précédentes
- CVF \geq 50% des valeurs prédites
- Capacité de diffusion du CO mesurée entre 30 et 79% des valeurs prédites
- Réalisation d'un scanner thoracique dans les 12 derniers mois.
- Toutes les images scannographiques et les biopsies (si disponibles) revues par un comité central de révision des cas composé d'un radiologue et d'un anatomopathologiste.
- Un traitement par corticoïdes allant jusqu'à 15mg par jour de prednisolone était accepté (si stable depuis au moins 8 semaines). Tout autre traitement spécifique dirigé contre la FPI représentait un facteur d'exclusion.

Tableau II : Etude INPULSIS® poolée : effets secondaires les plus fréquents*

N (%)	Nintedanib 150 mg bid (n=638)	Placebo (n=423)
Diarrhée	398 (62.4)	78 (18.4)
Nausée	156 (24.5)	28 (6.6)
Rhino-pharyngite	87 (13.6)	68 (16.1)
Toux	85 (13.3)	57 (13.5)
Progression de la FPI†	64 (10.0)	61 (14.4)
Bronchite	67 (10.5)	45 (10.6)
Dyspnée	49 (7.7)	48 (11.3)

Basé sur les effets secondaires apparaissant après la première dose de traitement jusqu'à 28 jours après la dernière dose.

*Effets secondaires rapportés dans >10% sur les données regroupant les deux groupes.

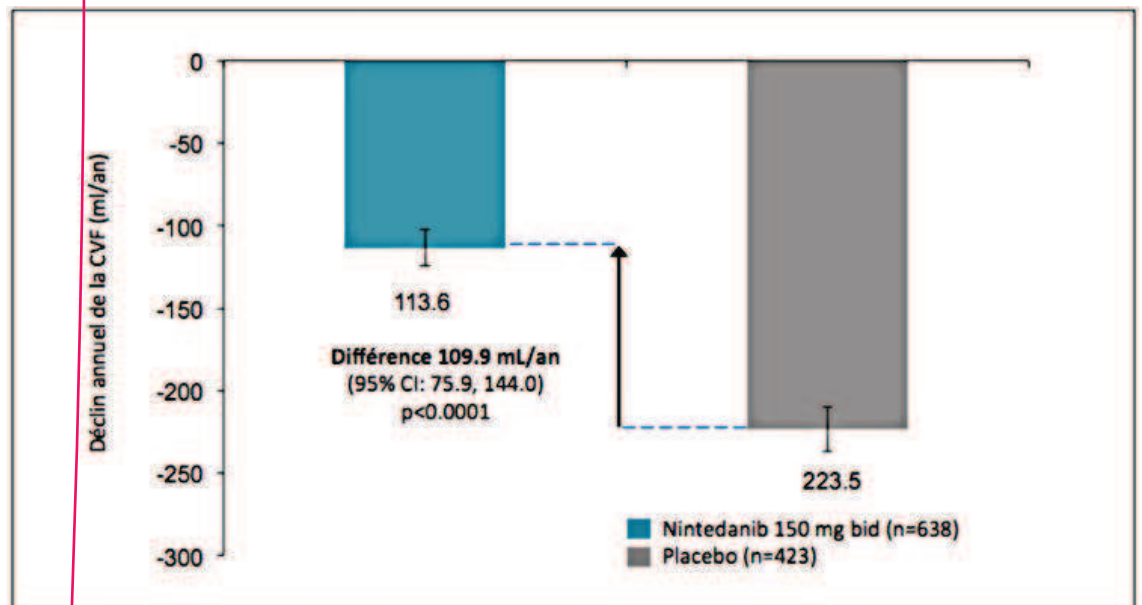
†Correspondant au terme 'IPF' MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) incluant la progression de la maladie et les exacerbations aiguës.

Adapté de Richeldi L, et al. N Engl J Med 2014;370:2071-82.

Tableau III : Conditions de remboursement du nintedanib (OFEV®) en Belgique

- Le patient doit présenter une fibrose pulmonaire idiopathique telle que définie dans les Guidelines de l'ATS/ERS/JRS/ALAT (Raghu et al 2015) après confirmation diagnostique par une équipe multidisciplinaire de pathologies interstitielles pulmonaires.
- Fournir un résultat négatif du test de détection de nicotine réalisé au cours des 4 dernières semaines.
- La CVF doit être $\geq 50\%$ des valeurs prédites.
- La DLCo doit être $\geq 30\%$ des valeurs prédites.
- Présenter une contre-indication documentée à la transplantation pulmonaire ou être inscrit sur liste de transplantation en cas d'éligibilité.

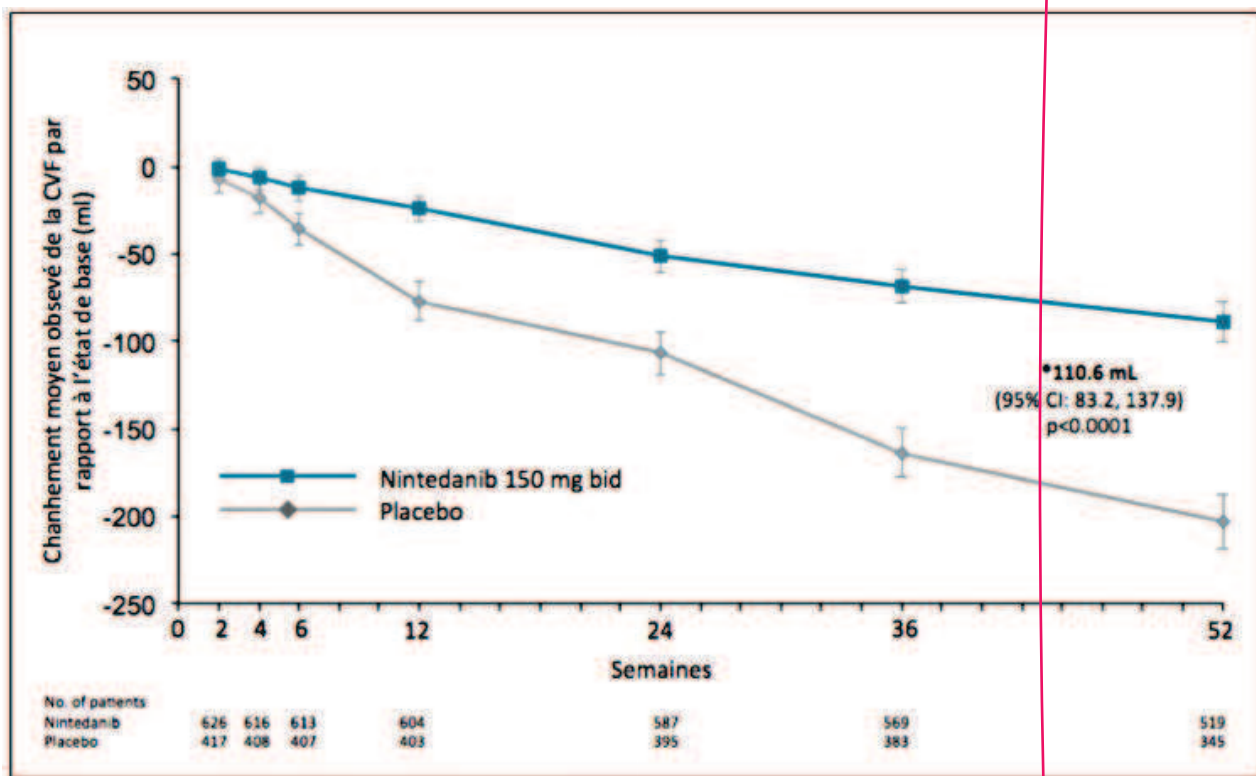
Figure I : Déclin annuel de la CVF dans l'étude INPULSIS® (résultats poolés)



Adapté de Richeldi L, et al. N Engl J Med 2014;370:2071-82.

Figure I : Déclin annuel de la capacité vitale force (CVF en %pred) chez les patients traités par nintedanib versus placebo démontrant une réduction significative du déclin de la fonction respiratoire sous traitement.

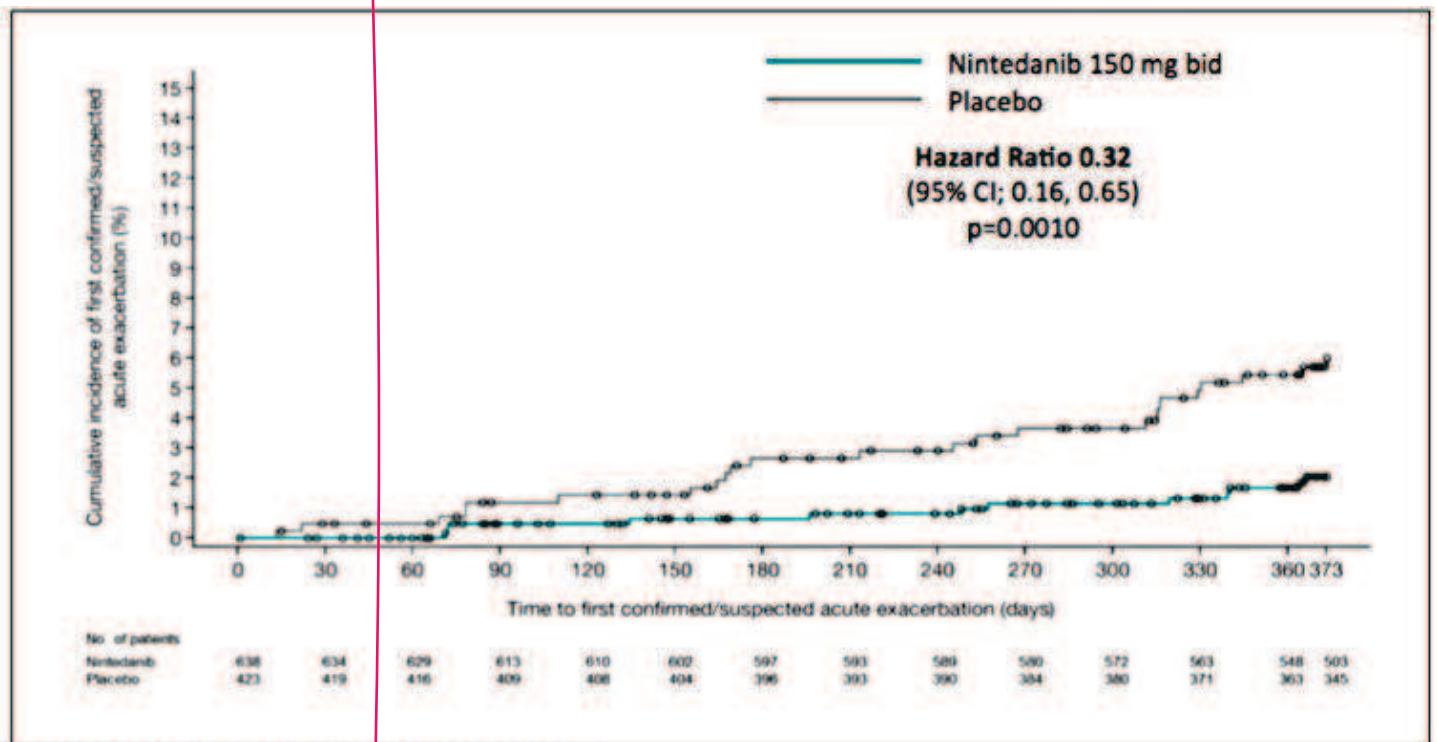
Figure II : Déclin de la CVF dans l'étude INPULSIS® (résultats poolés)



*Différence moyenne ajustée versus placebo à la 52eme semaine.
Adapté de Richeldi L, et al. N Engl J Med 2014;370:2071-82.

Figure II : Déclin moyen de la capacité vitale forcée (CVF en ml) en fonction du temps chez les patients traités par nintedanib versus placebo.

Figure III : Délai d'apparition d'une exacerbation aigue dans l'étude INPULSIS® (résultats poolés)



Adapté de Richeldi L, et al. N Engl J Med 2014;370:2071-82.

Figure III : Délai d'apparition d'une exacerbation aigue de la fibrose pulmonaire des patients traités par nintedanib versus placebo.

Adresse pour les demandes de tirés à part :

Dr Guiot Julien

Service de Pneumologie

CHU Sart-Tilman

B-35 4000 Liège

J.Guiot@chu.ulg.ac.be