

Nintedanib para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

Silvia Aguado Ibáñez, Elena Canal Casado. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Sureste, Arganda

PALABRAS CLAVE: Nintedanib, intersticial, esclerosis

KEYWORDS: *Nintedanib, interstitial, sclerosis*

Especialidades: Neumología, Reumatología, Medicina General

Enlace revista original: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903076>

ABSTRACT

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune rara y heterogénea caracterizada por presentar fibrosis en múltiples órganos¹. La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es una manifestación común de SSc y una de las principales causas de muerte relacionada con SSc. Teniendo en cuenta que nintedanib es un tratamiento aprobado para la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y que no existía hasta el momento ningún antifibrótico aprobado para el tratamiento de SSc-EPID, este estudio demuestra el efecto positivo en términos funcionales de este antifibrótico en la EPID asociada a SSc.

Systemic sclerosis (SSc) is a rare and heterogeneous autoimmune disease characterized by fibrosis in multiple organs. Diffuse interstitial lung disease (ILD) is a common manifestation of SSc and one of the main causes of death related to SSc.

Considering that nintedanib is an approved treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and that there was no medication approved for the treatment of SSc-ILD, this study demonstrates the positive effect in functional terms in the SSc-ILD.

ARTÍCULO

El ensayo clínico SENSICIS fue un estudio de fase III controlado y aleatorizado en una proporción 1:1 a recibir nintedanib o placebo, estratificados en función de la presencia de anticuerpos antitopoisomerasa (ATA), que se han asociado con la afectación de órganos internos en pacientes con SSc y con la progresión de SSc-ILD².

El objetivo principal del estudio fue la tasa anual de deterioro de la capacidad vital forzada (FVC) en ml/año evaluada durante 52 semanas.

Las características basales eran semejantes entre los grupos de tratamiento. Alrededor de las tres cuartas partes de los pacientes eran mujeres y la edad media era de 54 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba SSc cutánea difusa y la otra mitad SSc cutánea limitada. Aproximadamente el 60 % de los pacientes presentaba ATA positivo. Casi la

mitad de los pacientes estaban en tratamiento con micofenolato al inicio del estudio y no se retiró durante el mismo. La extensión media de la fibrosis en la TCAR al inicio del estudio fue del 36 %. La media de la FVC fue del 72,5 % y la media de la DLco fue del 53,0 %. Al inicio del estudio, la puntuación total media en el cuestionario SGRQ fue de 40,1 y la puntuación media en el cuestionario mRSS fue de 11,1.

Un total de 576 pacientes fueron tratados (288 con nintedanib y 288 con placebo), de los cuales 264 pacientes (91,7%) en el grupo de nintedanib y 275 (95,5%) en el grupo de placebo completaron visitas de estudio hasta la semana 52. De los tratados, 232 pacientes (80.6%) en el grupo de nintedanib y 257 (89.2%) en el grupo de placebo completaron 52 semanas de tratamiento.

La tasa anual de disminución de la FVC durante 52 semanas fue significativamente más baja en el grupo con nintedanib que en el grupo con placebo (-52,4 frente a -93,3 ml/año). La reducción relativa en la tasa anual de deterioro de la FVC entre nintedanib y placebo fue del 44 %.

En cuanto a los objetivos secundarios, no se observaron diferencias significativas en las puntuaciones totales en los cuestionarios mRSS ni el cuestionario de St George's entre ambos grupos. La disminución más baja en el grupo con nintedanib no se acompaña de una mejoría percibida en la calidad de vida.

Por tanto, con estos resultados se concluye que el uso de nintedanib en pacientes con SSc-EPID ralentizó de manera más significativa la progresión de EPID en pacientes con SSc.

COMENTARIO

La evolución natural de la FPI se ha descrito como un deterioro progresivo de la función pulmonar hasta la muerte por insuficiencia respiratoria o a consecuencia de las complicaciones. Después de dos décadas de estudios clínicos, la mayoría de ellos negativos, la pirfenidona, una sustancia con propiedades antifibróticas, antiinflamatorias y antioxidantes amplias, y el nintedanib, una pequeña molécula inhibidora de la tirosina cinasa, de administración oral, con selectividad por los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), han desplegado una eficacia equivalente a la hora de frenar el deterioro funcional y la progresión de la enfermedad³

Con respecto a nintedanib, la dosis de seguridad y eficacia de este fármaco se demostró en el estudio TOMRROW⁴, estudio fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas de duración. El nintedanib, en dosis de 150 mg dos veces al día, tendió a reducir el descenso de la función pulmonar (tasa anual ajustada de descenso de la FVC fue de 0,06 l/año en el grupo que recibió nintedanib 150mg/12h y de 0,19 l/año en el grupo de placebo; p 0,01).

Posteriormente los ensayos INPULSIS-1 e INPULSIS-2 fueron dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con grupos paralelos, de 52 semanas de duración, que demostraron que nintedanib redujo significativamente la tasa de descenso de la FVC durante 52 semanas. En concreto, la tasa anual ajustada de cambio de la FVC resultó de -114,7 ml en el grupo de nintedanib y de -239,9 ml en el grupo de placebo en el INPULSIS-1 (diferencia

intergrupar: 93,7 ml; $p < 0,001$) y de -113,6 ml y -207,3 ml en el INPULSIS -2 (diferencia intergrupar: 125,3 ml; $p < 0,001$)⁵

Por tanto, nintedanib es un tratamiento aprobado para la FPI. Teniendo en cuenta que la FPI muestra similitudes clínicas y mecánicas con la SSc-EPID y que la EPID es la principal causa de muerte en la SSc era necesario demostrar la utilidad de este antifibrótico en la SSc-EPID. En estudios previos se demostró que nintedanib producía efectos de remodelación antifibrótica, antiinflamatoria y vascular en modelos animales con patología SSc, SSc-EPID y otras EPID fibrosantes.⁶

El estudio SENSIS demostró que la tasa anual ajustada de disminución de la FVC durante 52 semanas fue significativamente más baja en el grupo con nintedanib que en el grupo con placebo (-52,4 frente a -93,3 ml/año). La reducción relativa en la tasa anual de deterioro de la FVC entre nintedanib y placebo fue del 44 % ($p=0,035$). Si bien, se observó que la tasa de disminución de la FVC fue más baja que la observada en los pacientes con EPID en los estudios INPULSIS (5), el efecto relativo de nintedanib frente a placebo en la reducción de la tasa de disminución de la FVC fue similar (44 % frente a 49 %, respectivamente), por tanto se deduce que nintedanib reduce casi a la mitad la tasa anual de deterioro de la FVC tanto en pacientes con SSc-EPID como en la FPI.

El efecto del tratamiento con nintedanib en pacientes con SSc-EPID es clínicamente significativo: la edad típica de inicio de la SSc es la mediana edad, los descensos anuales de FVC se acumulan durante varios años y la disminución de la FVC se asocia con la mortalidad.

Además, la población utilizada en el estudio SENSIS es muy variada (48,4% de los pacientes recibía tratamiento con micofenolato al inicio del estudio, el 51,9% presentaba SSc cutánea difusa y el 48,1% presentaba SSc cutánea limitada). Por tanto, se puede concluir que nintedanib ralentizó la progresión de la EPID en una amplia variedad de pacientes con SSc-EPID. Estos datos sugieren la necesidad de nuevos subestudios para demostrar si en todos los subgrupos tiene la misma función y mismos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1670–8
2. Assassi S, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R166.
3. Wollin, L., Maillet, I., Quesniaux, V., Holweg, A., and Ryffel, B. (2014). Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 349, 209–220.
4. Richeldi L et al. Efficacy of a tyrosine Kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079-1087

5. Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071-2082.
6. Huang J, Maier C, Zhang Y, et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1941–1948.