

MINISIMPOSIO

EFFECTO DE LA REDUCCIÓN DE DOSIS Y/O INTERRUPCIONES SOBRE LA EFICACIA DE NINTEDANIB EN PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI): SUBANÁLISIS DEL ENSAYO INPULSIS®

P. Rivera Ortega*

Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Introducción: La eficacia y seguridad de nintedanib en pacientes con FPI fueron analizadas en los dos ensayos replicados Fase III (INPULSIS®) controlados con placebo. La dosis recomendada de nintedanib fue de 150 mg. dos veces al día (bid), aunque reducciones de dosis a 100 mg bid e interrupciones de tratamiento estuvieron permitidas para el manejo de los acontecimientos adversos. Tras una reducción de dosis, la dosis podía ser re-escalada a 150 mg bid. Analizamos si las reducciones de dosis y/o interrupciones de tratamiento influenciaron en el efecto de nintedanib sobre la reducción en la disminución de la CVF.

Material y métodos: Se evalúa el cambio en la CVF (mL) desde el inicio hasta la semana 52 en subgrupos de pacientes en función de su última dosis (150 o 100 mg bid) y si habían experimentado una reducción de dosis y/o interrupción de tratamiento. Los pacientes que prematuramente discontinuaron la medicación del ensayo pero tenían un valor de CVF a la semana 52 fueron incluidos en el análisis.

Resultados: Un total de 864 pacientes fueron incluidos en el análisis (519 tratados con nintedanib, 345 con placebo). La mayoría de los pacientes (75%) no tuvieron una reducción de dosis o interrupciones de tratamiento. El cambio en la CVF (mL) (media \pm DE) desde el inicio hasta la semana 52 por grupo según dosis se muestran en la Tabla. En pacientes en tratamiento con nintedanib 150 mg bid como última dosis, los cambios medios absolutos de la CVF desde el inicio hasta la semana 52 fueron de -118 mL y de -90 mL en pacientes que tuvieron y que no tuvieron reducción de dosis y/o interrupciones de tratamiento, respectivamente. En pacientes en tratamiento con nintedanib 100 mg bid como última dosis, los cambios medios absolutos de la CVF desde el inicio hasta la semana 52 fueron de -74 mL. Estos cambios son consistentes con la disminución en la CVF observada en todos los pacientes del grupo de tratamiento con nintedanib (-89 mL).

Cambio en la CVF (mL) desde el inicio hasta la semana 52 por subgrupos de dosis en INPULSIS®

	Nintedanib		Placebo	
	N	Media (DE)	N	Media (DE)
Todos los pacientes	519	-89 (264)	345	-203 (293)
Pacientes sin reducción de dosis ni interrupciones	340	-90 (265)	309	-200 (292)
Pacientes con 150 mg bid como última dosis y con \geq 1 reducciones de dosis y/o interrupciones de tratamiento	56	-118 (251)	31	-203 (273)
Pacientes con 100 mg bid como última dosis tras \geq 1 reducciones de dosis y/o interrupciones de tratamiento	123	-74 (269)	5	-391 (422)

Conclusiones: Los datos agrupados de los ensayos INPULSIS® muestran que la disminución en la CVF fue similar en pacientes en tratamiento con nintedanib, independientemente de si ha habido reducciones de dosis y/o interrupciones de tratamiento. Estos resultados sugieren que el régimen de dosificación utilizado en los ensayos INPULSIS® es efectivo en la reducción de la progresión de la enfermedad en FPI.

*En representación de T. M. Maher (London, Reino Unido), Y. Inoue (Osaka, Japón), A.H. Case (Atlanta, GA, EEUU), W. Sakamoto (Tokyo, Japón), S. Stowasser (Ingelheim am Rhein, Alemania), W. A. Wuyts (Leuven, Bélgica).

EFFECTOS DE LA GRAVEDAD DE SÍNTOMAS BASALES SOBRE LA FUNCIÓN PULMONAR Y LA CALIDAD DE VIDA SGRQ EN LOS ESTUDIOS OTEMTO®

L. Comeche Casanova*

Hospital Universitario QuirónSalud, Madrid, España.

Introducción: En los ensayos OTEMTO®, la combinación de tiotropio (T) un LAMA más olodaterol (O) un LABA mostraron mejoras significativas en calidad de vida (SGRQ) y función pulmonar en pacientes con EPOC moderada-grave, tras 12 semanas de tratamiento en comparación con t solo o placebo. Se analiza si el estado de los síntomas al inicio, medido con la escala de disnea mMRC y el índice de disnea basal (BDI), influye en la respuesta de la Función Pulmonar y la Calidad de Vida.

Material y métodos: Pacientes \geq 40 años de edad, con EPOC moderada-grave (GOLD 2-3) en tratamiento durante 12 semanas con T+O 2,5/5 μ g, T+O 5/5 μ g, T 5 μ g o placebo una vez al día con el dispositivo Respimat®. El objetivo principal fueron puntuaciones totales de SGRQ y función pulmonar (FEV1 área bajo la curva entre 0 - 3 horas [AUC0-3] y FEV1 valle). En este estudio se analizan las comparaciones entre T+O 5/5 μ g, T 5 μ g y placebo tras 12 semanas de tratamiento.

Resultados: Se evaluaron 1.621 pacientes: 736 pacientes (45%) presentaron mMRC < 2 y 883 pacientes (54%) ≥ 2 (valores 0-5; valores más bajos, mejores); 418 pacientes (26%) presentaron valores BDI < 6 y 1,201 (74%) ≥ 6 (valores 0-12; valores más altos, mejores). Los pacientes se distribuyeron de manera uniforme entre los distintos grupos de tratamiento en relación con mMRC y BDI, y las características basales también fueron consistentes entre los grupos de tratamiento. Se observó una mejoría en FEV1 AUC0-3 y en FEV1 valle con T+O en comparación con T y placebo en pacientes con puntuaciones de mMRC < 2 (0,107 y 0,303 L; 0,046 y 0,164 L, respectivamente) y ≥ 2 (0,109 y 0,321 L; 0,022 y 0,163 L), así como en pacientes con puntuaciones de BDI ≥ 6 (0,110 y 0,323 L; 0,040 y 0,178 L, respectivamente) y < 6 (0,098 y 0,283 L; 0,012 y 0,120 L) (tabla). Todos los grupos por BDI y mMRC demostraron una mejoría en SGRQ con T+O comparado con placebo por encima de la mínima diferencia clínicamente importante.

Dyspnea severity	Less severe		More severe	
	mMRC score <2, adjusted mean (95% CI)	mMRC score ≥2, adjusted mean (95% CI)	BDI score ≥6, adjusted mean (95% CI)	BDI score <6, adjusted mean (95% CI)
T+O 5/5 µg - placebo	0.164**** (0.126, 0.203)	0.163**** (0.126, 0.199)	0.178**** (0.148, 0.209)	0.120**** (0.066, 0.175)
T+O 5/5 µg - T 5 µg	0.046* (0.008, 0.084)	0.022 (-0.014, 0.058)	0.040** (0.010, 0.071)	0.012 (-0.040, 0.064)

Treatment comparison	mMRC score <3, adjusted mean (95% CI)	mMRC score ≥3, adjusted mean (95% CI)	BDI score ≥5, adjusted mean (95% CI)	BDI score <5, adjusted mean (95% CI)
	T+O 5/5 µg - placebo	0.168**** (0.137, 0.198)	0.141**** (0.087, 0.195)	0.171**** (0.142, 0.200)
T+O 5/5 µg - T 5 µg	0.047** (0.017, 0.077)	-0.017 (-0.070, 0.037)	0.039** (0.010, 0.067)	0.002 (-0.064, 0.067)

****p<0.0001; ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05.
CI, confidence interval.

Tabla 1. Diferencias ajustadas en FEV1 valle en función de mMRC basal.

Conclusiones: Se ha observado una tendencia hacia una mejoría de la función pulmonar con T + O frente a T o placebo en pacientes me-

nos sintomáticos evaluados mediante valores basales de BDI. Puntuaciones más graves de disnea estuvieron asociadas con una mejoría de la calidad de vida de T+O frente a T o placebo, pero no afectaron a la función pulmonar.

*En representación de F.J. Martínez (New York, EEUU), R. Abrahams (Morgantown, EEUU), G.T. Ferguson (Michigan, EEUU), L. Bjermer (Lund, Suecia), L. Grönke (Ingelheim Am Rhein, Alemania), F. Voß (Ingelheim Am Rhein, Alemania), D. Singh (Manchester, Reino Unido).

IMPACTO DE AGRUPAR A LOS PACIENTES SEGÚN LOS CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA ESTRATEGIA GOLD 2017: ANÁLISIS POST HOC DE LOS ENSAYOS TONADO Y OTEMTO

L. Comeche Casanova*

Hospital Universitario QuirónSalud, Madrid, España.

Introducción: En comparación con GOLD 2014, la estrategia de las GOLD 2017 utiliza únicamente los síntomas y el historial de agudizaciones para agrupar a los pacientes, de forma que ya no usa como valor de referencia la gravedad de la limitación del flujo aéreo. El objetivo de este post hoc análisis de los datos de los ensayos TONADO y OTEMTO, es determinar el impacto de la actualización de los criterios de evaluación sobre la clasificación de los pacientes y las características dentro de estos grupos.

Material y métodos: Los ensayos Fase III TONADO (NCT01431274/NCT01431287; N = 5,162) y OTEMTO (NCT01964352/NCT02006732; N = 1.621) investigaron la eficacia y seguridad de tiotropio + olodaterol en combinación fija en pacientes con EPOC. En este análisis, los pacientes fueron clasificados en estadios A-D según los criterios GOLD de 2017 o 2014. En el ensayo TONADO, la escala de disnea mMRC y CAT (COPD Assessment Test) no fueron utilizados, de forma que no fue posible la distinción entre A/B y C/D.

Resultados: En el ensayo TONADO, la evaluación con los criterios GOLD 2017 nos lleva a tener un 35,5% más de pacientes clasificados como A/B. En OTEMTO, la asignación de pacientes a los estadios A y B también se incrementó; 191 (11,8%) pacientes se movieron desde el estadio C al estadio A y 327 (20,2%) se movieron desde el estadio D al estadio B (tabla). En estos nuevos grupos no se observaron cambios en las variables demográficas. La aplicación de los criterios GOLD 2017

		GOLD 2017 criteria, N (%)				GOLD 2014 criteria, total N (%)	
		A/B	C/D	Missing			
TONADO	GOLD 2014 criteria	A/B	2132 (41.3)	0	0	2132 (41.3)	
		C/D	1823 (35.3)	1204 (23.3)	3 (0.1)*	3030 (58.7)	
	Total 2017		3955 (76.6)	1204 (23.3)	3 (0.1)	5162 (100)	
OTEMTO	GOLD 2014 criteria	A	486 (30.0)	0	0	0	486 (30.0)
		B	0	483 (29.8)	0	0	483 (29.8)
		C	191 (11.8)	0	59 (3.6)	0	250 (15.4)
		D	0	327 (20.2)	0	73 (4.5)	400 (24.7)
		Missing	0	0	0	0	2 (0.1)
	Total 2017		677 (41.8)	810 (50.0)	59 (3.6)	73 (4.5)	1621 (100)

*3 patients classed as missing data based on missing exacerbation history but were GOLD III/IV so could be classified as C/D according to 2014 criteria but not 2017 criteria.

Tabla 1. Cambios en clasificación de pacientes comparando los criterios GOLD 2017 con GOLD 2014.

da como resultado un cambio de estadios GOLD II-IV (basados en función pulmonar) a los estadios A-B.

Conclusiones: Cuando aplicamos los criterios de evaluación GOLD 2017, varios pacientes en los ensayos TONADO y OTEMTO cambiaron a los grupos de riesgo más bajo A y B. Este cambio puede tener implicaciones en las decisiones terapéuticas.

*En representación de R. Buhl (Mainz, Alemania), F. Maltais (Québec, Canadá), R. Abrahams (Morgantown, EEUU), L. Grönke (Ingelheim, Alemania), F. Voss (Ingelheim, Alemania), D. Singh (Manchester, Reino Unido).

MEDICACIÓN CONCOMITANTE Y EFICACIA DE NINTEDANIB EN PACIENTES CON FPI

A. Villar Gómez*

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: En los dos ensayos INPULSIS® en pacientes con FPI, la tasa anual de disminución de la CVF fue reducida en pacientes tratados con nintedanib 150 mg dos veces al día frente a placebo. Los pacientes que completaron el ensayo INPULSIS® podían recibir nintedanib de forma abierta en el ensayo de extensión INPULSIS®-ON. La influencia de medicaciones comúnmente prescritas para tratar las

comorbilidades sobre el efecto de nintedanib es desconocido. El objetivo de este análisis es valorar si las medicaciones concomitantes usadas al inicio de los ensayos INPULSIS® e INPULSIS®-ON, tienen influencia sobre el efecto de nintedanib en la disminución de la CVF.

Material y métodos: Se analiza de forma descriptiva la tasa anual de disminución de la CVF a las 52 semanas en INPULSIS® y a las 48 semanas en INPULSIS®-ON en subgrupos definidos por las medicaciones concomitantes usadas al inicio.

Resultados: La tasa anual de disminución de la CVF a las 52 semanas en INPULSIS® y a las 48 semanas en INPULSIS®-ON fue consistente entre grupos de medicaciones concomitantes usadas al inicio, incluyendo los antiácidos y corticosteroides (tabla). Se ha observado una diferencia numérica en la tasa de disminución en la CVF entre grupos definidos por el uso de N-acetilcisteína o broncodilatadores en INPULSIS®-ON; sin embargo, dado que el número de pacientes en algunos subgrupos fue pequeño, estos resultados deben ser interpretados con precaución.

Conclusiones: Los datos de los ensayos INPULSIS® e INPULSIS®-ON han demostrado un efecto consistente de nintedanib sobre la tasa anual de disminución en la CVF en pacientes con FPI, independientemente de las medicaciones concomitantes usadas al inicio.

*En representación de Michael Kreuter (Heidelberg, Alemania), Jin Woo Song (Seoul, Corea del Sur), John T Huggins (Charleston, EEUU), Benoit Wallaert (Lille, Francia), Wibke Stansen (Ingelheim am Rhein, Alemania), Manuel Quaresma (Ingelheim am Rhein, Alemania), Bruno Crestani (Paris, Francia).

Medicación al inicio en INPULSIS® o INPULSIS®-ON	INPULSIS®				INPULSIS®-ON	
	Tasa anual ajustada (ES) disminución CVF a las 52 semanas en mL/año				Tasa anual ajustada (ES) disminución CVF a las 48 semanas en mL/año	
	n	Nintedanib	n	Placebo	n	Nintedanib
Todos los pacientes	638	-113.6 (11.0)	423	-223.5 (13.4)	734	-109.7 (10.0)
Broncodilatadores	129	-99.9 (27.4)	72	-195.8 (37.9)	155	-150.9 (23.2)
Sin broncodilatadores	509	-116.7 (11.9)	351	-229.4 (14.2)	579	-100.7 (11.1)
Inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H2	244	-124.4 (17.2)	162	-252.9 (21.1)	318	-119.4 (15.0)
Sin Inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H2	394	-107.0 (14.2)	261	-205.3 (17.4)	416	-102.4 (13.4)
Corticosteroides	136	-117.1 (23.2)	89	-215.6 (29.2)	167	-134.6 (25.7)
Sin Corticosteroides	502	-112.4 (12.5)	334	-225.5 (15.2)	567	-102.6 (10.7)
Estatinas	192	-78.9 (20.2)	120	-187.6 (25.1)	228	-92.1 (20.3)
Sin estatinas	446	-127.9 (13.0)	303	-237.9 (15.9)	506	-117.3 (11.3)
N-Acetilcisteína	N/A				32	-151.3 (64.6)
Sin N-Acetilcisteína					702	-108.8 (10.1)

ES: error standard

Tabla 1. Tasa anual ajustada (ES) de disminución CVF (mL/año).

RELACIÓN DEL ÍNDICE MULTICOMPONENTE DECAF CON EL CUESTIONARIO CAT EN PACIENTES INGRESADOS POR AGUDIZACIÓN DE LA EPOC

A. Roca Noval, M. Erro Iribarren, E. Vázquez Espinosa, R.M. Gómez Punter, L. Diab Cáceres, J.B. Soriano y J. Ancochea Bermúdez

Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España.

Introducción: El índice DECAF (disnea, eosinopenia, consolidación pulmonar, acidosis y fibrilación auricular) ha sido validado como herramienta predictora de mortalidad en pacientes con EPOC que ingresan en un centro hospitalario durante una exacerbación aguda y hasta 30 días después del alta. El cuestionario CAT (COPD Assessment Test) evalúa la repercusión de la EPOC en la calidad de vida de estos pacientes. El objetivo de nuestro estudio fue determinar la puntuación del índice DECAF en los pacientes ingresados por agudización de EPOC en nuestro centro así como su relación con otros índices multicomponentes y la relación con la calidad de vida medida por el CAT.

Material y métodos: Estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes diagnosticados de EPOC, al menos, en el año previo, que ingresaban en nuestro centro por agudización de su EPOC. Se analizaron las siguientes variables: demográficas, tabaquismo, comorbilidades mediante el índice de Charlson, uso de oxígeno crónico domiciliario (OCD), FEV1, y puntuación en el cuestionario CAT; También se analizaron los índices BODE (BMI, obstruction, dyspnoea, 6-m walking test) BODEx (BMI, obstruction, dyspnoea, exacerbations), ADO (age, obstruction, dyspnoea), TARDIS (age, BMI, dyspnoea, airflow obstruction, hospitalisations and influenza vaccination) y DOREMIBOX (BMI, obstruction, dyspnoea, walking test, exacerbations, domiciliary oxygen therapy).

Resultados: En total, 42 pacientes fueron incluidos, con edad media (\pm DS) de 73 ± 10 años, 62% varones, 31% fumadores activos, índice de Charlson de $3,14 \pm 1,5$, %FEV1 de 44 ± 17 y un 35% usuarios de OCD. La puntuación del DECAF fue de $1,24 \pm 1,2$, del CAT 17 ± 8 , y del resto de índices: BODE $4,69 \pm 2$, BODEx $4,24 \pm 2$, ADO $5,4 \pm 1,6$ DOREMIBOX $4,8 \pm 2$ y TARDIS $7,13 \pm 1$. Se demostró correlación estadísticamente significativa entre el DECAF con la edad, el índice Charlson y los índices ADO y TARDIS ($p < 0,05$) (tabla). Sin embargo, no se encontró relación estadística significativa entre DECAF con la puntuación del CAT, BODE, BODEx ni del DOREMIBOX. Tampoco se encontró correlación significativa entre el DECAF y la función pulmonar.

	Edad	Charlson	pFEV1	BODEx	CAT	ADO	DOREMIBOX	TARDIS	BODE
D Correlación	0,389	0,326	0,069	0,106	0,283	0,379	0,231	0,325	0,367
E Sig.	0,011	0,035	0,864	0,531	0,07	0,013	0,175	0,047	0,162
C (bilateral)									
A N	42	42	42	42	42	42	36	38	16
F									

Tabla 1. Correlación de Pearson del DECAF con CAT, ADO, TARDIS, DOREMIBOX, edad, Charlson, FEV1%, BODEx y correlación Rho de Spearman con BODE.

Conclusiones: 1. Los pacientes con más edad, y con más comorbilidades obtienen peores resultados en el DECAF. 2. Los índices ADO y TARDIS se correlacionan con el DECAF. 3. No existe correlación estadísticamente significativa entre el índice DECAF y la calidad de vida. Estudio financiado por AstraZeneca.

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE NINTEDANIB EN SUBGRUPOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR AL INICIO EN LOS ENSAYOS TOMORROW E INPULSIS®

G. Anguera de Francisco*

Hospital La Fe, Valencia, España.

Introducción: Nintedanib es un inhibidor intracelular de la tirosina quinasa. Los inhibidores de la tirosina quinasa, a nivel de clase, pueden estar asociados con un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos arteriales. La eficacia y seguridad del tratamiento durante 52 semanas con nintedanib frente a placebo en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática fueron analizadas en el ensayo Fase II TOMORROW y en los dos ensayos Fase III INPULSIS®. Los pacientes con infarto de miocardio en los 6 meses previos, angina inestable en el mes previo o ictus en el año previo fueron excluidos de estos ensayos. Analizamos el efecto del riesgo cardiovascular (CV) basal sobre la seguridad CV de nintedanib 150 mg dos veces al día (bid).

Material y métodos: Las tasas de incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) fueron analizadas usando datos agrupados de los ensayos TOMORROW e INPULSIS® en base a los siguientes subgrupos de pacientes: historial de enfermedad CV aterosclerótica y/o ≥ 1 factor de riesgo CV al inicio (alto riesgo CV) y pacientes sin historial de enfermedad CV aterosclerótica y sin factores de riesgo CV al inicio (bajo riesgo CV). Los factores de riesgo CV fueron definidos como hipertensión, dislipemia, IMC > 30 kg/m², fumador o exfumador y diabetes (codificación basada en MedDRA)

Resultados: Al inicio, 1.107 (89,9%) pacientes (656 nintedanib y 451 placebo) presentaban un alto riesgo CV y 124 (10,1%) pacientes (67 nintedanib y 57 placebo) presentaban un bajo riesgo CV. En pacientes con un alto riesgo CV, las tasas de incidencia (IC95%) de MACE fueron de 3,88 (2,58, 5,84) y 3,49 (2,10, 5,79) por cada 100 pacientes/año en el grupo de tratamiento con nintedanib y placebo, respectivamente (fig.). En pacientes con bajo riesgo CV, las tasas de incidencia (IC95%) de MACE fueron de 4,78 (1,54, 14,82) and 5,37 (1,73, 16,65) por cada 100 pacientes/año en el grupo de tratamiento con nintedanib y placebo, respectivamente (fig.).

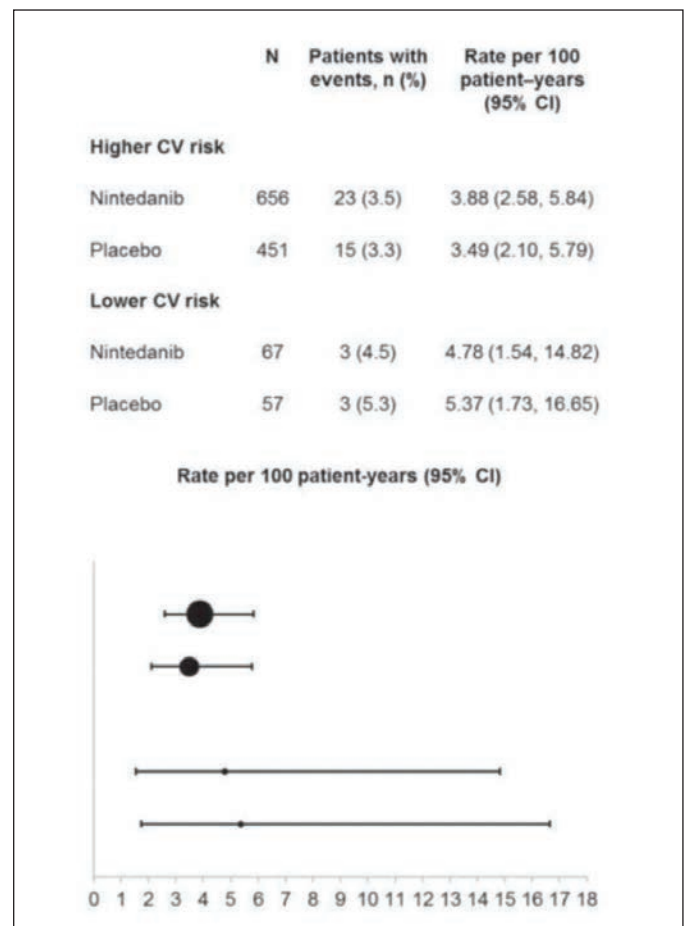


Figura 1. Tasas de incidencia de MACE.

Conclusiones: La incidencia de los MACE fue similar entre los dos grupos de nintedanib y placebo, tanto en pacientes con un alto riesgo CV al inicio (que incluye el 90% de los pacientes en estos ensayos), como en pacientes con un bajo riesgo CV al inicio.

*En representación de I. Noth, MD (Chicago, IL, EEUU) M. Wijsenbeek, MD (Rotterdam, Países Bajos) M. Kolb, MD (Hamilton, ON, Canadá) F. Bonella, MD (Essen, Alemania) L. Moros, MD (Ingelheim am Rhein, Alemania) D. Wachtlin, MSc. (Biostatistics) (Ingelheim am Rhein, Alemania) T.J. Corte, MD (Sydney, NSW, Australia).

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE NINTEDANIB CON PIRFENIDONA AÑADIDA EN PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI): RESULTADOS DEL ENSAYO INJOURNEY

E. Cano Jiménez*

Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España.

Introducción: Nintedanib y pirfenidona son tratamientos aprobados para la FPI, pero existen pocos datos disponibles sobre la seguridad y tolerabilidad cuando pirfenidona es añadida a nintedanib. El objetivo es valorar la seguridad y tolerabilidad de nintedanib cuando se añade pirfenidona.

Material y métodos: Pacientes con FPI y con CVF \geq 50% del valor predicho en el cribado que completaron las 4-5 semanas de tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día sin reducción de dosis ni interrupciones de tratamiento, fueron aleatorizados a nintedanib 150 mg dos veces al día con adición de pirfenidona o solo a nintedanib 150 mg dos veces al día, durante 12 semanas. Los brazos de tratamiento fueron abiertos. Se recomendó el ajuste de dosis para el manejo de los acontecimientos adversos (AAs). El objetivo principal fue el porcentaje de pacientes en tratamiento con AAs gastrointestinales (GI) desde el inicio hasta la semana 12. Los análisis fueron descriptivos.

Resultados: Los AAs GI reportados de pacientes en tratamiento con nintedanib solo fueron 27 de 51 pacientes (52,9%) y de 37 de 53 pa-

cientes (69,8%) en tratamiento con nintedanib con pirfenidona añadida. Los pacientes tratados con ambos medicamentos reportaron una mayor proporción de diarreas, náuseas, vómitos y elevaciones de enzimas hepáticas que los pacientes con nintedanib solo (tabla).

Conclusiones: En pacientes con FPI, el tratamiento con nintedanib más pirfenidona añadida tuvo un perfil de seguridad y tolerabilidad manejable, en línea con el perfil de AAs de los medicamentos por separado. Estos datos respaldan la futura investigación de regímenes combinados con nintedanib en el tratamiento de FPI.

*En representación de Carlo Vancheri (Catania, Italia), Manuel Quaresma (Heidelberg, Alemania), Michael Kreuter (Heidelberg, Alemania), Luca Richeldi (Rome, Italia), Christopher J. Ryerson (Vancouver, Canadá), Dominique Valeyre (Paris, Francia), Jan C. Grutters (Utrecht, Países Bajos), Wibke Stansen (Ingelheim am Rhein, Alemania), Susanne Stowasser (Ingelheim am Rhein, Alemania), Wim A Wuyts (Leuven, Bélgica).

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON NINTEDANIB EN LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI): NUEVOS DATOS DEL INPULSIS®-ON

L. Planas Cerezales*

Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Introducción: La eficacia y seguridad de nintedanib 150 mg dos veces al día en pacientes con FPI fueron analizadas en los dos ensayos Fase III INPULSIS®. Los pacientes que completaron las 52 semanas de tratamiento y el posterior seguimiento de 4 semanas en INPULSIS®, podían recibir nintedanib de forma abierta en el ensayo de extensión INPULSIS®-ON.

Material y métodos: Los pacientes tratados con placebo en INPULSIS®, iniciaron tratamiento con nintedanib en INPULSIS®-ON; los pacientes tratados con nintedanib, continuaron con este tratamiento. Se analiza la eficacia y seguridad a largo plazo de nintedanib basado en un análisis intermedio del INPULSIS®-ON efectuado en octubre de 2016.

Resultados: 734 pacientes fueron tratados en INPULSIS®-ON (430 continuaron con nintedanib; 304 iniciaron nintedanib). En el momento del análisis intermedio, la exposición media (DE) en INPULSIS®-ON fue de 27,7 (15,1) meses. La exposición total media (DE; mínimo-máximo) de los pacientes en tratamiento con nintedanib en INPULSIS® e INPULSIS®-ON fue de 40,7 (14,6; 11,9-63,1) meses. En INPULSIS®, el cambio medio (DE) en la CVF desde el inicio a las 52 semanas fue de -89 (264) mL en el grupo nintedanib y de -203 (293) mL en el grupo placebo. La tasa anual (Error Estándar) de la disminución de la CVF fue de -114 (11) mL/año y -224 (13) mL/año en estos grupos respectivamente. En todos los pacientes tratados en INPULSIS®-ON, el cambio medio (DE) en la CVF desde el inicio del INPULSIS®-ON hasta la semana 144 del mismo ensayo fue de -305 (365) mL; la tasa anual (Error Estándar) de la disminución de la CVF hasta la semana 144 fue de -131 (6) mL/año. El perfil de acontecimientos adversos de nintedanib en INPULSIS®-ON fue consistente con los mismos hallados en INPULSIS®.

Conclusiones: Los datos del INPULSIS®-ON indican que el efecto de nintedanib en la reducción de la progresión de la enfermedad se mantiene a lo largo del tiempo. El tratamiento con nintedanib (hasta el mes 63) tiene un aceptable perfil de seguridad y tolerabilidad.

*En representación de Bruno Crestani (Paris, Francia), Manuel Quaresma (Ingelheim am Rhein, Alemania), Mitchell Kaye (Minnesota, EEUU), Wibke Stansen (Ingelheim am Rhein, Alemania), Susanne Stowasser (Ingelheim am Rhein, Alemania), Michael Kreuter (Heidelberg, Alemania).

	Nintedanib 150 mg. dos veces al día (bid) (N=51)	Nintedanib 150 mg. dos veces al día con pirfenidona añadida titulada a 801 mg. tres veces al día (tid)* (N=53)
Cualquier AAs	45 (88.2)	47 (88.7)
AAs más frecuentes [†]		
Diarrea	16 (31.4)	20 (37.7)
Náuseas	6 (11.8)	22 (41.5)
Vómitos	6 (11.8)	15 (28.3)
Fatiga	6 (11.8)	10 (18.9)
Dolor abdominal superior	4 (7.8)	7 (13.2)
Disminución del apetito	5 (9.8)	6 (11.3)
Disnea	8 (15.7)	2 (3.8)
Dolor de cabeza	1 (2.0)	7 (13.2)
Cualquier AA grave(s)	5 (9.8)	2 (3.8)
Cualquier AA grave(s) que conlleva discontinuación permanente de nintedanib [‡]	7 (13.7)	5 (9.4)
Cualquier AA grave(s) que conlleva discontinuación permanente de pirfenidona [‡]	N/A	17 (32.1)
Elevaciones de ALT/AST \geq 3x límite normal superior	0	3 (5.7)

ALT, Alanina Aminotransferasa; AST, Aspartato Aminotransferasa

*Titulación de las dosis de pirfenidona: 267 mg. tid desde la aleatorización hasta la semana 1, 534 mg tid desde la semana 1 hasta la semana 2 y 801 mg tid desde la semana 2.

[†]Acontecimientos adversos reportados en >10% de los pacientes en cada grupo de tratamiento.

[‡]El protocolo del ensayo proporcionaba recomendaciones sobre el manejo de los acontecimientos adversos de nintedanib y pirfenidona.

Tabla 1. Pacientes con = 1 acontecimiento adverso, n (%).