

**Идиопатический легочный фиброз:  
современный взгляд на диагностику  
и терапию**

# ВАРГАТЕФ® (нинтеданиб) одобрен FDA, EU, РФ



- ✓ OFEV/ОФЕВ – Торговое название для США и ЕС
- ✓ ВАРГАТЕФ - Торговое название в России
- ✓ Октябрь 2014 одобрен FDA и присужден статус **новаторского** препарата, для терапии ИЛФ
- ✓ Январь 2015 одобрен EU
- ✓ Январь 2015 одобрен в РФ

## IMPACT

### IMPACT ON PUBLIC HEALTH

Many of the 41 novel new drugs CDER approved in 2014 are notable for their potential positive impact and unique contributions to quality medical care and public health.

### FIRST-IN-CLASS

1. BELSOMRA	10. NORTHERA
2. BLINCYTO	11. OFEV®
3. ESBRIET	12. OTEZLA
4. HARVONI	13. SYLVANT
5. IMPAVIDO	14. VIEKIRA PAK
6. KERYDIN	15. VIMIZIM
7. KEYTRUDA	16. ZONTIVITY
8. DYNPARZA	17. ZYDELIG
9. MYALEPT	

CDER identified more than one-third of the novel new drugs approved in 2014 (17 of 41 or about 41%) as First-in-Class, one indicator of the innovative nature of a drug. For example, these drugs might use new or unique mechanisms of action for treating medical conditions over existing therapies. A First-in-Class approval rate of about four in 10 is one factor that suggests the 2014 group of novel new approvals is a field with many innovative products.

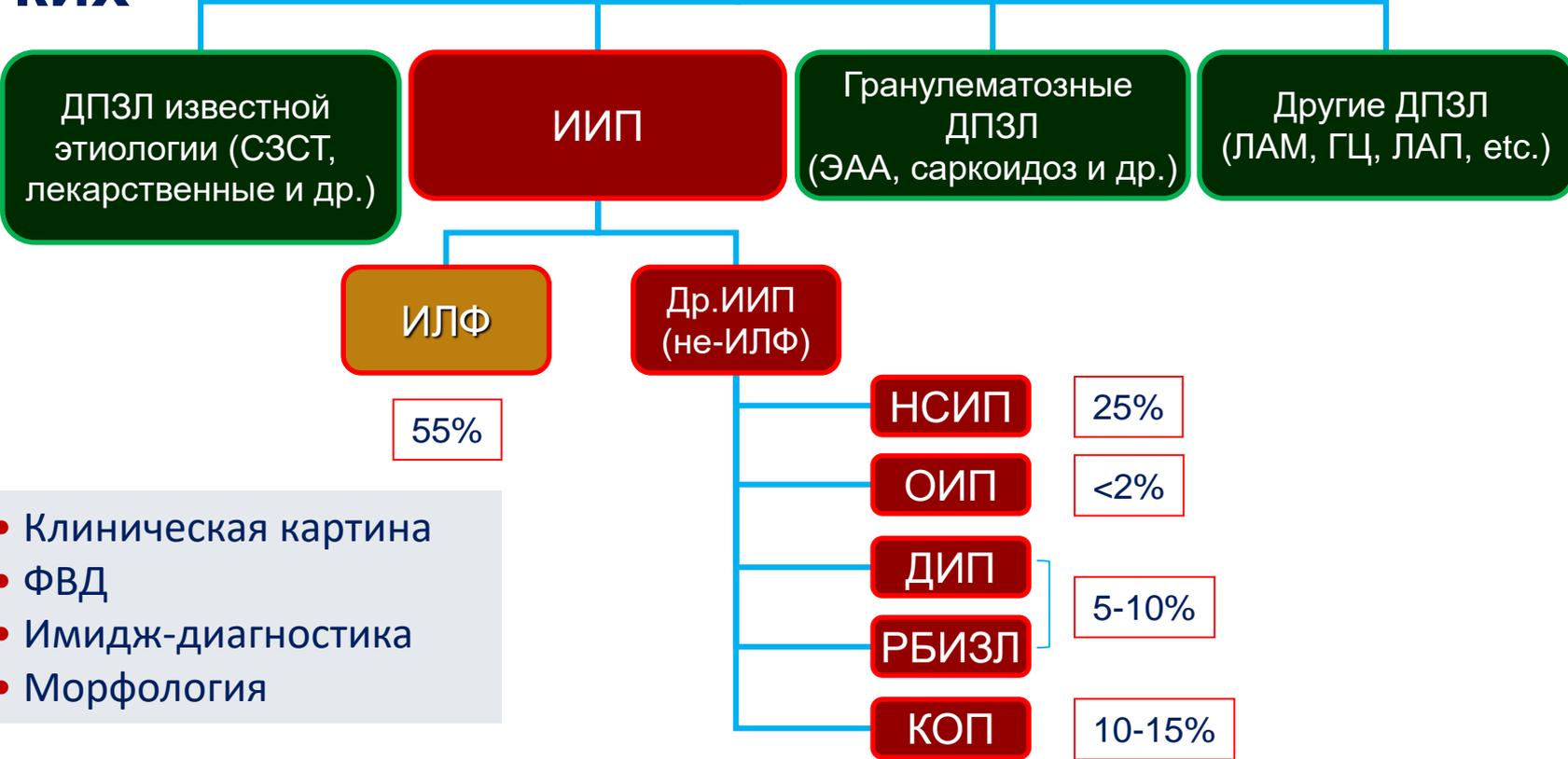
### NOTEWORTHY FIRST-IN-CLASS PRODUCTS INCLUDE:

Harvoni – to treat certain patients with chronic hepatitis C.  
Keytruda – for patients with unresectable or metastatic melanoma, a type of skin cancer that has spread to other parts of the body.  
Zontivity – to reduce risk of thrombotic cardiovascular events in certain patients with heart conditions.

**41%**  
First-in-Class Drugs

- Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (*аденокарцинома*) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом
- Июль 2015 Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания

# Классификация интерстициальных заболеваний легких



- Клиническая картина
- ФВД
- Имидж-диагностика
- Морфология

ДПЗЛ - Диффузные паренхиматозные заболевания легких  
 ЭАА - Экзогенный аллергический\_альвеолит  
 ЛАМ – Лимфангиолейомиоматоз; ГЦ – Гистиоцитоз  
 ИИП-Идиопатические интерстициальные пневмонии  
 НСИП -Неспецифическая интерстициальная пневмония  
 ОИП - Острая интерстициальная пневмония  
 ДИП Десквамативная интерстициальная пневмония  
 РБИЗЛ - Респираторный бронхиолит-ассоциированное  
 интерстициальное заболевание легких  
 КОП - криптогенной организующейся пневмонии

# илф – фибротическое заболевание легких

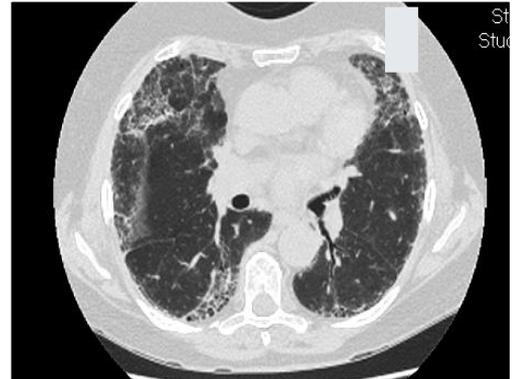
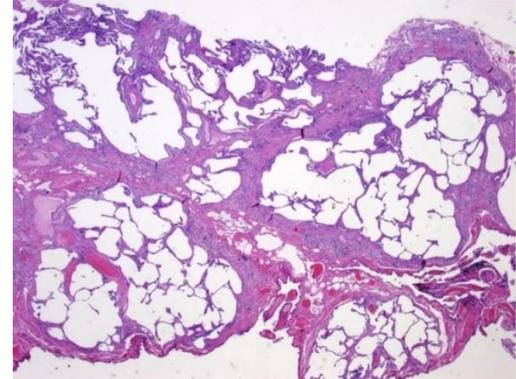
Хронический фибротический процесс при ИЛФ неизбежно превращает легкие в компактную, плотную, кистозную структуру

Легкое больного ИЛФ: сотовое легкое

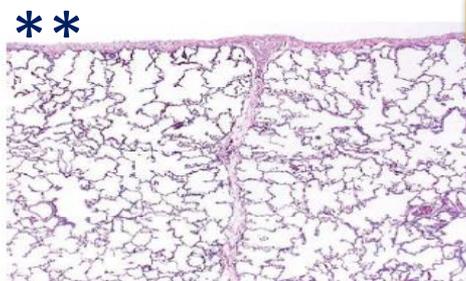
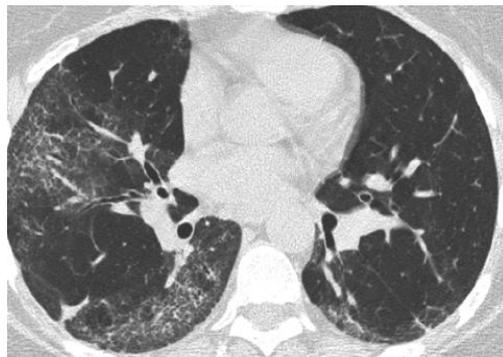


# Современное определение ИЛФ

- Специфическая форма *хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии*
  - Причина неизвестна
  - Нет внелегочных проявлений
  - Гистологическая картина обычной интерстициальной пневмонии (ОИП)
  - Рентгенологический паттерн ОИП



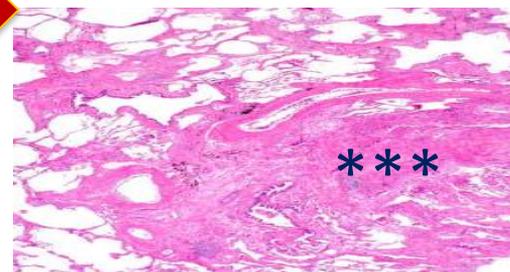
# ИЛФ – прогрессирующее заболевание



Нормальная архитектура легких



Активные миофибробластические фокusy вблизи от нормальной ткани



Выраженные фиброзные изменения легких

**ИЛФ – хроническое заболевание, при котором происходит хроническое фибротическое повреждение легких вследствие нарушенного механизма заживления раневой поверхности**

du Bois RM. Nat Rev Drug Discov 2010;9:129–140;

\*Souza C et al. AJR Am J Roentgenol 2005;185:1531–1539;

\*\*Image courtesy of Kevin O. Leslie, MD;

\*\*\*Smith M et al. J Clin Pathol, Published Online First: [23 May 2013] doi:10.1136/jclinpath-2013-201442.

# ИЛФ: факторы риска и возможные причины

Несмотря на то, что причина ИЛФ неизвестна, предполагается влияние факторов риска

## Внешняя среда

### Курение

*Сильная ассоциация с ИЛФ*

Особенно у пациентов с анамнезом курения  
>20 пачек-лет



### Инфекции

Посвящено множество исследований, но их результаты не однозначны

### ГЭРБ

Предполагаемая причина микроповреждений

## Генетические факторы

Семейные формы ИЛФ составляют до <5% от всех форм ИЛФ

### Внешнесредовые загрязнители

*Повышение риска развития ИЛФ*

Экспозиция к металлической и древесной пыли, сельское хозяйство, контакт с птицами, парикхматеры, каменотесы, растительная и животная пыль

# Заболеваемость и распространённость ИЛФ

- Заболеваемость и распространённость отличается по данным разных исследователей

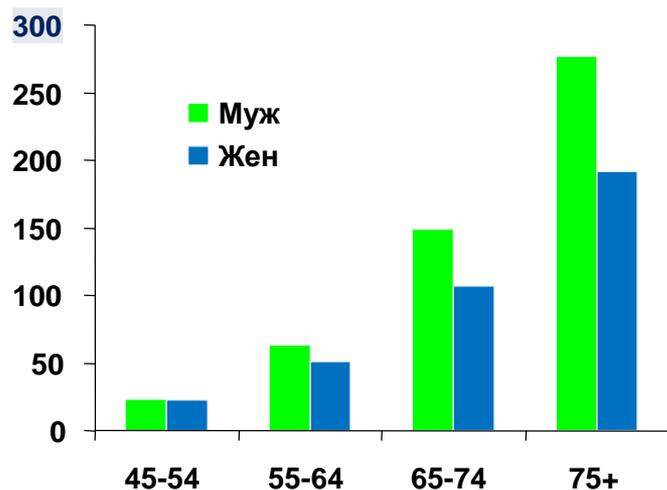
Период исследования	Возраст пациентов	Регион	Заболеваемость на 100,000 населения/год	Распространённость на 100,000 населения
1991–2003	>40 лет	UK	4.6 <sup>1</sup>	—
2000–2008	>40 лет	UK	7.4 <sup>2</sup>	—
<b>1996–2000</b>	<b>≥18 лет</b>	<b>US</b>	<b>6.8–16.3<sup>3</sup></b>	<b>14.0–42.7*</b>
1997–2005	≥50 лет	US	8.8–17.4 <sup>4</sup>	27.9–63.0*
2004	≥15 лет	Греция	0.9 <sup>3</sup>	3.4*
2005	любой	Япония	-	3.4 <sup>4</sup>

\*Узкое и широкое определение случаев [Nalysnyk et al, 2012].

1. Gribbin J, et al. Thorax 2006;61:980–985;
2. Navaratnam V, et al. Thorax 2011;66:462–467;
3. Raghu G, et al. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:810–816;
4. Fernandez Perez ER, et al. Chest 2010;137:129–137.

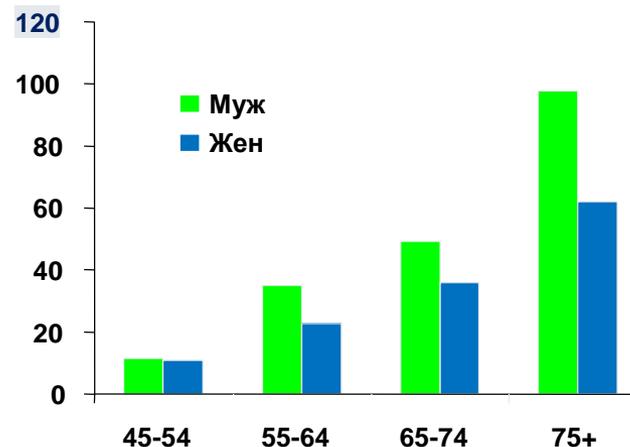
# Эпидемиология ИЛФ

Распространенность:  
**14.0-42.7/100 тыс.**



Около 89.000\*-132 000\*\*  
больных в США

Заболеваемость:  
**6.8-16.3/100 тыс.**



Около 34.000 новых случаев в год в  
США

\*Raghu et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 810-816

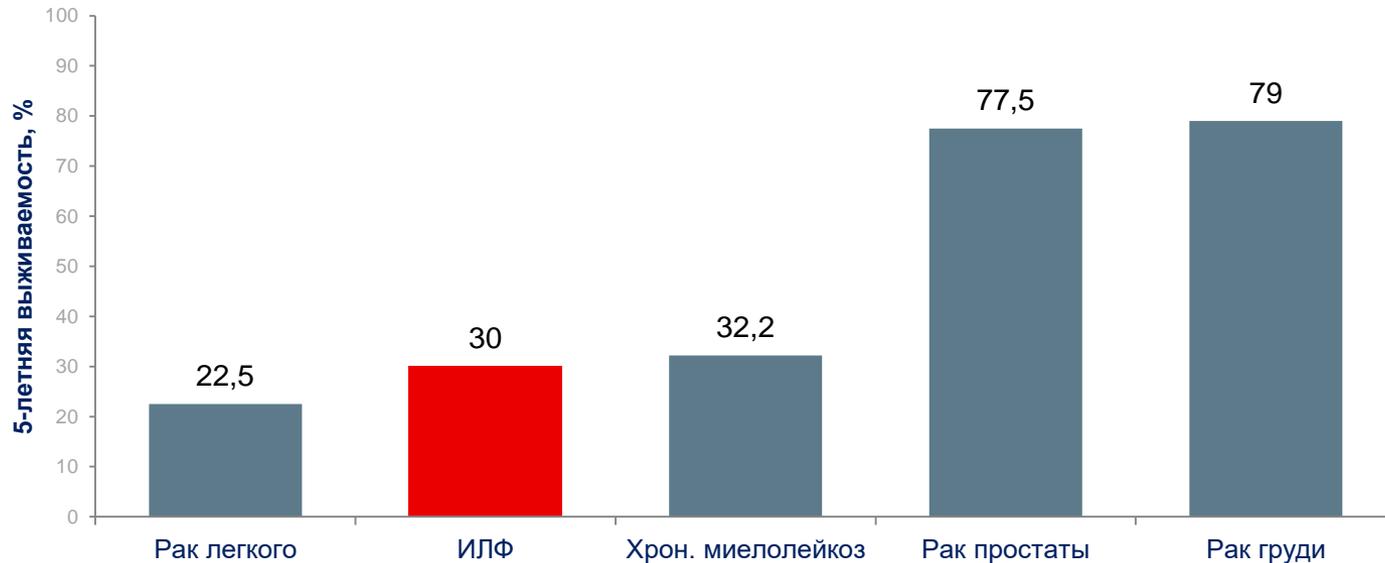
\*\* FDA data 2014

# Что такое орфанные/редкие заболевания

- Редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространенность
- **РФ**: менее 10 случаев на 100 тыс  
МЗСР РФ "Об основах охраны здоровья граждан РФ"  
Редкие (орфанные) заболевания
- **США**: менее 1 случая на 1.5 тыс или менее 200 тыс  
Rare Diseases Act of 2002
- **Европа**: менее 1 на 2 тыс  
European Commission

# ИЛФ: выживаемость больных хуже, чем при многих злокачественных опухолях

## Сравнение 5-летней выживаемости при ИЛФ и некоторых опухолях



1. Costabel U. Eur Respir Rev 2012;21:140

2. Collard HR, et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:538-542

3. Sørensen M, et al. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v120-125

4. Verdecchia A, et al. Lancet Oncol 2007;8:784-796

# Диагноз ИЛФ

Наиболее частые клинические проявления ИЛФ<sup>1-3</sup>

- Возраст 60–80 лет, но есть и молодые пациенты (от 40 лет)
- Медленно прогрессирующая одышка при физической нагрузке, затем и в покое
- Непродуктивный кашель
- Двусторонняя инспираторная крепитация (VELCRO)<sup>1</sup>
- «Барабанные палочки»
- Снижение массы тела
- Слабость, утомляемость

«Барабанные палочки»  
встречаются у 50% больных ИЛФ<sup>1</sup>



1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.  
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824.  
3. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:543-548.

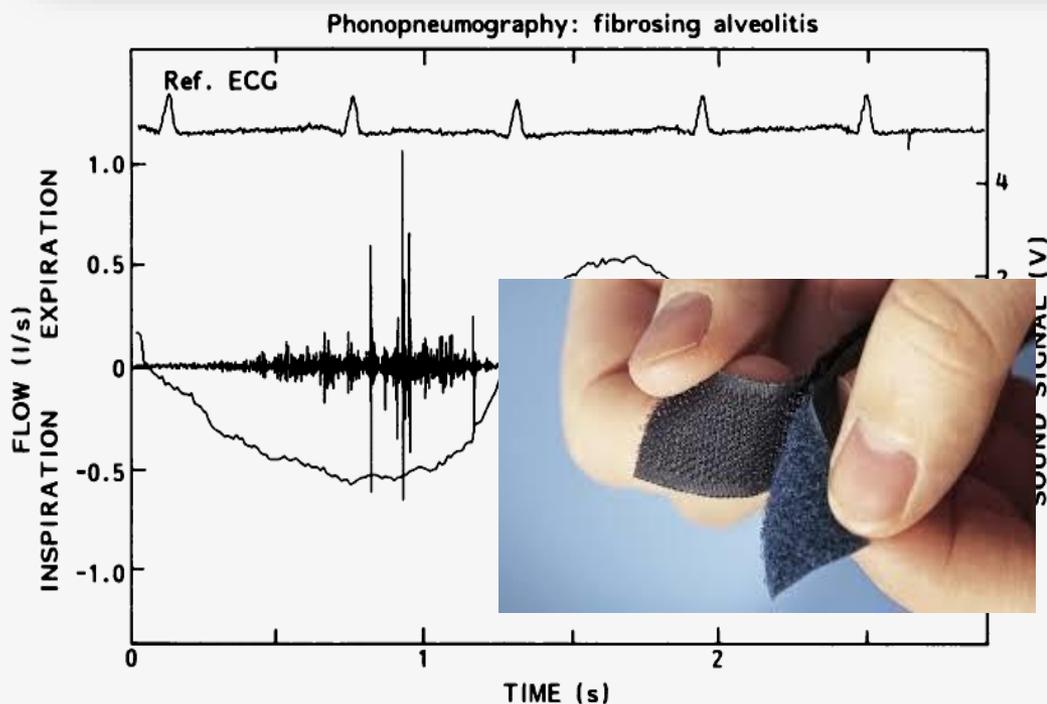
# Инспираторная двусторонняя крепитация

EDITORIAL

Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis?

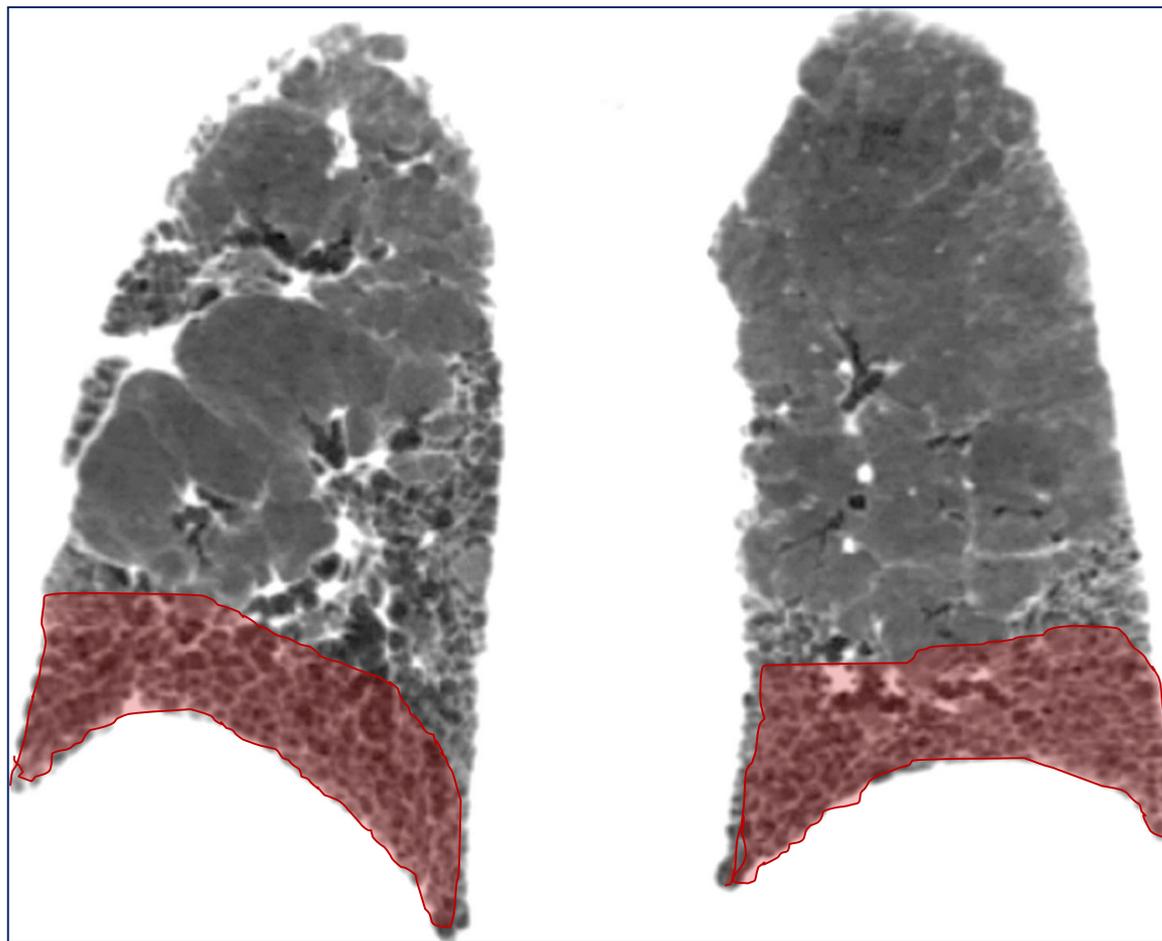
Eur Respir J 2012; 40: 519–521

Vincent Cottin and Jean-François Cordier

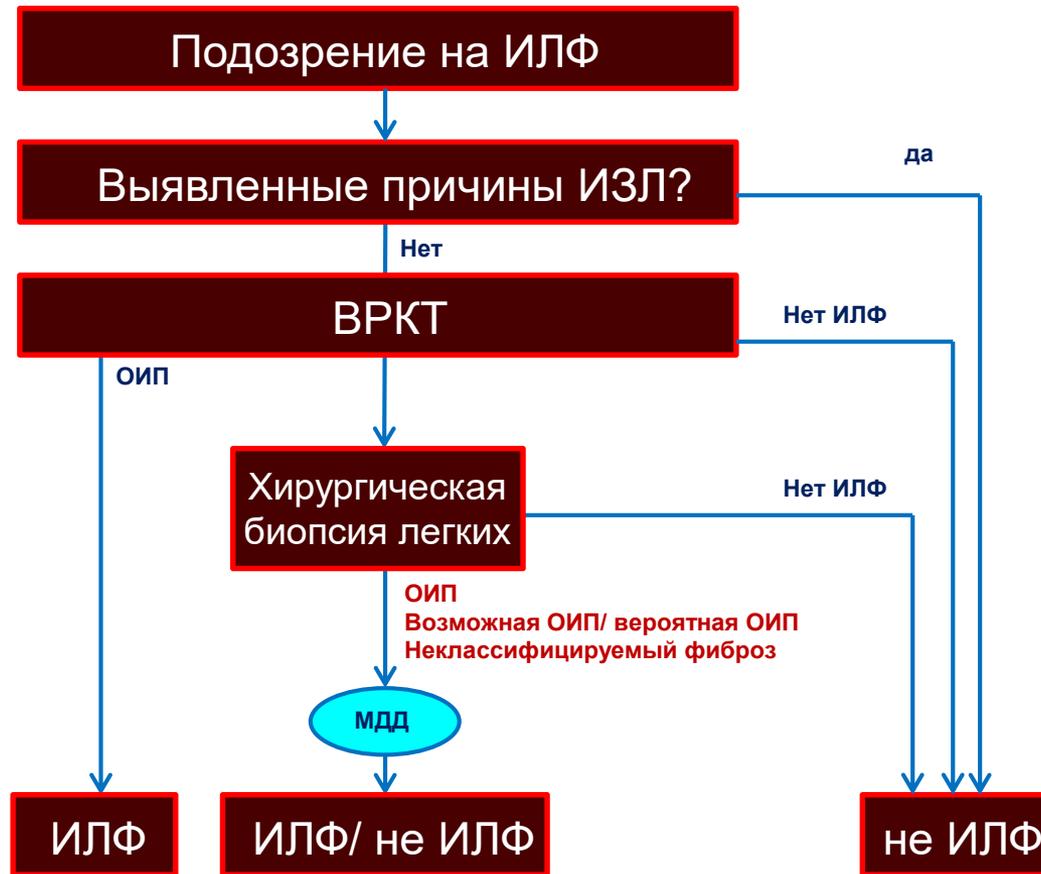


<p>Diagnosis of IPF</p>	<p>Information for HCPs</p>	<p>ipf sound challenge</p>
<p><b>NEW CASE</b> Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): an increasingly diagnosed condition</p> <p>Images of <b>ILD</b></p>	<p>PMEA Winner in the category "Rare Diseases and Orphan Drugs"</p> <p><b>inIPF</b> <b>PMEA WINNER</b></p>	

Где лучше всего выслушивается крепитация при ИЛФ?



# Диагностический алгоритм ИЛФ



ВРКТ = компьютерная томография высокого разрешения; ИЗЛ = интерстициальное заболевание легких; ИЛФ = идиопатический легочный фиброз; МДД = мультидисциплинарная дискуссия; ОИП = обычная интерстициальная пневмония

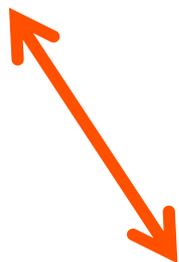
# КТВР критерии для паттерна ОИП

Паттерн ОИП (все 4 признака)	Возможный паттерн ОИП (все 3 признака)	Несовместимый с ОИП (любой)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Преобладание – базальное и периферическое</li><li>• Ретикулярные изменения</li><li>• Сотовое легкое с/без тракционных бронхоэктазов</li><li>• Отсутствие признаков, обозначенных как несовместимые с ОИП (3-я колонка)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Распределение – базальное и периферическое</li><li>• Ретикулярные изменения</li><li>• Отсутствие признаков, обозначенных как несовместимые с ОИП (3-я колонка)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Преобладание – средние и верхние отделы</li><li>• Перибронховаскулярное распределение</li><li>• Выраженные изменения по типу матового стекла (распространенность &gt; ретикулярных изменений)</li><li>• Выраженные микроузелки (двусторонние, больше в верхних отделах)</li><li>• Очерченные кисты (множественные, двусторонние, отличные от сотовых изменений)</li><li>• Диффузное мозаичное уплотнение/воздушные ловушки (двусторонние, в 3 и &gt; долях)</li><li>• Консолидаты в бронхолегочных сегментах/долях)</li></ul>

**Пульмонолог**



**Рентгенолог**



**Диагноз**



**Морфолог**

Правильный диагноз ИИП требует  
мультидисциплинарного подхода и опыта

# Только 2 препарата рекомендованы для терапии ИЛФ

## AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

### An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary

#### An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline

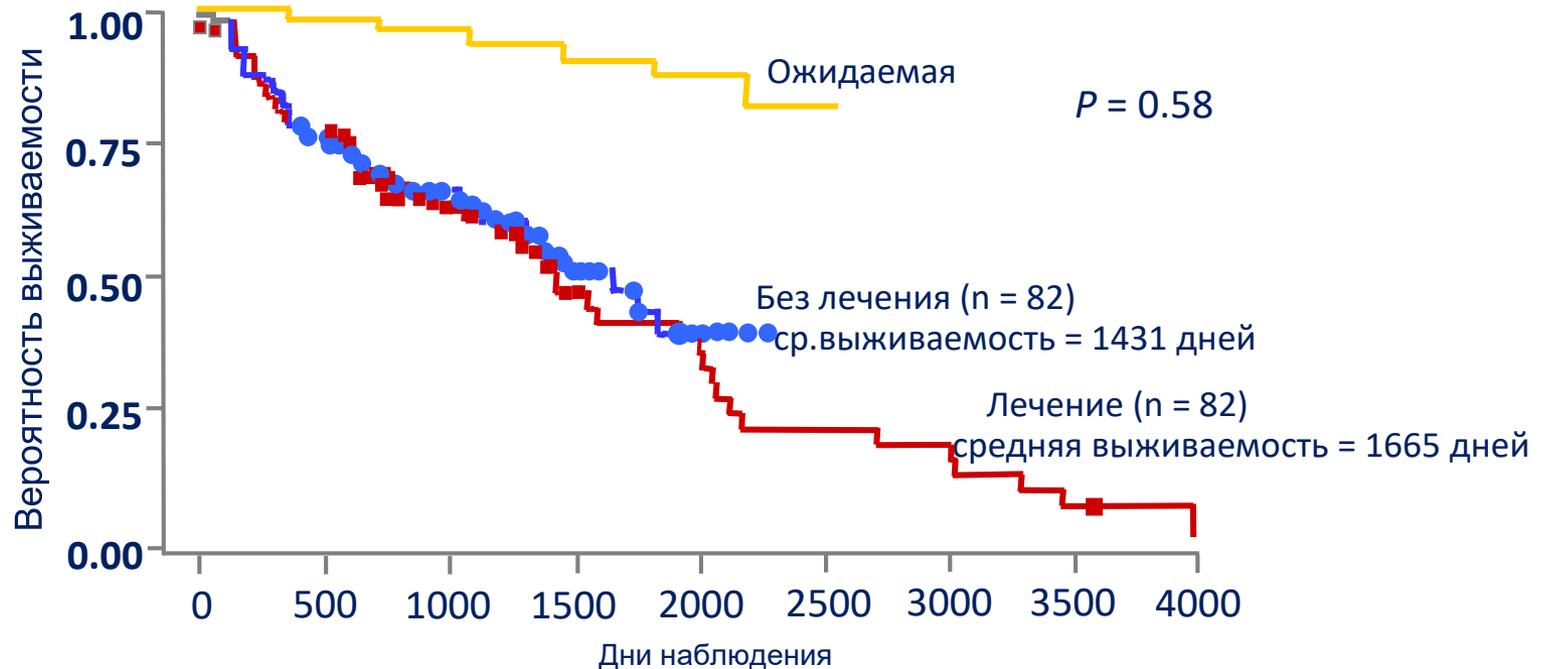
Ganesh Raghu, Bram Rochweg, Yuan Zhang, Carlos A. Cuello Garcia, Arata Azuma, Juergen Behr, Jan L. Brozek, Harold R. Collard, William Cunningham\*, Sakae Homma, Takeshi Johkoh, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, Shandra L. Protzko, Luca Richeldi, David Rind, Moises Selman, Arthur Theodore, Athol U. Wells, Henk Hoogsteden, and Holger J. Schünemann; on behalf of the ATS, ERS, JRS, and ALAT

This guideline is dedicated to the memory of Mr. William Cunningham (June 7, 1935–October 23, 2014).

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) WAS APPROVED BY THE ATS, MAY 2015, THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS), APRIL 2015, THE JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY (JRS), APRIL 2015, AND THE LATIN AMERICAN THORACIC ASSOCIATION (ALAT), APRIL 2015

Категорически не назначать	Терапия не рекомендована	Терапия возможна	Терапия рекомендована
Тройная комбинация Антикоагулянты Амбризентан	Глюкокортикостероиды Цитостатики Колхицин Циклоспорин А Интерферон-γ-1b Бозентан Мацитентан Этанерцепт Силденафил Иматиниб	НАС N ацетил цистеин (флуимуцил)	Нинтеданиб Пирфенидон*

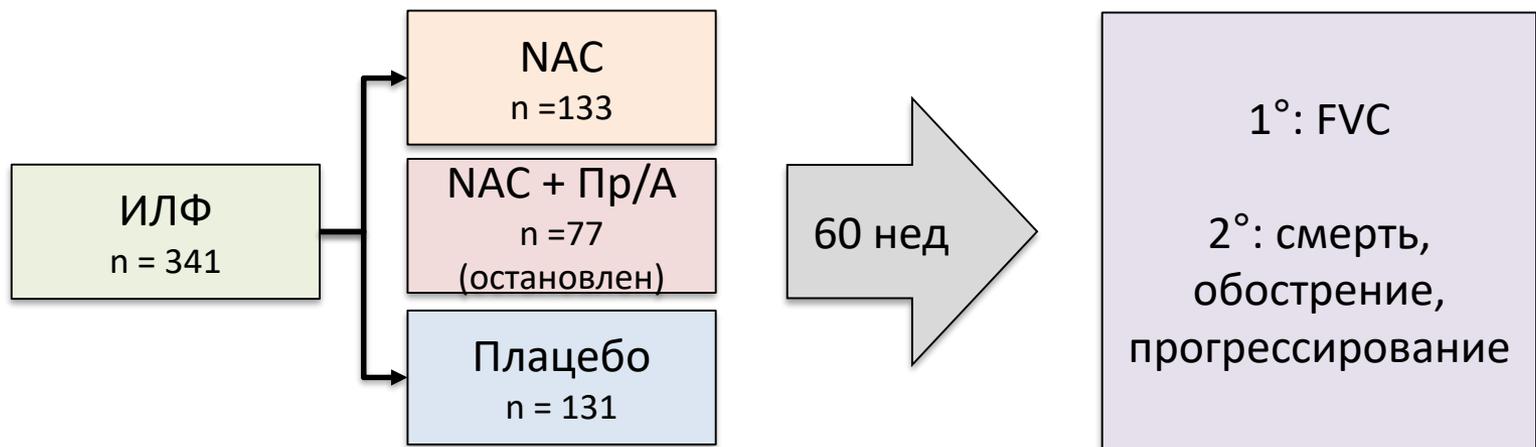
# Комбинированная терапия ГКС и циклофосфамидом и выживаемость больных ИЛФ



- ✓ Нет доказательств о том, что ГКС и ЦФ улучшают выживаемость больных ИЛФ
- ✓ Большинство пациентов ИЛФ не отвечают на терапию иммуносупрессорами

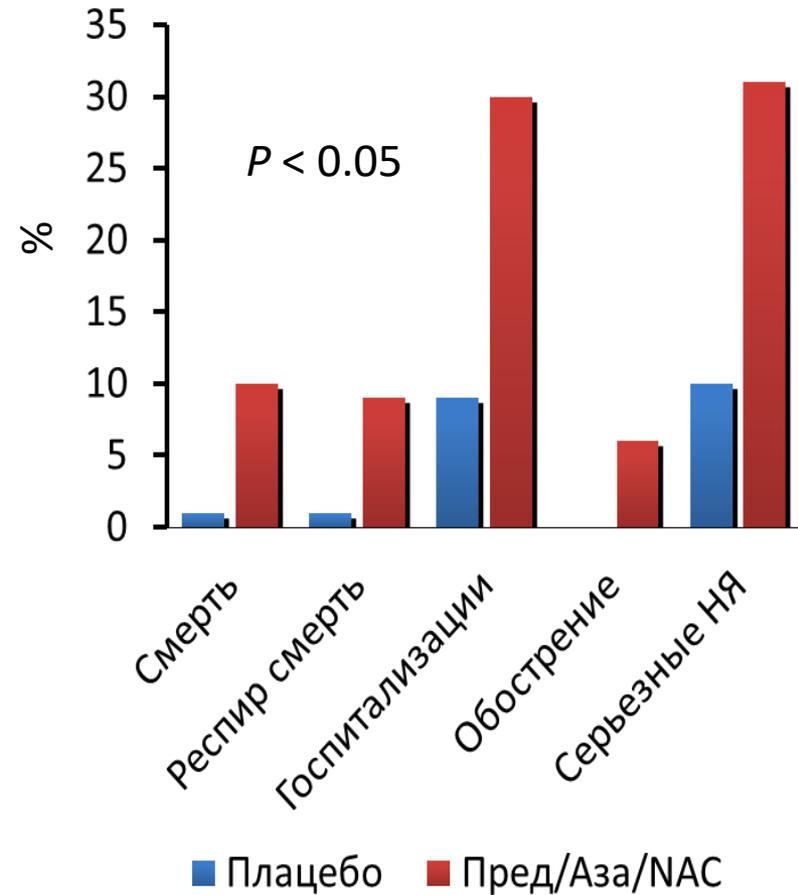
# Исследование PANTHER-IPF

- Включено 341 пациентов ИЛФ с  $FVC \geq 50\%$ ,  $DLCO \geq 30\%$
- Пациенты рандомизированы в группы NAC, NAC + преднизон/азатиоприн или плацебо, 60 недель
- Первичная конечная точка: изменение FVC
- Терапия NAC + преднизон/азатиоприн была остановлена досрочно



# Исследование PANTHER-IPF: результаты

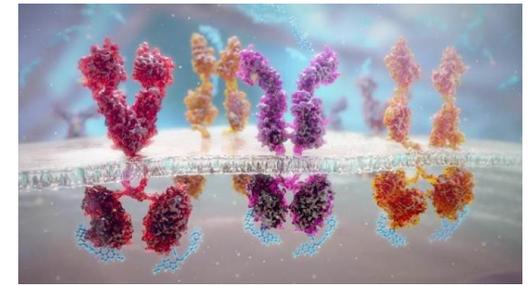
Тройная терапия была ассоциирована с неблагоприятными исходами



# **Препарат Варгатеф (нинтеданиб)**

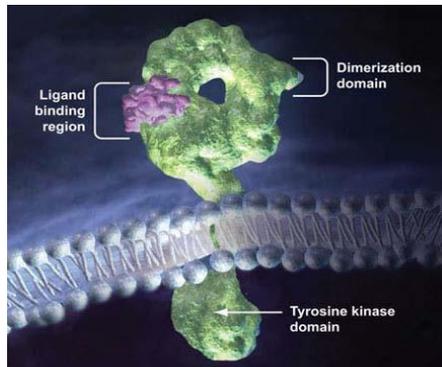
## **Механизм действия**

# НИНТЕДАНИБ



- Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ<sup>1,2</sup>
- Блокирует три рецептора фактора роста: VEGF, FGF и PDGF <sup>1,2</sup>
- *Конкурентно связывается с АТФ связывающимся участком этих рецепторов и блокирует внутриклеточный сигнальный путь и тормозит пролиферацию, и трансформацию фибробластов, что лежит в основе патогенеза ИЛФ*
- эффективен в терапии ИЛФ и нескольких видов рака

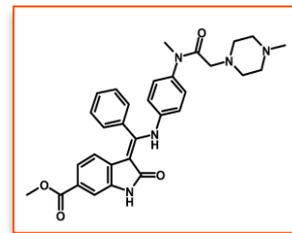
## Receptor Tyrosine Kinase



- FGF- фактор роста фибробластов; PDGF- тромбоцитарный фактор роста;
- VEGF-васкулоэндотелиальный фактор роста.

1. Hilberg F, et al. *Cancer Res.* 2008;68:4774-4782; 2.Wollin L, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;349:209–20  
3. Richeldi L, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1079-1187.

# Варгатеф® нинтеданиб



- Экспозиция нинтеданиба увеличивается с увеличением дозы и **при приеме с пищей**
- Устойчивая концентрация препарата в плазме достигается в течение **7 дней**
- Максимальная концентрация в плазме ч\з 2-4 часа , после приема препарата
- Период полувыведения препарата **10-15 часов**
- **93,4%** выводится с фекалиями

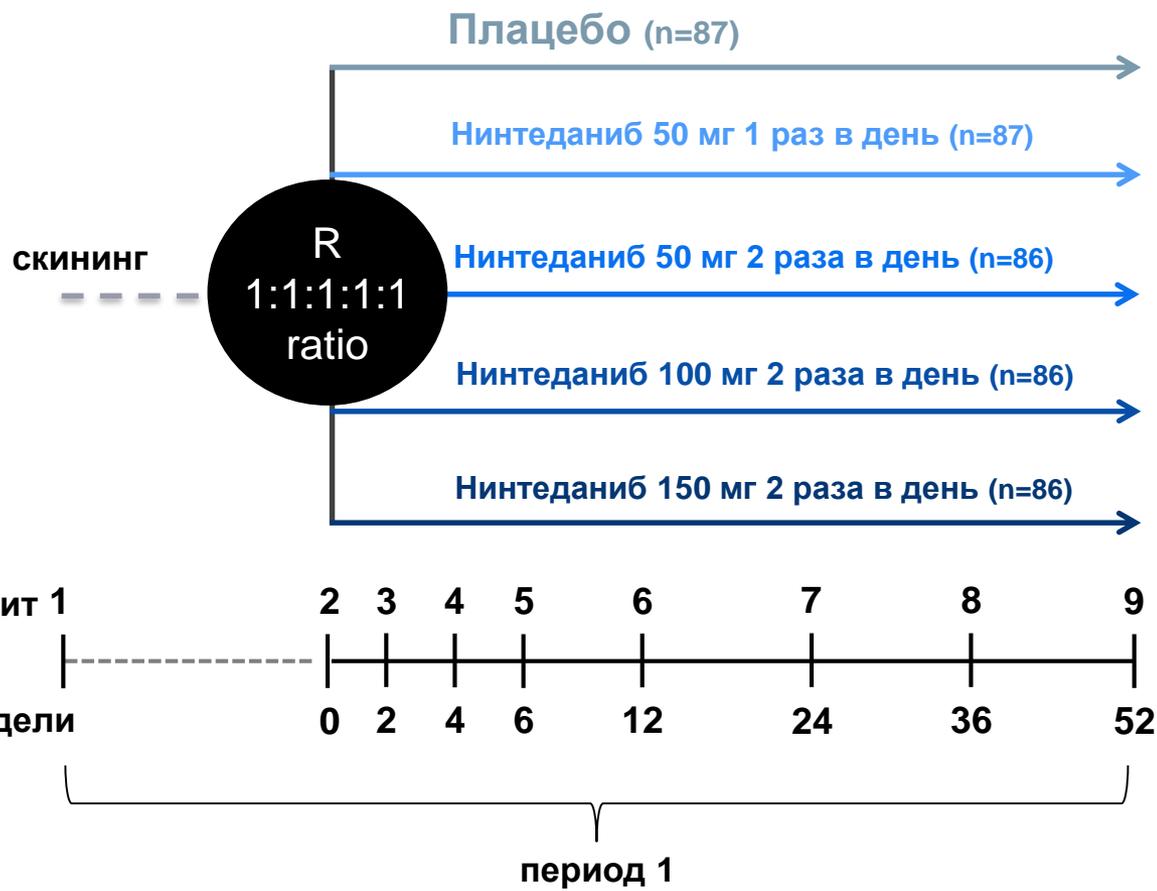
OFEV™ (nintedanib) prescribing information. Available at: <http://bidocs.boehringer-ingenheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/PIs/Ofev/ofev.pdf>. Accessed 30 October 2014.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата Варгатеф® ЛП-002830 CCDS 0286-02, утверждена 10.03.2016

# **Препарат Варгатеф (нинтеданиб)**

## **Данные клинических исследований**

# TOMORROW рандомизированное, плацебо-контролируемое, 52-недели, тестирование дозы



n=randomized patients.

Richeldi L, et al. N Engl J Med 2011;365:1079–1087.

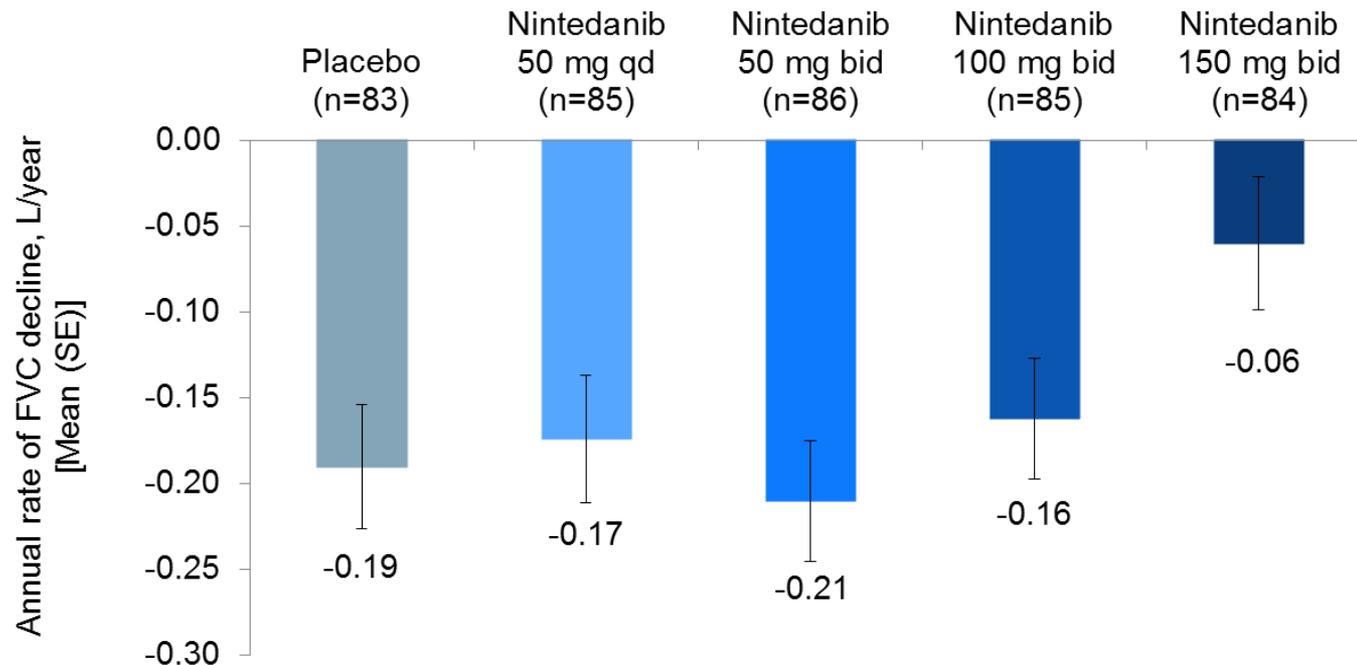
## Основные характеристики групп исследуемых групп были сбалансированы.

	Плацебо (n=85)	Нинтеданиб			
		50 мг 1 раз в день (n=86)	50 мг 2 раза в день (n=86)	100 мг 2 раза в день (n=86)	150 мг 2 раза в день (n=85)
Male, n (%)	63 (74.1)	65 (75.6)	62 (72.1)	65 (75.6)	65 (76.5)
Age, years, mean (SD)	64.8 (8.6)	65.3 (9.4)	64.9 (8.5)	65.1 (8.6)	65.4 (7.8)
Race, n (%)					
White	65 (76.5)	68 (79.1)	72 (83.7)	72 (83.7)	61 (71.8)
Asian	20 (23.5)	18 (20.9)	14 (16.3)	14 (16.3)	24 (28.2)
Time since diagnosis, years, mean (SD)	1.4 (1.5)	1.4 (1.3)	1.1 (1.2)	1.2 (1.2)	1.0 (1.2)
FVC, L, mean (SD)	2.8 (0.8)	2.8 (0.8)	2.7 (0.7)	2.9 (0.8)	2.7 (0.8)
FVC, % predicted, mean (SD)	81.7 (17.6)	80.4 (17.8)	79.8 (15.8)	85.5 (19.2)	79.1 (18.5)
SpO <sub>2</sub> , %, mean (SD)	95.3 (2.2)	95.0 (2.7)	95.4 (2.2)	95.3 (2.0)	95.6 (1.7)
DL <sub>CO</sub> , % predicted, mean (SD)	48.4 (12.9)	46.2 (13.6)	46.6 (12.7)	48.7 (12.8)	47.5 (11.0)

Based on patients who received  $\geq 1$  dose of study drug in period 1.  
Richeldi L, et al. N Engl J Med 2011;365:1079–1087.

# Основные результаты TOMORROW : Дозировка 150 мг 2 р в день продемонстрировала существенное замедление падения ФЖЕЛ

В сравнение с плацебо нинтеданиб 150 мг дважды в день продемонстрировал лучшие результаты в замедлении падения ежегодного уровня ФЖЕЛ **60 мл vs 190 мл в группе плацебо**

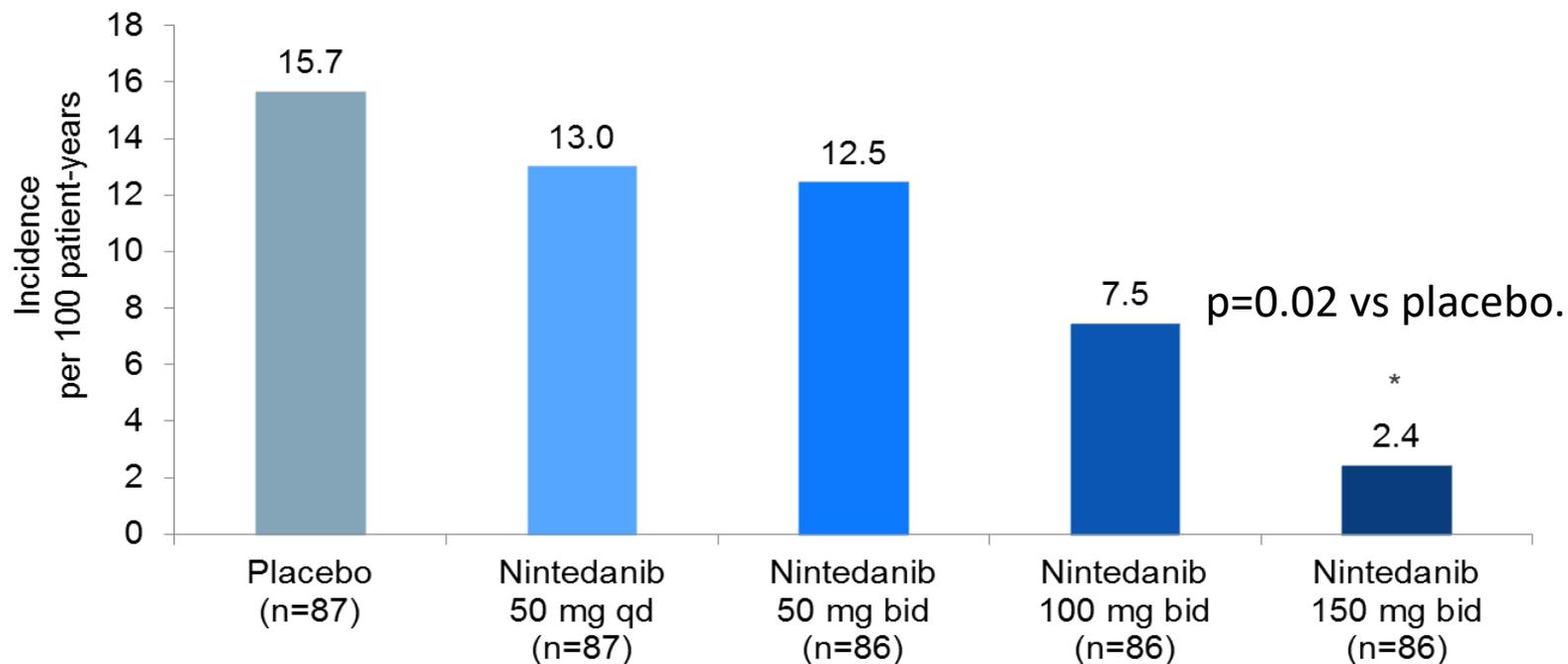


Difference between nintedanib 150 mg bid and placebo:  $p=0.064$  vs placebo (pre-specified primary multiplicity-corrected analysis [closed testing]);  $p=0.014$  vs placebo (pre-specified hierarchical testing).

Richeldi L, et al. N Engl J Med 2011;365:1079–1087.

# Основные результаты TOMORROW: Обострения

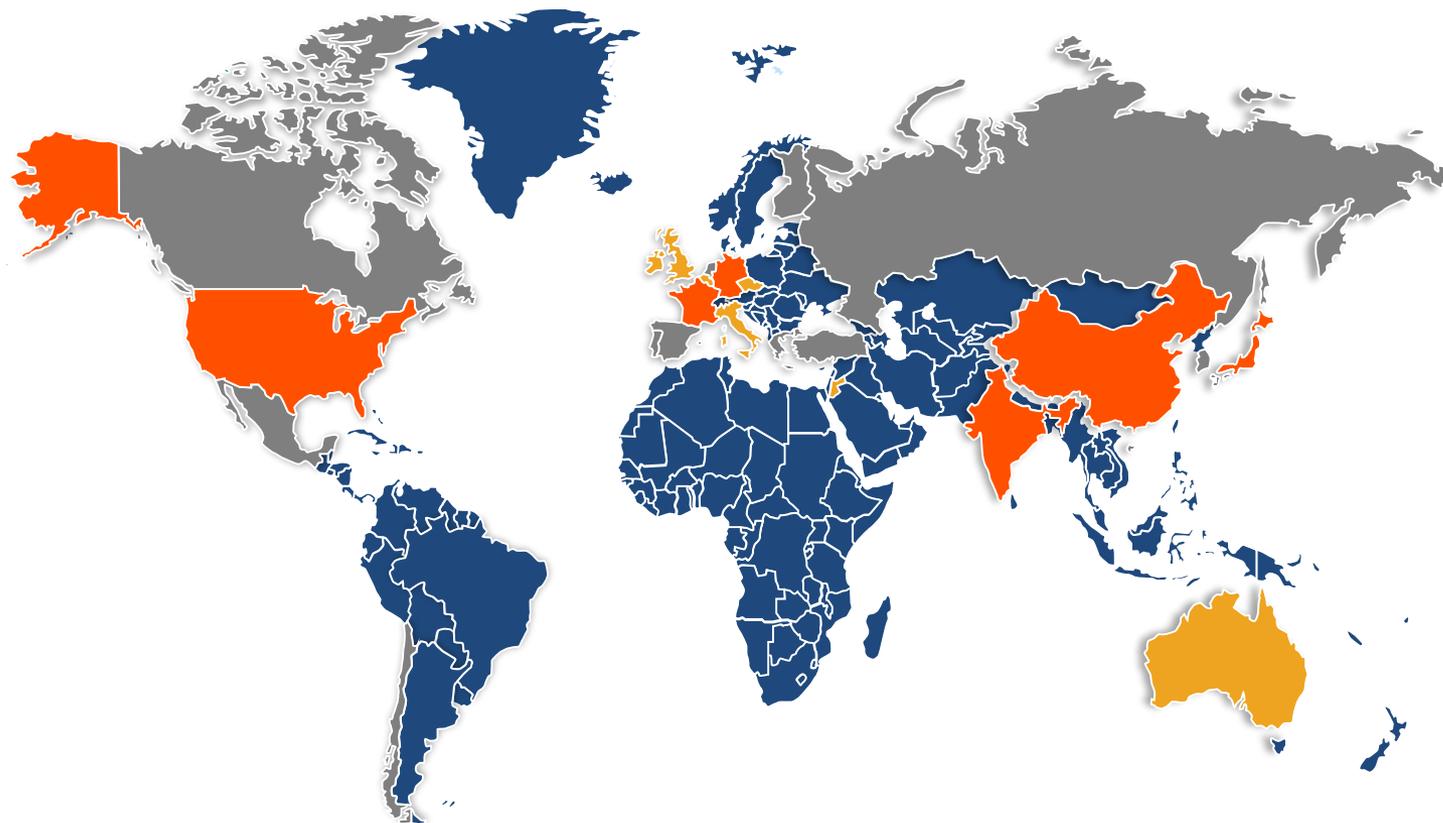
- В сравнение с плацебо нинтеданиб 150 мг дважды в день продемонстрировал лучшие результаты у уменьшения обострений



\*p=0.02 vs placebo.

Richeldi L, et al. N Engl J Med 2011;365:1079–1087.

# Исследования INPULSIS®



...были проведены в 205 центрах, 24 странах



**INPULSIS®-1**



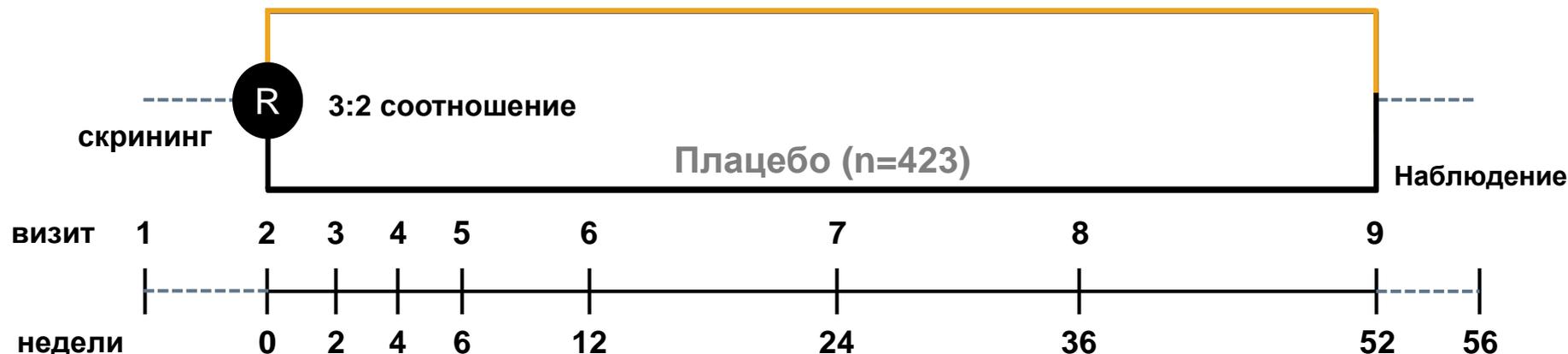
**INPULSIS®-2**



**INPULSIS®-1 and -2**

# Два повторяющихся друг друга, рандомизированных, слепых, плацебо контролируемых, исследования III фазы

Нинтеданиб 150 мг 2р/д (n=638)



## Первичная конечная точка

- годовая скорость снижения ФЖЕЛ (выраженная в мл за 52 недели)

## Главные вторичные точки

- время до первого обострения ИЛФ в течение 52 недель.(по отчетам исследователей)
- изменение общей оценки по респираторному опроснику больницы Св. Георгия (SGRQ) в течение 52 недель

## Безопасность

- Оценивалась как клинические и лабораторные изменения и НЯ
- Разрешены остановка приема и/или снижение дозы до 100 мг 2 р/с для уменьшения НЯ

# Основные критерии включения

Ранняя ст.  
заболевания

- Возраст  $\geq 40$  лет
- Диагноз ИЛФ в течение 5 лет до рандомизации
- КТВР проведена не позднее 12 мес. до скрининга
- КТВР картина, и морфологическая картина хирургической биопсия легких, если таковая была проведена, подтверждает диагноз ИЛФ, по централизованной верификации одного КТ эксперта и одного эксперта морфолога
- ФЖЕЛ  $\geq 50\%$  от прогнозируемого значения
- $DL_{CO}$  30–79% от прогнозируемого значения

**$DL_{CO}$**  – диффузионная способность легких (для монооксида углерода) ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. ; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

# Критерии соответствия по ВРКТ

В ситуации, когда данные биопсии были не доступны , в исследование включались пациенты со следующими критериями А В С; или А С; или В С .

<b>А</b>	Изменение легких по типу сотового легкого с преобладанием в базальных и периферических отделах
<b>В</b>	Наличие ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов
<b>С</b>	Нет атипичных признаков, особенно узлов и уплотнений . Синдром матового стекла, если и присутствует, то его выраженность, меньше, чем ретикулярные изменений

# Критерии соответствия по ВРКТ

ВС -нет сотового  
легкого на КТВР

В ситуации, когда данные биопсии были не доступны , в исследование включались пациенты со следующими критериями А В С; или А С; или В С .

<b>А</b>	Изменение легких по типу сотового легкого с преобладанием в базальных и периферических отделах
<b>В</b>	Наличие ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов
<b>С</b>	Нет атипичных признаков, особенно узлов и уплотнений . Синдром матового стекла, если и присутствует, то его выраженность, меньше, чем ретикулярные изменения

## Демографические данные и основные характеристики (1)

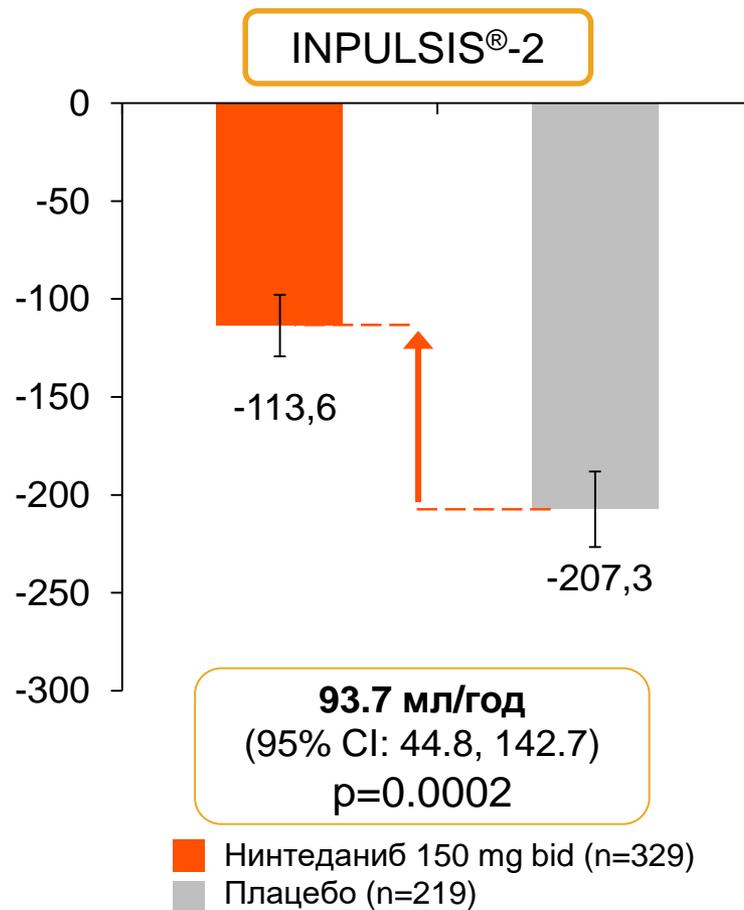
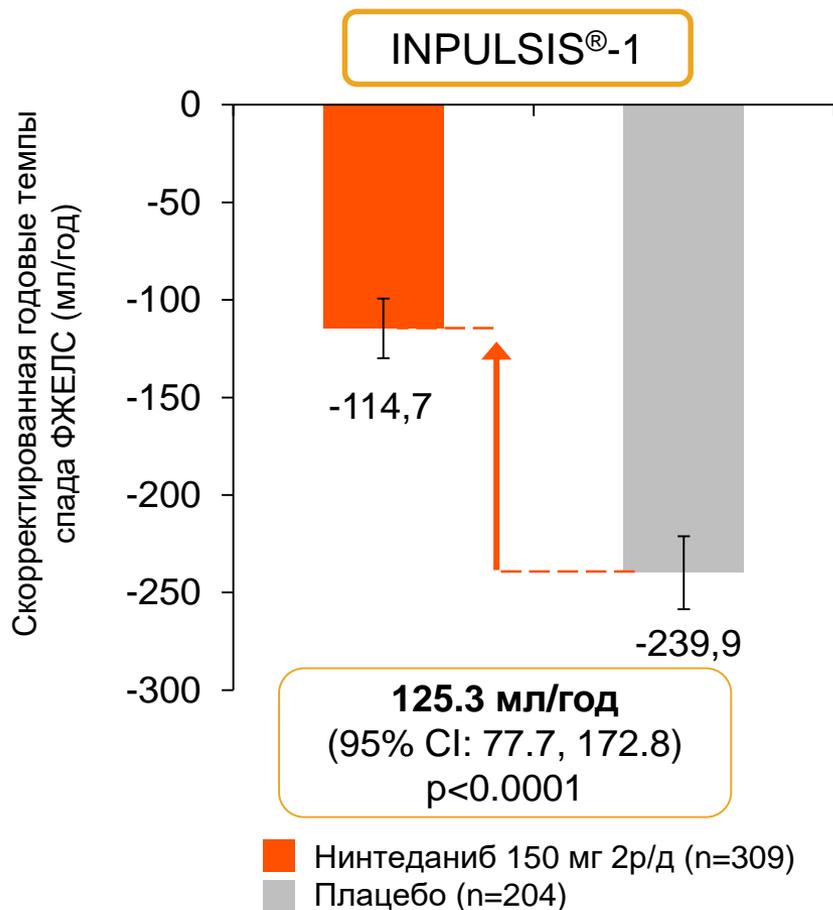
	INPULSIS®-1		INPULSIS®-2	
	Nintedanib 150 mg bid (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib 150 mg bid (n=329)	Placebo (n=219)
Возраст, годы, среднее (SD)	66.9 (8.4)	66.9 (8.2)	66.4 (7.9)	67.1 (7.5)
мужчины, n (%)	251 (81.2)	163 (79.9)	256 (77.8)	171 (78.1)
Раса*, n (%)				
европейцы	198 (64.1)	135 (66.2)	162 (49.2)	113 (51.6)
<b>азиаты</b>	<b>66 (21.4)</b>	<b>41 (20.1)</b>	<b>128 (38.9)</b>	<b>87 (39.7)</b>
Бывшие или все еще курят, n (%)	238 (77.0)	153 (75.0)	226 (68.7)	148 (67.6)
Время с момента постановки Ds , ИЛФ, годы, среднее (SD)	1.7 (1.4)	1.6 (1.4)	1.6 (1.3)	1.6 (1.3)
Хирургическая биопсия, n (%)	60 (19.4)	33 (16.2)	84 (25.5)	52 (23.7)

\*In France it is not permitted to collect data on race.

bid, twice daily; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; SD, standard deviation.

Richeldi et al. Efficacy and safety of nintedanib in IPF. NEJM 2014; 370:2071–82.

# Годовой уровень снижения: 50% уменьшение снижения функции легких



# INPULSIS 1 и 2

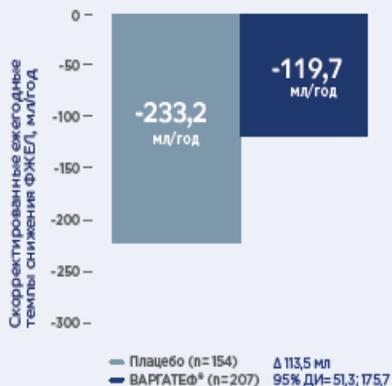
## Нинтеданиб эффективен как при ранних, так и при поздних стадиях болезни

ранняя стадия  
болезни

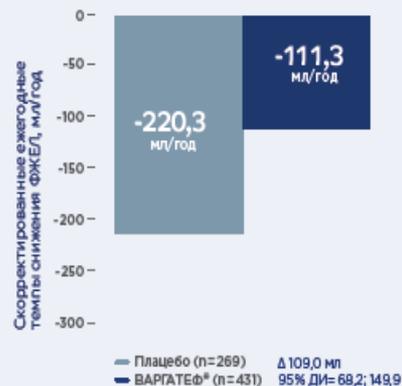
34% пациентов имели ФЖЕЛ  $\leq 70\%$   
от теоретического уровня

26% пациентов имели ФЖЕЛ  $> 90\%$   
от теоретического уровня

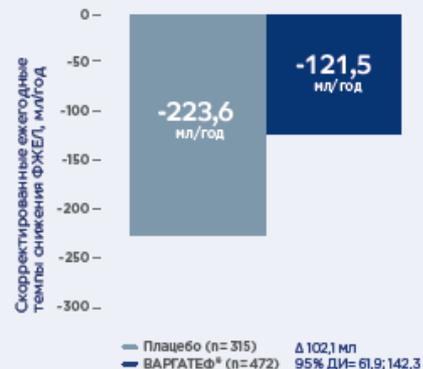
ФЖЕЛ  $\leq 70\%$  ОТ РАСЧЕТНОЙ



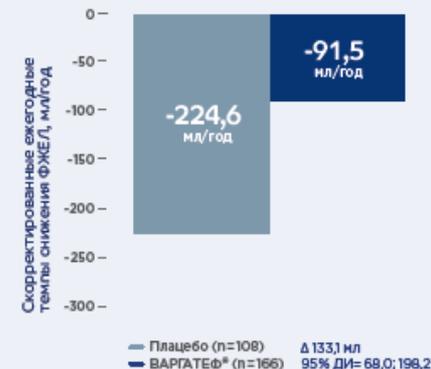
ФЖЕЛ  $> 70\%$  ОТ РАСЧЕТНОЙ



ФЖЕЛ  $\leq 90\%$  ОТ РАСЧЕТНОЙ



ФЖЕЛ  $> 90\%$  ОТ РАСЧЕТНОЙ

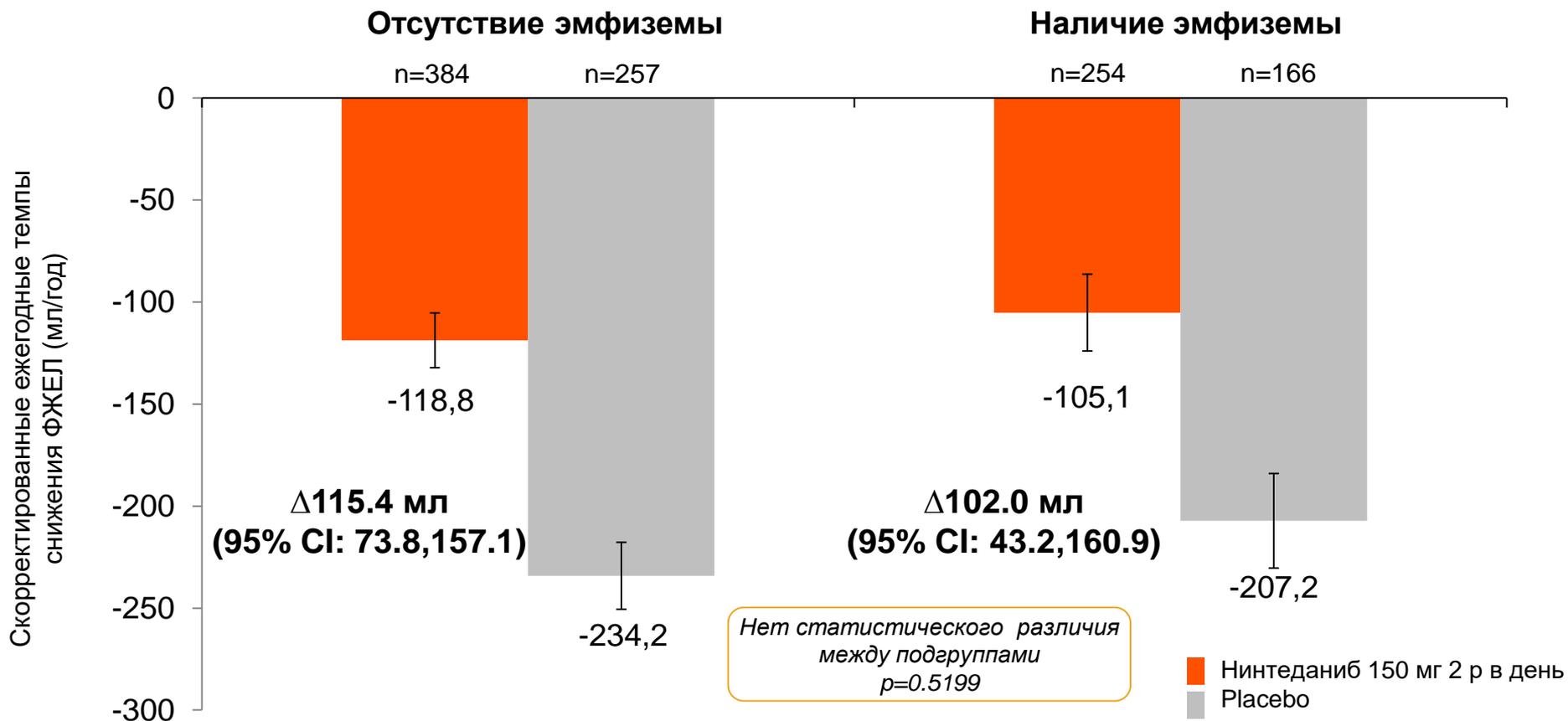


Costabel U. ERS 2014

Kolb M. ATS 2015

# Нинтеданиб эффективен не зависимо от наличия или отсутствия эмфиземы у пациентов

с сопутствующей эмфиземой

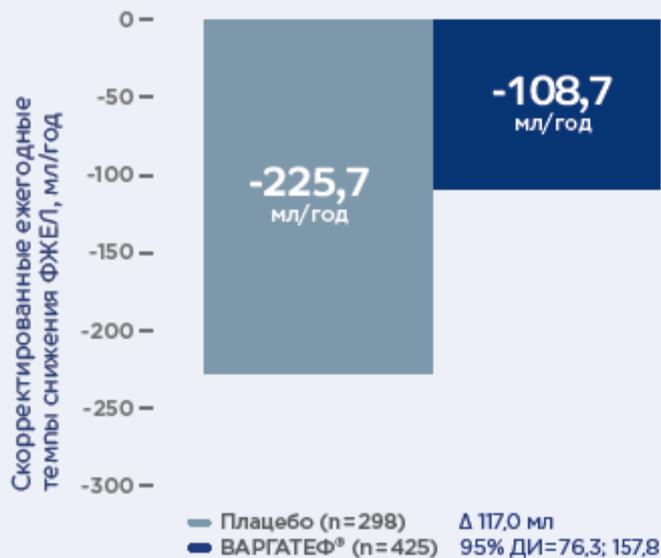


# Нинтеданиб эффективен вне зависимости от наличия или отсутствия сотового легкого

Только 32% пациентов имели картину ОИП на КТВР и биопсию

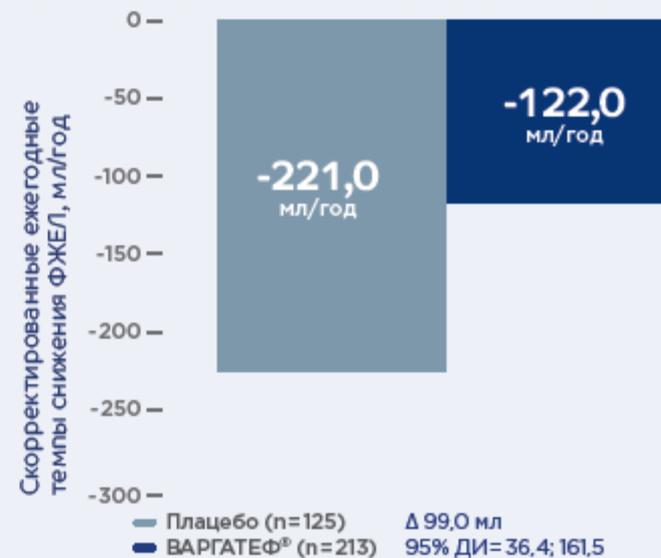
## НАЛИЧИЕ «СОТОВОГО ЛЕГКОГО»

ПО ДАННЫМ КТВР И/ЛИ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ОИП С ПОМОЩЬЮ ХИРУРГИЧЕСКОЙ БИОПСИИ ЛЕГКОГО



## ОТСУТСТВИЕ «СОТОВОГО ЛЕГКОГО»

ПО ДАННЫМ КТВР (ПРИЗНАКИ ВОЗМОЖНОЙ ОИП) И ОТСУТСТВИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОЙ БИОПСИИ ЛЕГКОГО



## Определение обострения

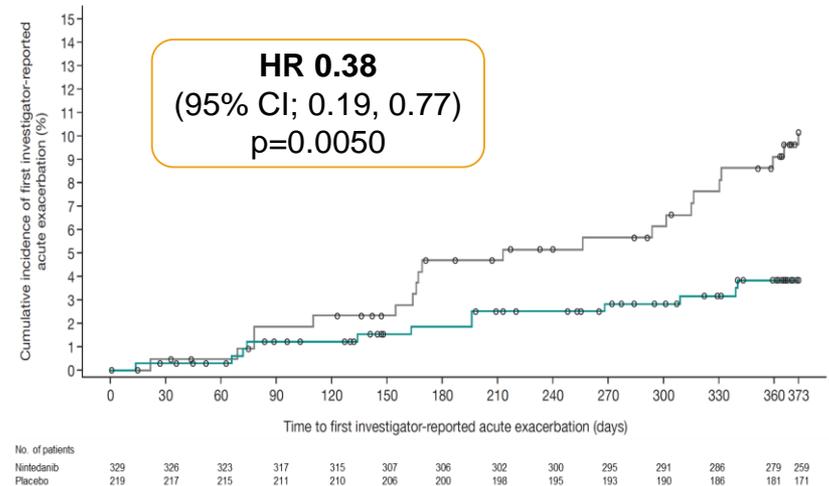
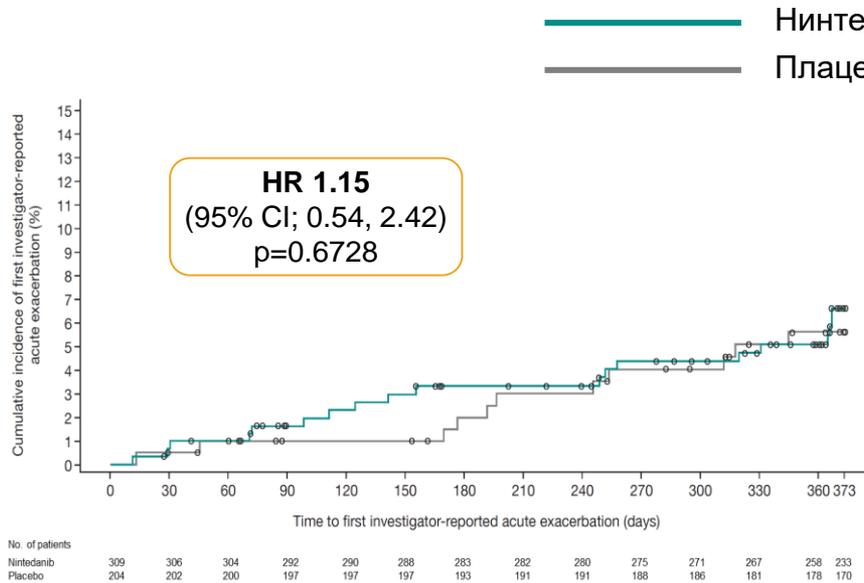
*Обострение было определено как событие, которое имело следующие критерии:*

- Необъяснимое нарастание одышки в течение последних 30 дней
- КТВР: новые билатеральные изменения по типу «матового стекла» и/или консолидатов, на фоне ретикулярных или сотовых изменений (соответствующих паттерну ОИП)
- Отсутствие данных о легочной инфекции (ТБ аспират или БАЛ)
- Исключены альтернативные причины:
  - ЛЖ сердечная недостаточность,
  - ТЭЛА,
  - установленные причины ОПЛ

# Время до первого обострения (по данным исследователей)

## INPULSIS®-1

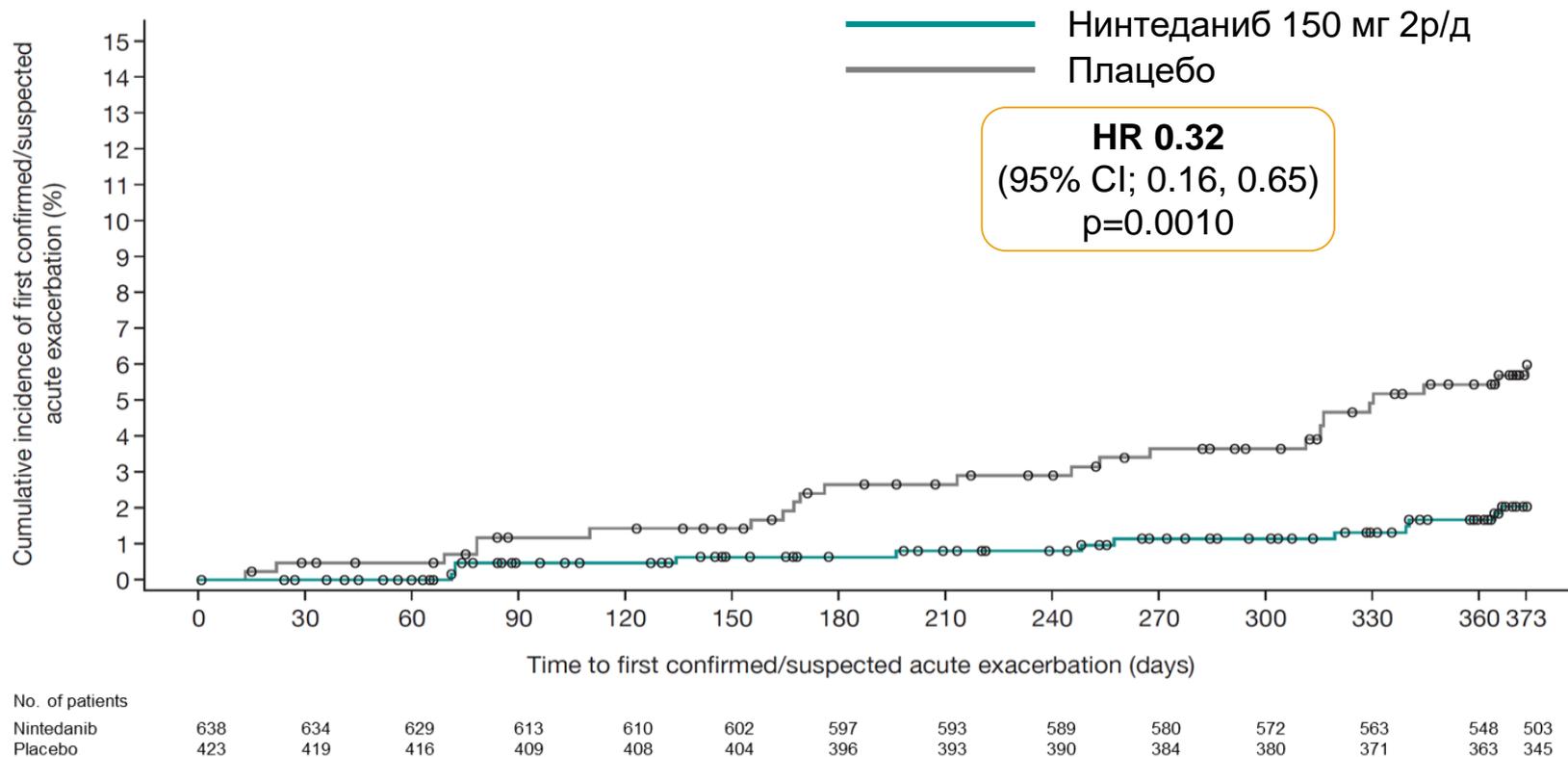
## INPULSIS®-2



	Нинтеданиб 150 мг 2 р/д (n=309)	Пласебо(n=204)	Нинтеданиб 150 мг 2 р/д (n=329)	Placebo (n=219)
пациенты ≥1 обострением, n (%)	19 (6.1)	11 (5.4)	12 (3.6)	21 (9.6)

bid, twice daily; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.  
 Richeldi et al. Efficacy and safety of nintedanib in IPF. NEJM 2014; 370:2071–82.

# Нинтеданиб значительно на 68% снижает риск развития обострений по данным независимого комитета (INPULSIS® объединённые данные)



	Нинтеданиб 150 мг 2 р/д (n=638)	Плацебо (n=423)
пациенты ≥1 обострением, n (%)	12 (1.9)	24 (5.7)

bid, twice daily; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.  
 Richeldi et al. Efficacy and safety of nintedanib in IPF. NEJM 2014; 370:2071–82.



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Respiratory Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/rmed](http://www.elsevier.com/locate/rmed)



# Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS<sup>®</sup> trials



Luca Richeldi <sup>a,\*</sup>, Vincent Cottin <sup>b</sup>, Roland M. du Bois <sup>c</sup>, Moisés Selman <sup>d</sup>, Toshio Kimura <sup>e</sup>, Zelie Bailes <sup>f</sup>, Rozsa Schlenker-Herceg <sup>g</sup>, Susanne Stowasser <sup>e</sup>, Kevin K. Brown <sup>h</sup>

<sup>a</sup> National Institute for Health Research, Southampton Respiratory Biomedical Research Unit and Clinical and Experimental Sciences, University of Southampton, University Road, Southampton, SO17 1BJ, UK

<sup>b</sup> Louis Pradel Hospital, Claude Bernard University Lyon 1, 28 Avenue du Doyen Lepine, 69677, Bron Cedex, Lyon, France

<sup>c</sup> Imperial College, London, SW7 2AZ, UK

<sup>d</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Calz. de Tlalpan 4502, Tlalpan, Mexico City, D.F., Mexico

<sup>e</sup> Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Str. 173, 55216, Ingelheim am Rhein, Germany

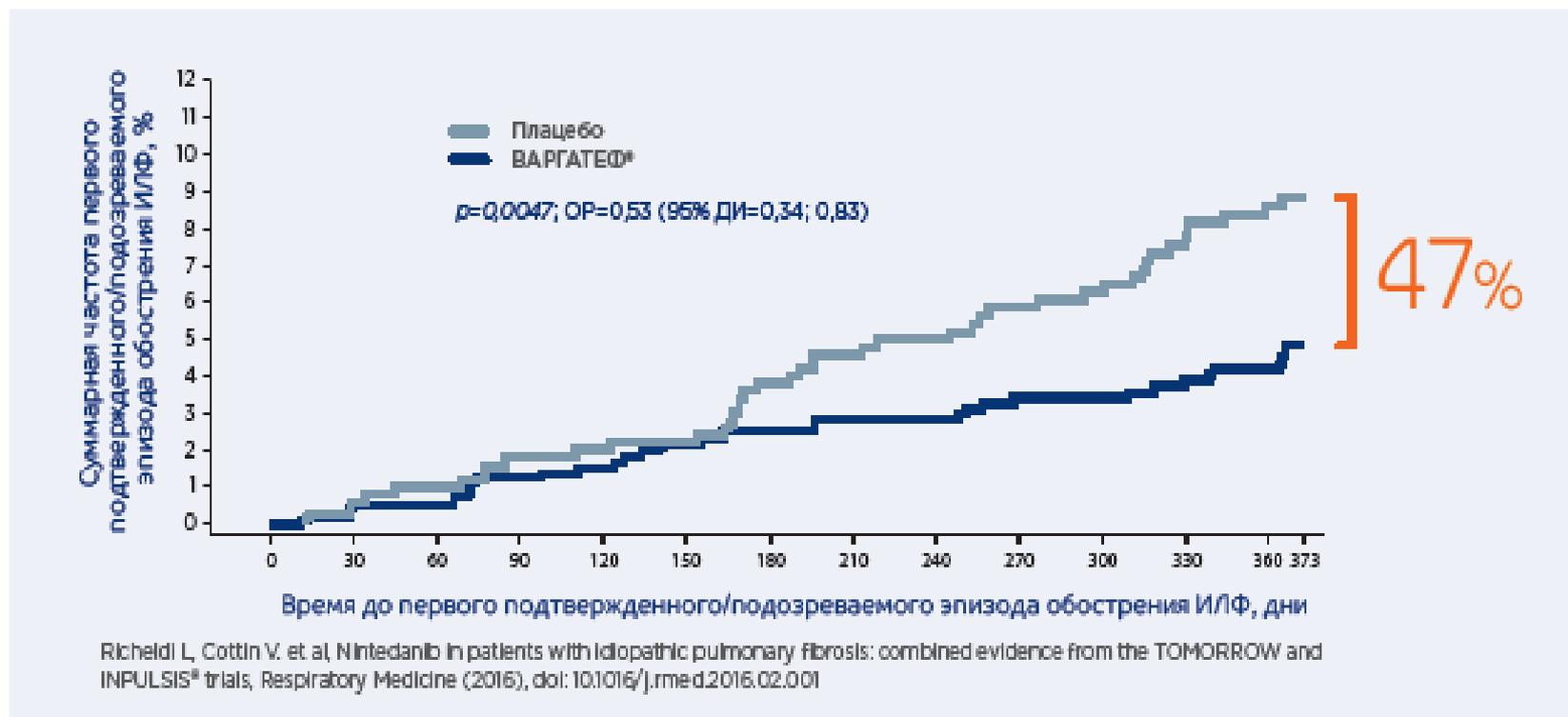
<sup>f</sup> Boehringer Ingelheim Ltd., Ellesfield Avenue, Bracknell, West Berkshire, RG12 8YS, UK

<sup>g</sup> Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT, 06877, USA

<sup>h</sup> National Jewish Health, 1400 Jackson St, Denver, CO, 80206, USA

# Нинтеданиб существенно снижает риск обострений на 47%

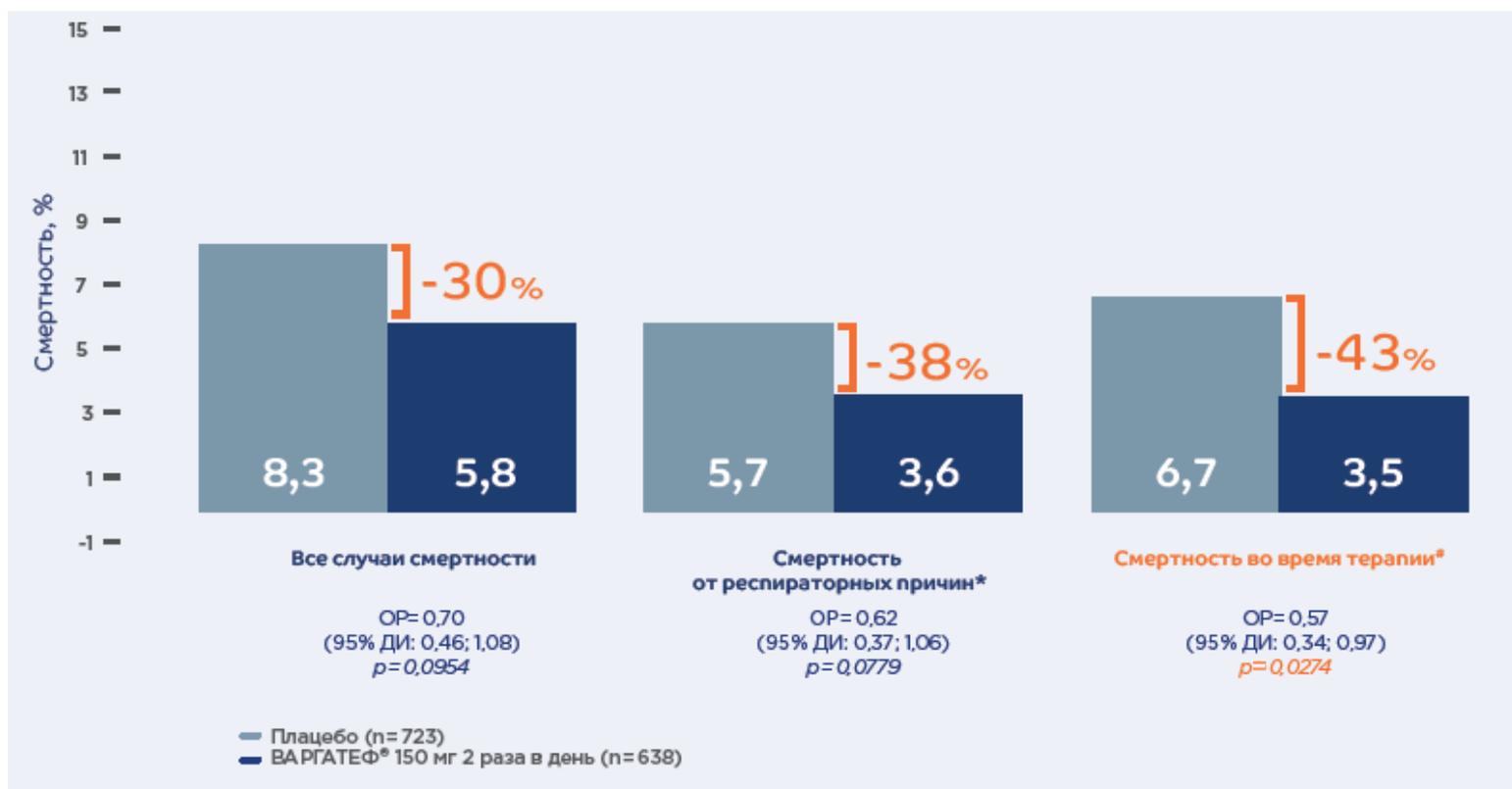
Анализ объединенных данных Tomorrow and Inpulsis®



Richeldi L et al. N Engl J Med 2014;370:2071–2082.

# Нинтеданиб снижает риск смерти

Анализ объединенных данных Tomorrow and Inpulsis®



Richeldi L et al. N Engl J Med 2014;370:2071–2082.

# В новом руководстве по ИЛФ (2015) показано сходное уменьшение риска смертности для нинтеданиба и пирфенидона

## AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

### An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary

An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline

Ganesh Raghu, Bram Rochweg, Yuan Zhang, Carlos A. Cuello Garcia, Arata Azuma, Juergen Behr, Jan L. Brozek, Harold R. Collard, William Cunningham\*, Sakae Homma, Takeshi Johkoh, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, Shandra L. Protzko, Luca Richeldi, David Rind, Moises Selman, Arthur Theodore, Athol U. Wells, Henk Hoogsteden, and Holger J. Schünemann; on behalf of the ATS, ERS, JRS, and ALAT

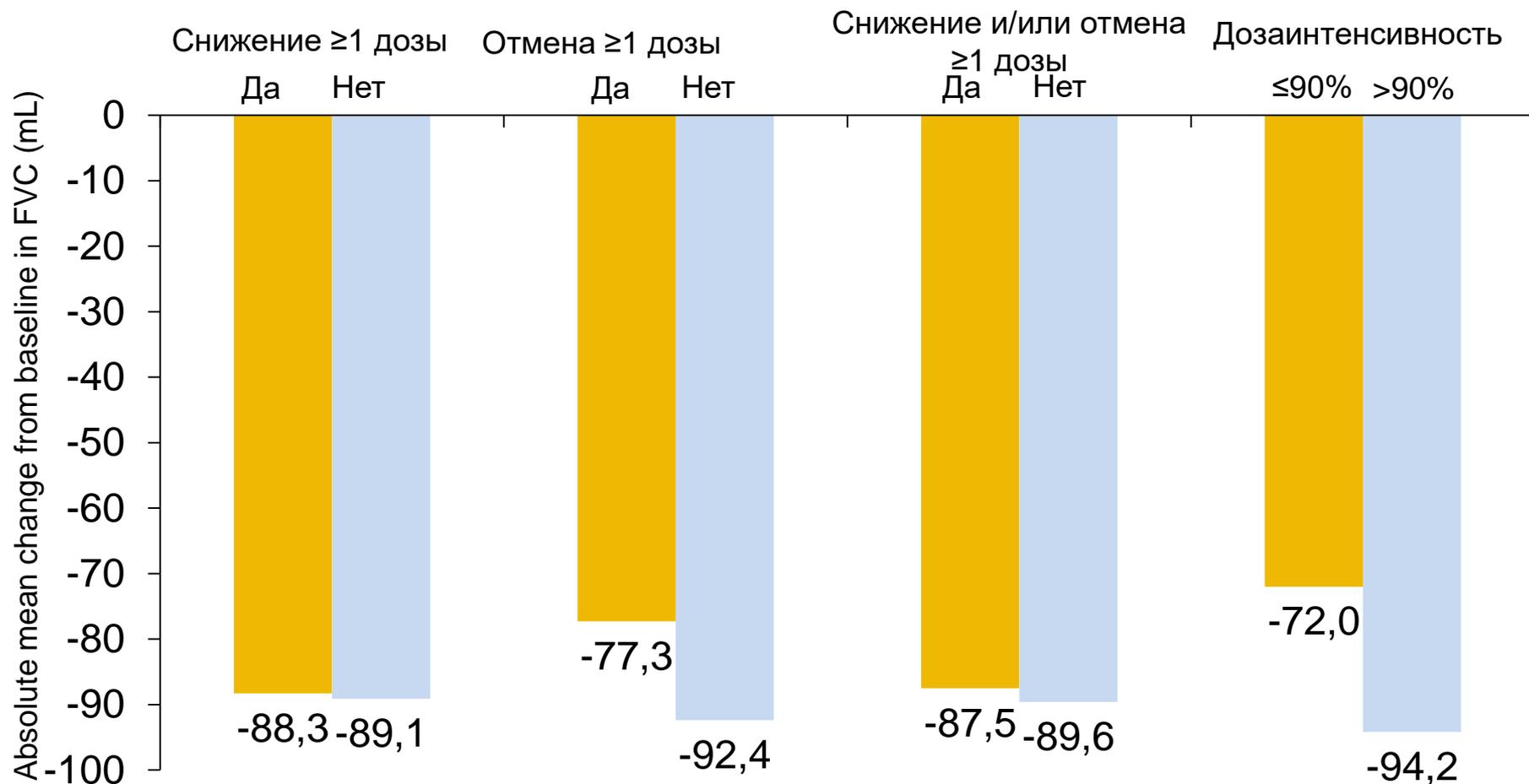
### Нинтеданиб

“Pooled analysis of these three trials [INPULSIS 1, INPULSIS 2, TOMORROW] showed an **RR of 0.70 (95% CI, 0.47–1.03;** moderate confidence) for mortality“

### Пирфенидон

“Pooled results from these trials [CAPACITY1, CAPACITY 2, ASCEND] suggested improved mortality with pirfenidone (**RR, 0.70; 95% CI, 0.47–1.02;** moderate confidence).“

# Снижение дозоинтенсивности или перерывы в терапии не приводили к значимому снижению эффективности



# Наиболее частые побочные эффекты\*

Кол-во пациентов (%)	INPULSIS®-1		INPULSIS®-2	
	Нинтедани 150 мг 2 раза в день (n=309)	Плацебо (n=204)	Нинтедани 150 мг 2 раза в день (n=329)	Плацебо (n=219)
<b>Диарея</b>	<b>190 (61.5)</b>	38 (18.6)	<b>208 (63.2)</b>	40 (18.3)
<b>Тошнота</b>	<b>70 (22.7)</b>	12 (5.9)	<b>86 (26.1)</b>	16 (7.3)
Назофарингит	39 (12.6)	34 (16.7)	48 (14.6)	34 (15.5)
Кашель	47 (15.2)	26 (12.7)	38 (11.6)	31 (14.2)
Прогрессирование <sup>†</sup>	31 (10.0)	21 (10.3)	33 (10.0)	40 (18.3)
Бронхит	36 (11.7)	28 (13.7)	31 (9.4)	17 (7.8)
Инфекция ВДП	28 (9.1)	18 (8.8)	30 (9.1)	24 (11.0)
Одышка	22 (7.1)	23 (11.3)	27 (8.2)	25 (11.4)
<b>Снижение аппетита</b>	<b>26 (8.4)</b>	14 (6.9)	<b>42 (12.8)</b>	10 (4.6)
<b>Рвота</b>	<b>40 (12.9)</b>	4 (2.0)	<b>34 (10.3)</b>	7 (3.2)
<b>Потеря веса</b>	<b>25 (8.1)</b>	13 (6.4)	<b>37 (11.2)</b>	2 (0.9)

Based on adverse events with onset after first dose and up to 28 days after the last dose of trial medication

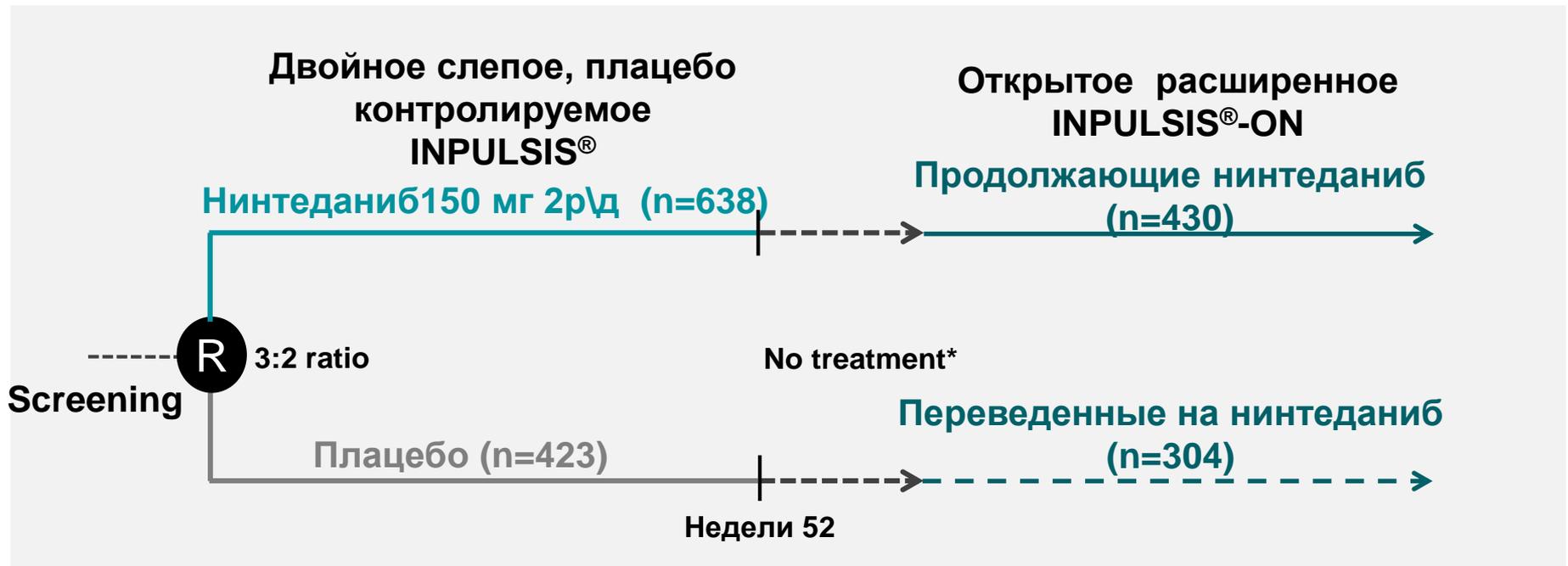
\*Adverse events with an incidence of >10% in any treatment group. †Corresponds to the MedDRA term 'IPF', which included disease worsening and IPF exacerbations

Richeldi et al. Efficacy and safety of nintedanib in IPF. NEJM 2014; 370:2071–82.

# Большинство случаев диареи были легкой или средней степени тяжести

Кол-во пациентов (%)	INPULSIS®-1		INPULSIS®-2	
	Нинтеданиб 150 мг 2 раза в день (n=309)	Плацебо (n=204)	Нинтеданиб 150 мг 2 раза в день (n=329)	Плацебо (n=219)
Тяжелая диарея	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.5)
<b>Диарея приведшая к отмене терапии</b>	<b>14 (4.5)</b>	0 (0.0)	<b>14 (4.3)</b>	1 (0.5)
Интенсивность других НЯ				
легкая	<b>103 (54.2)</b>	29 (76.3)	<b>123 (59.1)</b>	31 (77.5)
средняя	<b>75 (39.5)</b>	9 (23.7)	<b>75 (36.1)</b>	7 (17.5)
тяжелая	11 (5.8)	0 (0.0)	10 (4.8)	2 (5.0)

# INPULSIS® and INPULSIS®-ON: дизайн исследования



- Пациенты, которые завершили INPULSIS® (52- недели терапии и период наблюдения 4 недели), могли и хотели получать терапию нинтеданибом, были включены в INPULSIS®-ON
- Цель: оценить эффективность и безопасность в длительном периоде
- База данных закрыта для анализа в ноябре 2014
- Есть предварительный анализ эффективности и безопасности

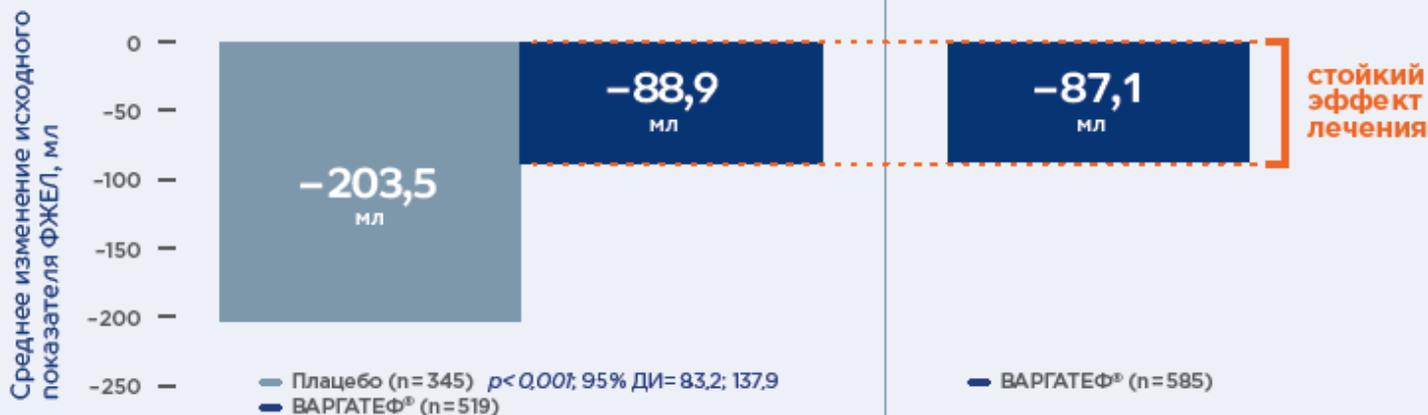
\*Per protocol, the off-treatment period between INPULSIS® and INPULSIS®-ON could be between 4 and 12 weeks.

# Эффективность и безопасность препарата Варгатеф® сохранялась более 2 лет в открытом расширенном исследовании

В промежуточном анализе открытого расширенного исследования (INPULSIS®-ON) изменение исходного показателя ФЖЕЛ сохранялось более 2 лет в группе ВАРГАТЕФ®

ОБОБЩЕННЫЙ АНАЛИЗ INPULSIS® НА 52 НЕДЕЛЕ<sup>2</sup>

INPULSIS® НА 48 НЕДЕЛЕ<sup>22</sup>



Средняя длительность – 29,2 месяца ( $\pm 6,6$  мес)

Мин-макс длительность – 11,9–40,6 месяца

# INPULSIS-ON: Наиболее частые НЯ

N (%)	INPULSIS®		INPULSIS®-ON	
	Нинтеданиб (n=638)	Плацебо (n=423)	Продолжающие нинтеданиб (n=430)	Вновь получающие нинтеданиб (n=304)
<b>Длительность, мес, (СЗ)</b>	<b>10.3 (3.4)</b>	<b>10.8 (2.8)</b>	<b>17.2 (6.6)</b>	<b>16.0 (7.3)</b>
<b>Диарея</b>	398 (62.4)	78 (18.4)	<b>272 (63.3)</b>	<b>195 (64.1)</b>
<b>Кашель</b>	85 (13.3)	57 (13.5)	76 (17.7)	46 (15.1)
<b>Тошнота</b>	156 (24.5)	28 (6.6)	<b>61 (14.2)</b>	<b>58 (19.1)</b>
<b>Прогрессирование ИЛФ*</b>	64 (10.0)	61 (14.4)	72 (16.7)	46 (15.1)
<b>Назофарингит</b>	87 (13.6)	68 (16.1)	60 (14.0)	43 (14.1)
<b>Бронхит</b>	67 (10.5)	45 (10.6)	66 (15.3)	36 (11.8)
<b>Одышка</b>	49 (7.7)	48 (11.3)	59 (13.7)	39 (12.8)
<b>Потеря веса</b>	62 (9.7)	15 (3.5)	<b>36 (8.4)</b>	<b>48 (15.8)</b>
<b>Пониженный аппетит</b>	68 (10.7)	24 (5.7)	32 (7.4)	<b>45 (14.8)</b>
<b>Инфекция ВДП</b>	58 (9.1)	42 (9.9)	48 (11.2)	26 (8.6)
<b>Рвота</b>	74 (11.6)	11 (2.6)	<b>41 (9.5)</b>	<b>27 (8.9)</b>

- ✓ Длительная терапия нинтеданибом (**медиана 29.2 мес, max 40.6 мес**) продемонстрировала приемлемый профиль безопасности и переносимости
- ✓ В исследовании INPULSIS®-ON не было зарегистрировано ни одного нового НЯ

Adverse events reported in >10% of patients in any treatment group in INPULSIS® or INPULSIS®-ON.

\*Corresponds to MedDRA term 'IPF', which included disease worsening and IPF exacerbations.

# Варгатеф

- ✓ Капсулы 150 мг № 60; 100 мг №60
- ✓ Суточная доза 300 мг и стартовая терапия 300 мг (не требуется титрование дозы)
- ✓ Принимается 2 раза в день => **1 упаковка 150 мг -1 месяц терапии**
- ✓ У 60% пациентов развиваются НЯ со стороны ЖКТ:
  - диарея (лоперамид, диета, модификация дозы)
  - тошнота, рвота (метаклопрамид, ондансетрон, диета, поведение, модификация дозы)
  - повышение активности трансаминаз (модификация дозы, отмена)
- ✓ НЯ были прогнозируемые и корректируемые, только менее 5-ти % пациентов было снято с терапии из-за НЯ
- ✓ Эффективность терапии не снижается при снижении дозы или перерывах в терапии

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ® (в сокращении)

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ВАРГАТЕФ®.

**Регистрационное удостоверение:** ЛП-002830.

**МНН:** нинтеданиб.

**Лекарственная форма и состав:** Капсулы, 100 мг и 150 мг.

Активное вещество: нинтеданиба этансульфонат.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противоопухольевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор.

**Показания к применению:** Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом.

Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит)- для лечения и замедления прогрессирования заболевания.

## **Противопоказания:**

Гиперчувствительность к нинтеданибу или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (опыт применения отсутствует); активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует); детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует).

В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата.

**С осторожностью:** Нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам; артериальная тромбоэмболия.

**Способ применения и дозы:** Капсулы принимают внутрь предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая.

## **НМРЛ**

Рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом.

ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг.

После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития неприемлемой токсичности.

## **ИЛФ**

Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов.

### **Изменение дозы в случае развития нежелательных реакций**

В качестве первоначальной меры для устранения побочных эффектов рекомендуется временный перерыв в лечении препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию. Лечение может возобновляться в уменьшенной дозе.

Для обеспечения индивидуальной безопасности и переносимости рекомендуется снижение суточной дозы препарата на 100 мг (то есть, уменьшение разовой дозы на 50 мг). Если нежелательная реакция (реакции) сохраняется, то есть, если пациент не переносит препарат в дозе 100 мг два раза в день, лечение должно прекращаться.

**Побочное действие.** Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба являются, диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота; тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, снижение массы тела – для ИЛФ.

## **Особые указания.** Желудочно-кишечные расстройства

### **Диарея**

Лечение диареи (адекватная гидратация и антидиарейные лекарственные средства, например, лоперамид) следует проводить при появлении первых признаков. В случае развития диареи может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или прекращение терапии.

### **Тошнота и рвота**

В случае сохранения симптомов тошноты и рвоты, несмотря на симптоматическое лечение (включая противорвотную терапию), может потребоваться снижение дозы, прерывание лечения или прекращение терапии.

### **Контроль функции печени**

#### **НМРЛ**

В связи с повышением концентрации препарата в крови риск развития нежелательных явлений может быть выше у пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью).

После начала терапии рекомендуется тщательный контроль активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина (периодически, во время начала комбинации с доцетакселом, т.е. в начале каждого лечебного цикла). Если отмечается существенное повышение активности печеночных ферментов, может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или прекращение терапии препаратом ВАРГАТЕФ. Перед началом комбинированного лечения препаратом ВАРГАТЕФ и доцетакселом должны определяться уровень АЛТ/АСТ, ЩФ и билирубина. Эти показатели следует мониторировать периодически во время лечения, в начале каждого цикла терапии и ежемесячно, если прием препарата ВАРГАТЕФ продолжается в виде монотерапии после прекращения терапии доцетакселом. Если выявляется соответствующее повышение ферментов печени, может потребоваться перерыв в лечении, снижение дозы или прекращение терапии препаратом ВАРГАТЕФ. В случае повышения активности ферментов печени (АСТ/АЛТ) более чем в 3 раза по сравнению с ВГН в сочетании с повышением уровня билирубина в 2 и более раза по сравнению с ВГН, и повышением ЩФ менее чем в 2 раза по сравнению с ВГН, терапию препаратом ВАРГАТЕФ следует прервать. Если не будет установлена альтернативная причина изменений этих лабораторных показателей, препарат ВАРГАТЕФ следует окончательно отменить.

#### **ИЛФ**

В связи с повышением концентрации препарата в крови риск развития нежелательных явлений может быть выше у пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью). Пациенты с легкими нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью) должны получать сниженную дозу препарата ВАРГАТЕФ.

Рекомендуется оценивать активность ферментов печени и билирубина до начала терапии препаратом ВАРГАТЕФ, а затем периодически во время лечения (например, при каждом визите пациента) или по клиническим показаниям.

В случае повышения уровня АСТ или АЛТ более чем в 3 раза выше ВГН рекомендовано уменьшить дозу или прервать терапию препаратом ВАРГАТЕФ и наблюдать пациента. Как только показатели ферментов печени вернутся к исходному уровню, доза препарата ВАРГАТЕФ может быть вновь повышена до 150 мг два раза в день, или лечение может быть возобновлено в сниженной дозе 100 мг два раза в день, которая впоследствии может быть повышена до максимальной рекомендованной суточной дозы.

**Форма выпуска.** Капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в АI/AI блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению.

**Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке в сухом месте при температуре не выше 25 °С и в недоступном для детей месте.

**Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности.

**Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр.3

Тел: +7 495 544 50 44

Факс: +7 495 544 56 20