



**ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική»

**ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ
ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ
ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ**

ΑΝΔΡΕΑΣ Η. ΚΟΥΛΕΛΙΔΗΣ

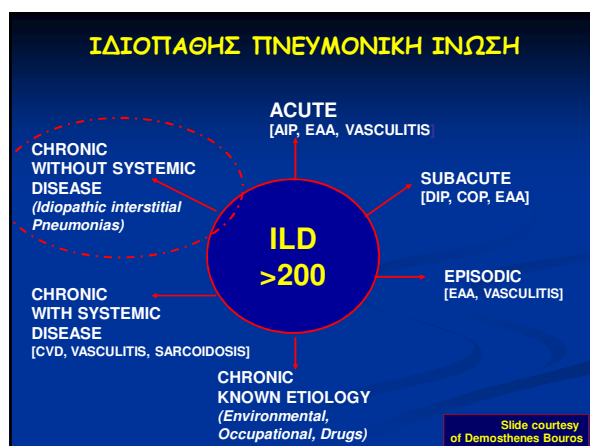
Επιβλέπων: Καθηγητής Πνευμονολογίας κος Δημοσθένης Μπούρος

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

- Καθηγητή Πνευμονολογίας και επιβλέποντα της εργασίας κος Δημοσθένη Μπούρο
- Καθηγητή Φαρμακολογίας και διευθυντή του μεταπτυχιακού προγράμματος κος Γεώργιο Κολιό
- Σε όλους τους ομιλητές των μαθημάτων του μεταπτυχιακού προγράμματος
- Στον πνευμονολόγο κος Αργύριο Τζουβελέκη
- Στην γυναίκα μου και την οικογένεια μου

ΔΟΜΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ

- Εισαγωγή (ΙΠΠΙ, Πιρφενιδόνη)
- Ειδικό μέρος της μελέτης
- Αποτελέσματα της μελέτης
- Συμπεράσματα



American Thoracic Society Documents

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management 2-29 / 100.000

Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-Francois 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 Richiardi, Mónica Selman, Rosalind F. Duddell, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Hodger J. Schünemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis

This Official Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS), the Japanese Respiratory Society (JRS), and the Latin American Thoracic Association (ALAT) was approved by the ATS Board of Directors, November 2010; the ERS Executive Committee, September 2010; the JRS Board of Directors, December 2010; and the ALAT Executive Committee, November 2010.

This Statement has been formally endorsed by the Society of Thoracic Radiology and by the Pulmonary Pathology Society

available at www.sciencedirect.com 19,5% - 4,63 / 100.000

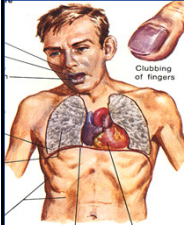
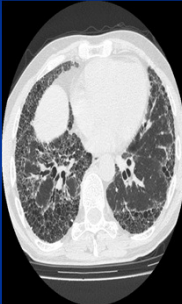
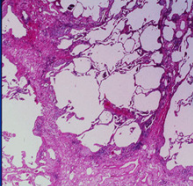
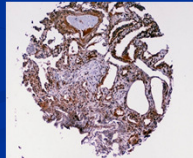
ELSEVIER ScienceDirect journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed

Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece*

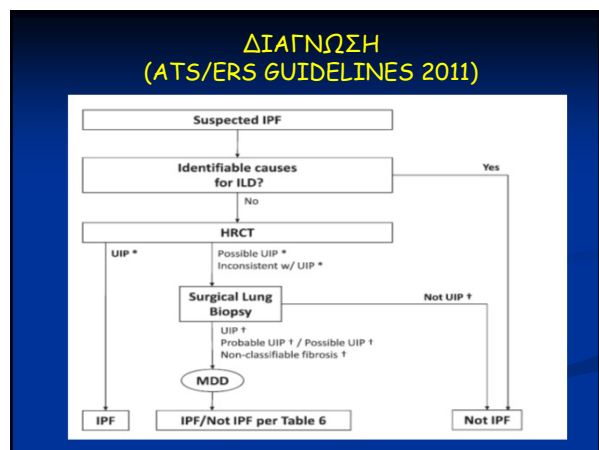
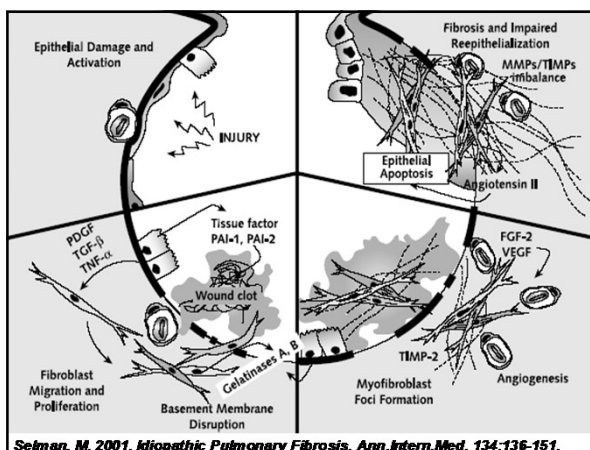
A. Karakatsani^a, D. Papakosta^b, A. Rapti^c, K.M. Antoniou^d, M. Dimadi^e, A. Markopoulou^g, P. Latsi^{f,g}, V. Polychronopoulos^g, G. Birba^c, Labrakis Ch^c, D. Bouras^{h,*}

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΙΠΠ

FIVE-YEAR SURVIVAL RATE : 20%

SYMPTOMS
Chronic dry cough
Progressive dyspnea



Treatment What's Coming Down The IPF Pike?

Slide courtesy of Demosthenes Bouros

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

N- ΑΚΕΤΥΛΟΚΥΣΤΕΪΝΗ (IPF IGENTIA TRIAL)

- Αντιοξειδωτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται στην πνευμονολογία ως βλεννολυτικό
- Δόση 600mg 1 x 3 (Χορήγηση p.o ή aerosol)
- Αναπληρώνει τη γλουταθειόνη η οποία βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στους πνεύμονες των ασθενών με ΙΠΠ
- Θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τις λειτουργικές δοκιμασίες
- Χωρίς βελτίωση στην θνητότητα, δύσπνοια ή ποιότητα ζωής
- Προτείνεται ως θεραπεία σε μειονότητα ασθενών

IN THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
ORIGINAL ARTICLE
High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis
Maurits D'Amico, M.D., Joerges Behr, M.D., Roland Buhl, M.D., Ulrich Costabel, M.D., P.N., Richard Doshiwajra, M.D., Herb M. Jansen, M.D., William MacNee, M.D., Michael Thoenes, M.D., Henrik Wallers, M.D., Francois Laurent, M.D., Andrew G. Nicholson, M.D., Eric K. Verbeek, M.D., John W. Wainwright, M.D., Christopher G.B. Flume, M.D., Friedrich Cramer, M.D., Stefano Frascianni, M.D., Paul Lee Voo, M.D., Jui-Hsiang Chen, M.D., Eugenio Rodriguez-Rodriguez, M.D., Giovanna Spina, Ph.D., Ida Lankhorst, M.D., Marco Sordani, M.D., and Mauro Montanari, Ph.D., for the IGENTIA Study Group
N Engl J Med 2005;353:2229-42

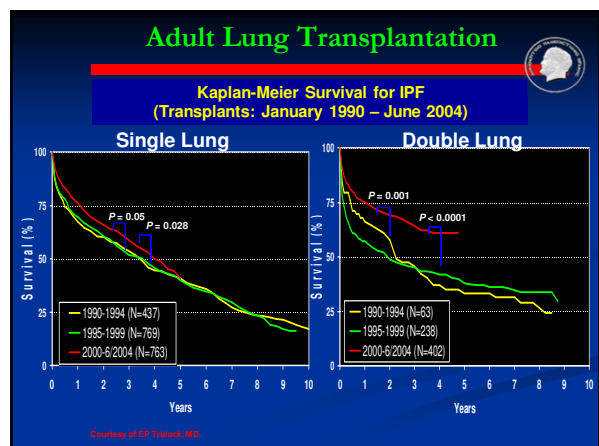
ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΜΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΑΖΑΘΙΟΠΡΙΝΗ)

Μελέτη PANTHER - 2012

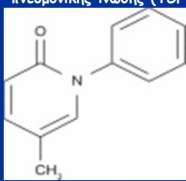
- Συνδυασμός prednιζόνης, αζαθειοπρίνης και N-ακετυλοκυστεΐνης σε 77 ασθενείς
- Συνδυασμός N-ακετυλοκυστεΐνης και εικονικού φαρμάκου σε 78 ασθενείς
- Αυξημένος αριθμός θανάτων στο σκέλος με τον τριπλό συνδυασμό (8 προς 1, p=0.01) και αυξημένες νοσηλείες (23 προς 7, p<0.001)
- Διακοπή σκέλους τριπλού συνδυασμού

IN THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
ORIGINAL ARTICLE
Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis
The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network*
ABSTRACT
N Engl J Med 2012;366:1968-77



ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗ (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone)

- Κατηγορία των ανοσοκατασταλτικών (Immunosuppressants - ATC code: L04AX05)
- Αντι-ινωτική και αντιφλεγμονώδη δράση in vivo και in vitro μοντέλα
- Αναστολή πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών και την εναπόθεση κολλαγόνου
- Επίδραση σε παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της πνευμονικής ίνωσης (TGF-β, TNF-α)



Chemical structure of Pirfenidone: Cc1cc(C(=O)Nc2ccccc2)cn1

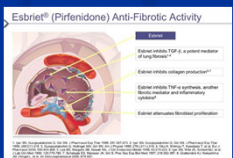


Diagram illustrating the anti-fibrotic activity of Pirfenidone (Esbriet®) in the lungs. It shows the inhibition of TGF-β signaling, which leads to reduced collagen synthesis and increased matrix degradation.

Source: Gani et al., 2011

ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗ Φαρμακοκινητική

- ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ**
 - > 20-60 λεπτά
 - > Σε υγιείς ενήλικες (50-66 ετών) μαζί με φαγητό η απορρόφηση μειώθηκε ενώ η AUC παρέμεινε σε ποσοστό 80-85% σε σχέση με τους ασθενείς που το έλαβαν νηστικοί
 - > Μαζί με φαγητό λιγότερες παρενέργειες
- ΚΑΤΑΝΟΜΗ**
 - > Πρωτεΐνες του πλάσματος και κυρίως με την αλβουμίνη (50% έως 58%)
 - > Όγκος κατανομής περίπου 70 l

Source: Rubin et al., 2009

ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗ Φαρμακοκινητική

- ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ**
 - > CYP1A2 (48%)
 - > CYP2C9, 2C19, 2D6, και 2E1 (13%)
 - > Μεταβολίζεται γρήγορα σε 5-καρβοξύ-πιρφενιδόνη με οξειδωση της μεθυλικής ομάδας
 - > Απεκκρίνεται στα ούρα χωρίς ενεργούς μεταβολίτες
- ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ**
 - > Νεφρική οδός
 - > T_{1/2} : 2,4 ώρες
 - > Ποσοστό μεγαλύτερο του 80% αποβάλλεται στις πρώτες 24 ώρες
 - > Μεγαλύτερο ποσοστό ως 5-καρβοξύ-πιρφενιδόνη
 - > 1% αποβάλλεται αναλλοίωτη

Source: Rubin et al., 2009

ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗ (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone)

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗΣ (Esbriet®)	
ΕΝΔΕΙΞΗ	Ήπια προς μέτρια δύσπνοια πνευμονική ίνωση
ΜΟΡΦΗ	Capsules 267mg
ΔΟΣΗ	801 mg
ΣΥΝΧΟΝΙΤΗΤΑ	Τρεις φορές την ημέρα
ΟΔΟΣ ΔΟΣΗΛΗΨΗΣ	Δια του στόματος (per os) μαζί με φαγητό
C _{MAX}	7,9 mg/L
AUC (συνένταξη στα πλάσμα 0-24h)	59,3 mg·h/L
Μέσος χρόνος για C _{MAX}	3,5 h
Χρόνος ημίσεως ζωής (T _{1/2})	2,4 h
Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνές Λοιμώξεις ανώτατου αναπνευστικού και ουροποιητικού, ανορεξία, απώλεια σωματικού βάρους, ζάλη, πονοκέφαλος, εστιακές ψαροστασεώς διαταραχές Πολύ συχνές Δυσπνόια, ναυτία, διάρροια, φωτοαίσθησία, εφάνθημα
Εργαστηριακές εξετάσεις	Αίθρηση τριών τρανσαμινοπών (SGOT, SGPT)

ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗ Προσοχή στη χορήγηση

- **ΗΠΑΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**
 - Αναστολείς του CYP1A2 (φλουβοξαμίνη)
 - Αναστολείς του CYP2C9 (αμιοδαρόνη, φλουκοναζόλη)
 - Αναστολείς του 2C19 (χλωραμφενικόλη)
 - Αναστολείς του 2D6 (φλουοετίνη, παροξετίνη)
- **ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΙΤΑΡΚΕΙΑ**
 - Σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) - δεν χορηγείται
 - Ήπια έως μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/min) δεν βρέθηκαν διαφορές στην φαρμακοκινητική του φαρμάκου κυρίως λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής
- **ΚΥΗΣΗ -ΘΗΛΑΣΜΟΣ**
 - Δεν υπάρχουν δεδομένα

ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗ

- 2008 - Έγκριση για χορήγηση στην Ιαπωνία με το εμπορικό όνομα Pirespa® (Shionogi & CO.,Ltd) - **AZUMA**
- 2011 - Έγκριση από την Ευρωπαϊκή Ένωση με την εμπορική ονομασία Esbriet® (InterMune UK LTD) - **AZUMA - CAPACITY**
- Στην Αμερική απαιτήθηκε μία ακόμα μελέτη φάσης III για την έγκριση του φαρμάκου από τον οργανισμό φαρμάκων (FDA) και αυτή τη στιγμή πραγματοποιείται η μελέτη **ASCEND** [ClinicalTrials.gov identifier: NCT 013 66209] με τον πρώτο ασθενή να έχει ενταχθεί τον Ιούλιο του 2011

AZUMA et al, 2005

- Πολυκεντρική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη με εικονικό φάρμακο
- 107 ασθενείς με αναλογία 1800 mg, 1200 mg και placebo 2:1:2
- Δεν επιτεύχθηκε το primary end point (χαμηλότερος κορεσμός οξυγόνου - SpO2 κατά την άσκηση με 6MWT)
- Παρατηρήθηκε διαφορά στον χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου στους 6 και 9 μήνες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στους ασθενείς που ολοκλήρωσαν το 6MWT
- Βελτίωση στη VC στους ασθενείς που ολοκλήρωσαν επιτυχώς το 6MWT στους 6 και 9 μήνες
- Συχνότερες παρενέργειες : φωτοευαισθησία (43%), στομαχικές διαταραχές (30,1%) και ανορεξία (31,5%)

Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Azuma Azuma, Toshihiro Nakase, Eiyasu Tsuboi, Moritaka Suga, Shoalou Abe, Koichiro Nakata, Yoshio Taniguchi, Senoko Naga, Harumi Itoh, Motoharu Ohi, Atsuhiko Sato, and Shoji Kadoh for the members of the Research Group for Diffuse Lung Diseases in Japan; and Ganesh Raghu

Am J Respir Crit Care Med. Vol 171, pp 1046-1047, 2005

AZUMA et al, 2005

1044 AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 171 2005

TABLE 2. COMPARISON AND CORRELATION OF LOWEST OXYGEN SATURATION BY PULSE OXIMETRY AND OXYGEN SATURATION BY PULSE OXIMETRY AREA DURING THE 6-MINUTE WALK TEST AND CORRELATION WITH PULMONARY FUNCTION TESTS

Analysis Group	Comparison of Change from Baseline Lowest Sp _{o2} Value during the 6MET and Pulmonary Functions				
	6 Months		9 Months		
	Pirfenidone Mean ± SD	Placebo Mean ± SD	Pirfenidone Mean ± SD	Placebo Mean ± SD	
All patients: full analysis set (FAS)*	0.6364 ± 3.5502	-0.8484 ± 3.7932	0.6260 ± 3.8838	-0.9155 ± 3.3558	0.0003
Patients completed 6MET†	0.5600 ± 3.2643	-1.9091 ± 3.2502	0.6000 ± 3.9857	-1.5999 ± 3.4918	0.0205
All patients: full analysis set (FAS)*	-0.01 ± 0.31	-0.08 ± 0.19	0.0999 ± 0.10	-0.13 ± 0.19	0.0098
Δ VC, L	-0.02 ± 0.34	0.00 ± 0.35	0.7250 ± 0.05	0.339 ± 0.05	0.0154
Δ TLC, L	-0.30 ± 2.07	-0.83 ± 2.14	0.4894 ± 0.57	-1.19 ± 2.20	0.2120
Δ Resting P _{ao2} , mm Hg	-2.09 ± 9.71	-3.19 ± 10.97	0.6171 ± 2.48	-1.66 ± 10.43	0.5981

Δ the lowest Sp _{o2}	Correlation between the Change in the Lowest Sp _{o2} and Sp _{o2} Area During the 6MET and Pulmonary Function Parameters		
	Δ TLC (L)	Δ VC (L)	Δ D _{co} (ml/min/1.73m ²)
Coefficient of correlation	0.4268	0.36160	0.28495
p Value‡	0.0001	0.0004	0.0054
Δ log Sp _{o2} area	0.0099	-0.36203	-0.28806
p Value‡	0.0001	0.0095	0.0051

*Definition of abbreviations: 6MET = 6-minute steady-state exercise test; Sp_{o2} = oxygen saturation by pulse oximetry; Sp_{o2} area = graphic display of Sp_{o2} measurements plotted during the 6MET.
 †FAS: analysis set for efficacy assessments, derived from the set of all randomized subjects by minimal and justified elimination of subjects (pirfenidone: 72, placebo: 35).
 ‡Patients completed 6MET: Patients completed entire duration of six minutes walking test without desaturating below 80% at baseline (pirfenidone: 55, placebo: 25).
 †F test.
 ‡Wald's t test.

Am J Respir Crit Care Med. Vol 171, pp 1046-1047, 2005

ΜΕΛΕΤΕΣ CAPACITY Noble et al, 2011

- **Μελέτη 004 : 439 ασθενείς (72 εβδομάδες)**
- χορηγήθηκαν τυφλά πιρφενιδόνη σε υψηλή δόση(2403 mg/ ημέρα), χαμηλή δόση (1197/ημέρα) και εικονικό φάρμακο (placebo) με αναλογία 2:1:2
- **Μελέτη 006 : 344 ασθενείς(72 εβδομάδες)**
- τυφλά μόνο υψηλή δόση και εικονικό φάρμακο με αναλογία 1:1
- **Primary end-point :** ποσοστιαία μεταβολή της μέγιστης ζωτικής χωρητικότητας (FVC) από την είσοδο των ασθενών στην μελέτη έως τις 72 εβδομάδες
- **Secondary end points :** ελεύθερη νόσου επιβίωση, η μείωση της απόστασης στην εξάλεπτη δοκιμασία βράδσης (6MWT), η επιδείνωση της δύσπνοιας και η επιδείνωση της νόσου (παράξηση νόσου, νοσηλεία ,θάνατος)

Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials

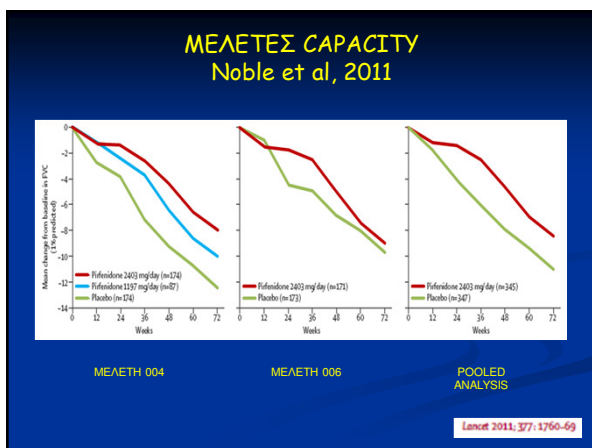
Pirfenidone, Celsis AB, Wilkerson J, Singh D, Utvik Corradi, Marjot G, Gosselink, Donat-Faridate, Talmadge P, King J, List-Lomanne S, Simon A, Sahn S, van Sweeney, Deming-Watson, Robert M de Vos, British CAPACITY Study Group

Lancet 2011; 377: 1750-69

ΜΕΛΕΤΕΣ CAPACITY Noble et al, 2011

- **Μελέτη 004 :**
- Βελτίωση της ποσοστιαίας μείωσης του FVC (-8.0±16.5% έναντι 12.4±18.5%, p=0.001) και μείωση του αριθμού των ασθενών με βέλαιη πτώση του FVC ≥ 10% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στις 72 εβδομάδες
- Θετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα μεταξύ 24 και 72 εβδομάδων
- Καλό προφίλ ασφάλειας - 409 (94%) ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη
- **Μελέτη 006 :**
- Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της ποσοστιαίας μείωσης του FVC (-9.0±19.6% and -9.6±19.1%) και του αριθμού των ασθενών με βέλαιη πτώση του FVC ≥ 10% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο
- Μικρότερη μείωση στο σκέλεος του εικονικού φαρμάκου
- Θετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα μεταξύ 12 και 48 εβδομάδες
- Καλό προφίλ ασφάλειας - 322 (94%) ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη

Lancet 2011; 377: 1750-69



ΜΕΛΕΤΕΣ CAPACITY Noble et al, 2011

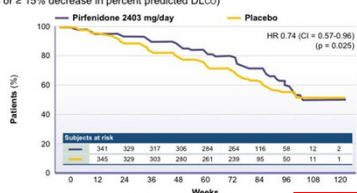
	Study 004			Study 006			Pooled data		
	Pirfenidone 2403 mg/day (n=142)	Placebo (n=142)	Absolute difference (95% CI)	Pirfenidone 2403 mg/day (n=172)	Placebo (n=172)	Absolute difference (95% CI)	Pirfenidone 2403 mg/day (n=342)	Placebo (n=342)	Absolute difference (95% CI)
Categorical change in FVC ≥20%	35 (20%)	66 (25%)	14.4 (7.4 to 21.3)	35 (20%)	46 (27%)	11.8 (2.9 to 20.7)	64 (19%)	74 (21%)	10.6 (3.5 to 17.8)
Progression-free survival	-	-	0.64 (0.44 to 0.90)	-	-	0.84 (0.57 to 1.22)	-	-	0.74 (0.27 to 0.99)
Mean change in 6MWT distance (m)	-60.4	-76.8	16.4 (8.9 to 43.7)	-51.1	-76.9	25.8 (2.7 to 50.4)	-52.8	-76.8	24.0 (4.3 to 43.7)
Mean change in FEV1 (% predicted)	-7.9	-9.9	2.0 (-0.4 to 4.4)	-9.8	-9.2	-0.6 (-3.2 to 2.2)	-8.8	-9.6	0.7 (-1.1 to 2.5)
Mean change in Frazar score	121	152	-31 (8.5 to 3)	119	139	-20 (5.6 to 34)	117.0	145	-25 (6.4 to 14)
Mean change in worst SpO2 during 6MWT (%)	-15	-23	8 (0.2 to 1.8)	-9	-13	-4 (1.7 to 0.7)	-17	-18	1 (0.7 to 0)
Time to worsening in idiopathic pulmonary fibrosis	-	-	0.84 (0.05 to 1.47)	-	-	0.71 (0.43 to 1.20)	-	-	0.92 (0.54 to 1.68)
Categorical change in HbC1-deposited fibrosis	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.04	NA	NA

Table 2: Secondary efficacy endpoints at week 72

Lancet 2011; 377: 1750-69

In the Pooled Analysis, Esbriet (Pirfenidone) Improved Progression-Free Survival*

*PFS defined as Time to Death or Disease Progression ($\geq 10\%$ decrease in percent predicted FVC or $\geq 15\%$ decrease in percent predicted DLco)



- In the pooled analysis, treatment with pirfenidone was associated with a 26% reduction in the risk of death or disease progression
- the PFS curve for the pirfenidone group in the pooled analysis separated from that of the placebo group from Week 24 to Week 72 and beyond

Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. *Lancet*. 2011;377:1760-1769.

InterMune Proprietary

*Exploratory analysis

intermune.eu

Ειδικό Μέρος

• ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

- Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη καταγραφής ασφάλειας
- Ασθενείς που έλαβαν πιρφενιδόνη σε εξωτερική βάση για διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών για το διάστημα μεταξύ Φεβρουαρίου 2012 και Δεκεμβρίου 2012 και πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη
- Καταγραφή δεδομένων αναφορικά με την ασφάλεια του φαρμάκου, (λευκά αιμοσφαίρια, αιματοκρίτης, τρανσαμινάσες, ουρία και κρεατινίνη)
- Καταγραφή λειτουργικών δοκιμασιών (σπιρομέτρηση, δοκιμασία άεπτης βάρδιας) και απεικονιστικών δεδομένων (υπολογιστική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας)
- Καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών, σοβαρών ή μη, θανάτων και συσχέτιση με την θεραπεία
- Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

• ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

- Ασθενείς με ΙΠΠ διαπιστωμένη με βιοψία πνεύμονα είτε όπως αυτή ορίζεται από τα κριτήρια των κατευθυντήριων οδηγιών της ATS/ERS (Raghu et al., 2011)
- Ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΙΠΠ (FVC $\geq 50\%$ pred, DLCO $\geq 35\%$ pred, 6MWT ≥ 150 m) όπως αυτή ορίζεται στις μελέτες CAPACITY (Noble et al., 2011)
- Ασθενείς υπό αγωγή με πιρφενιδόνη για περισσότερους από έξι μήνες.

• ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

- 1. Ασθενείς με ΙΠΠ και κακοήθεια

Πρωτογενής σκοπός (primary end-point)

Ασφάλεια

1. **Δυσπνοία**: caps pirfenidone 1 x3 1st week, 2x3 2nd week and 3 x 3
2. Απουσία σοβαρών και μη ανεπιθύμητων ενεργειών, λευκοπενία, αναιμία, καθώς και διαταραχές νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας (εκτίμηση οξυαλοξικής-SGOT- και πυροσταφυλικής-SGPT- τρανσαμινάσης)

Δευτερογενής σκοπός (secondary end-point)

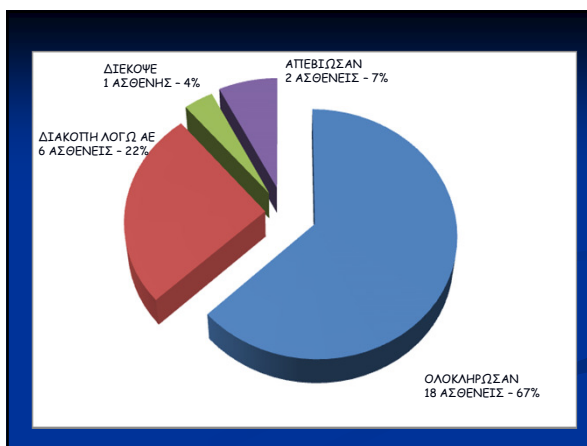
Αποτελεσματικότητα

1. Βελτίωση (>10%) στην δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC% pred)
2. Βελτίωση (>15%) στη διαχυτική ικανότητα του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO% pred)
3. Βελτίωση διανυόμενης απόστασης στο **6MWT** > από **24 m** (κατώτερο όριο κλινικά σημαντικής διαφοράς)

Συγκριτική αναφορά βασικών χαρακτηριστικών ασθενών μελέτης

	ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗ	ΑΖΟΥΜΑ	CAPACITY 004	CAPACITY 006
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	27	72	174	171
ΑΝΔΡΕΣ	22 (81%)	62 (86%)	118 (68%)	123 (72%)
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	5 (19%)	10 (14%)	56 (32%)	48 (32%)
ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ	0	17 (10%)	8 (5%)	0
ΠΡΩΗΝ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ	23 (85%)	57 (79%)	110 (63%)	112 (65%)
ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ	4 (15%)	8 (11%)	56 (32%)	59 (35%)
ΗΛΙΚΙΑ	66,1 (44-79)	64,3	65,7	66,8
ΒΙΩΦΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	13 (48%)	15 (21%)	86 (49%)	94 (55%)
CRFE (συνίσταται εμπειρική)	8 (29%)			
INITIAL FVC % PREDICTED	82,1±16,34	81,6 ± 20,3	74,5 ± 14,5	74,9 ± 13,2
INITIAL TLC % PREDICTED	64,2 ±14,32	78,5 ± 17,9		
INITIAL DLCO % PREDICTED	52,3±12	57,6 ±17,2	46,4 ± 9,5	47,8 ± 9,8
INITIAL 6MWT	504,8 ± 72,9		411 ± 91,8	378 ± 82,2

Ασφάλεια



ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΑΖΥΜΑ	CAPACITY
Φωτοευαισθησία	3 (11%)	32 (43.8%)	24 (12%)
Εξάνθημα	3 (11%)	5 (6.8%)	111 (32%)
Στομαχική δυσφορία	2 (8%)	20 (30.1%)	29 (8%)
Δυσπεψία	2 (8%)	<10%	66 (19,1%)
Διάρροια	2 (8%)	<10%	28,7%
Ανορεξία	1 (4%)	23 (31.5%)	37 (11%)
Οπισθοστερνικός καύσος	1 (4%)	12 (16,4%)	10,4%
Γενικευμένη καταβολή	1 (4%)	16 (21,1%)	24 (7%)
Αϋπνία	1 (4%)	<10%	34 (10%)
Ευερεθιστότητα	1 (4%)	<10%	
Αιματουρία	1 (4%)	6 (8.2%)	
Πνευμονία Κοινότητας	1 (4%)		2 (0,04%)
Σηπτικό σοκ	1 (4%)		1 (0,02%)
Θρόμβωση κάτω άκρου	1 (4%)		
Έμφραγμα μυοκαρδίου	1 (4%)		1 (0,02 %)

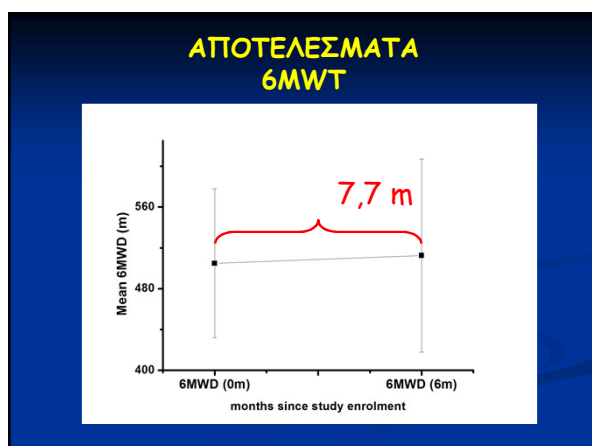
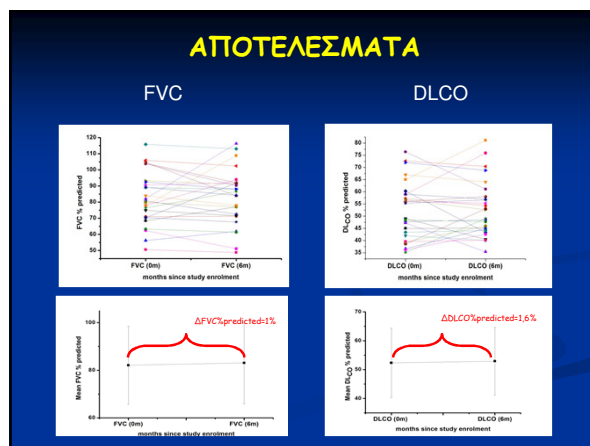
	CAPACITY		ΑΖΥΜΑ		HR 95%CI	P-VALUE
	PIRFENIDONE 2403 mg/d (345 ΑΣΘΕΝΕΙΣ)	PLACEBO (347 ΑΣΘΕΝΕΙΣ)	PIRFENIDONE 1800 mg/d (72 ΑΣΘΕΝΕΙΣ)	PLACEBO (35 ΑΣΘΕΝΕΙΣ)		
ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ	19 (5,5%)	34 (10%)	-	-	0.65 (0.36– 1.16)	0.141
ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΕΞΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ III	6 (3,1%)	28(8%)	-	-	0.48 (0.24– 0.95)	0.030
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	340 (98,6%)	339 (97,7%)	72 (98,6%)	32 (88,9%)		
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΗΣΑΝ ΣΕ ΔΙΑΚΟΠΗ	45 (13%)	28 (8%)	11 (15,1%)	2 (5,6%)		
ΔΙΑΚΟΠΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	72 (21%)	62 (18%)	11 (15,1%)	2 (5,6%)		

ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

	ΑΡΧΙΚΗ	6 ΜΗΝΕΣ	p-value 6 months
SGOT	21,61 ± 9,1	24,88 ± 11,5	0,18
SGPT	25,69 ± 16,7	25,6 ± 14,8	0,87
ΟΥΡΙΑ	36,2 ± 10	36,8 ± 9,7	0,689
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ	0,97 ± 0,24	0,98 ± 0,17	0,834
WBC	7924 ± 2389	7524 ± 2044	0,058
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ	42,8 ± 3,9	41,7 ± 7,0	0,42

Αποτελεσματικότητα

	ΑΡΧΙΚΗ	6 ΜΗΝΕΣ	p-value 6 months
FVC %	82,1 ± 16,34	83,1 ± 11,5	0,69
DLCO %	52,3 ± 12,1	53,9 ± 11,7	0,74
6MWT (meters)	504,8 ± 72,9	512,5 ± 94,5	0,62
Mean 6MWT improvement		7,7 m	



- ### Συμπεράσματα (I)
- Αποδεκτό προφίλ ασφάλειας (σύμφωνα με μελέτες AZUMA, CAPACITY). Θνητότητα ίδια με τις προηγούμενες μελέτες.
 - Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες : γαστρεντερικό (γαστρική δυσφορία, διάρροια, δυσπεψία) και εξάνθημα φωτοευαισθησίας
 - Χωρίς βελτίωση αλλά με τάση για σταθεροποίηση της νόσου. Μέση βελτίωση στο 6MWT = 7,7 (μικρότερο της ελάχιστης κλινικά σημαντικής διαφοράς)

Εξάνθημα Φωτοευαισθησίας



Συμπεράσματα (II)

- Σύσταση για χορήγηση του σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια ΣΠΠ ελλείψει εναλλακτικής θεραπευτικής επιλογής
- Συνεχίζεται η παρακολούθηση των ασθενών
- Χορήγηση πιρφενιδόνης σε περισσότερους από 100 ασθενείς σε συνεργασία με τον ΕΟΦ - αναμένονται αποτελέσματα

Περιορισμοί

- Αναδρομικός χαρακτήρας της μελέτης
- Μικρός αριθμός ασθενών (27)
- Μεγαλύτερες μετεγκριτικές μελέτες παρακολούθησης για να εκτιμηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου

Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας

