

Pirfenidona, un nuevo fármaco para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

Alejandro Velando Crespo^{1*}, Santiago Sánchez Morales².

1. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

2. Intermune VP Director médico

Resumen

InterMune es una empresa multinacional, farmacéutica, biotecnológica dedicada a la investigación y comercialización de fármacos. En concreto, se trabaja actualmente en la comercialización de un nuevo fármaco, Pirfenidona, autorizado a principios de 2011 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Pirfenidona es un fármaco antifibrótico, con propiedades antiinflamatorias. Recientemente se ha demostrado que reduce el declive de la función pulmonar en los pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y retarda la progresión de la enfermedad. Aunque no se conoce bien el mecanismo de acción en humanos, más de 40 publicaciones preclínicas describen el mecanismo de acción antifibrótico y antiinflamatorio de Pirfenidona, y en modelos animales se ha demostrado que reduce la fibrosis en pulmón, hígado, corazón y riñón. Dicha actividad antifibrótica en estos modelos animales proporcionó la base preclínica para investigar su eficacia clínica en la FPI y para realizar estudios adicionales en otras enfermedades con un significativo componente fibrótico. La eficacia clínica de Pirfenidona se comprobó en tres principales estudios de Fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, comparativos con placebo realizados en pacientes con FPI. Dos de los cuales fueron realizados por InterMune en EE.UU., UE y Australia, llamados 004 (CAPACITY 2) y 006 (CAPACITY 1).

Cita: Velando A; Sánchez S (2013) Pirfenidona, un nuevo fármaco para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Dianas* 2(1): e20130308. ISSN 1886-8746 dianas.20130308 URI

Editores: María José Carmena y Alberto Domingo, Departamento de Biología de Sistemas, Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

Recibido: 6 de julio, 2012

Copyright: © 2013 Velando A y Sánchez S. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 3.0 Unported.

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es_ES

*E-mail: avelando@intermune.com; ssanchez@intermune.com



Introducción

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad respiratoria crónica, progresiva, e irreversible con una tasa de supervivencia a los 5 años de únicamente el 20% (una mortalidad superior a la de muchos tipos de cáncer). La incidencia estimada es de 4,6-6,8/100.000, y la prevalencia de 11-14/100.000. Se estima que en los países de la Comunidad Europea, se diagnostican entre 30 y 35 mil pacientes de Fibrosis Pulmonar Idiopática cada año. Existe evidencia de que en los últimos años se ha incrementado la incidencia de la enfermedad probablemente por el aumento de la esperanza de vida y la optimización de su diagnóstico.

La FPI al afectar a menos de 5 personas de cada 10.000 se considera una enfermedad rara, y por tanto el medicamento desarrollado para su tratamiento (Pirfenidona) es un medicamento huérfano. Los medicamentos huérfanos son medicamentos no desarrollados ampliamente por la industria farmacéutica por razones financieras, ya que van destinados a un reducido grupo de pacientes, y que, sin embargo responden a necesidades de salud pública. Según la Unión Europea un medicamento huérfano debe de cumplir que sea destinado a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que afecte a menos de 5 personas de cada 10.000 y que se destine al tratamiento de una enfermedad grave, o que produzca incapacidades y cuya comercialización resulte poco probable sin medidas de estímulo.

A día de hoy, se tiene constancia de que algunos de los principales factores involucrados en la lesión inicial de los alveolos, durante la FPI, son p.e. el tabaquismo, polvo metálico o de madera y otros estímulos desconocidos. La edad puede también tener un efecto, ya que la reconstitución de la barrera epitelial lesionada puede ser menos eficiente en las personas mayores.

Si bien no está completamente claro, se cree que en esta enfermedad las células epiteliales activadas por estos estímulos se hacen susceptibles a la apoptosis [1] (una anomalía provocada en la FPI) propiciándose la liberación de varios mediadores profibróticos p.e. factor de crecimiento transformante β (TGF- β), Factor de Necrosis Tumoral (TNF), endotelina-1 y diversas citoquinas. Esto dio lugar a que la

intervención terapéutica estuviese dirigida durante muchos años a detener la respuesta inflamatoria e inmune más que al proceso fibrótico [2] y, aunque es improbable que la lesión de células epiteliales no cause ninguna inflamación, se sugirió también que si dicha lesión es una micro-lesión que se hace clínicamente relevante debido a la repetición a lo largo de muchos meses o años, en cualquier momento posterior podría llegar a existir cierta inflamación y mucha fibrosis [1]. Esto puede explicar porqué los fármacos *antiinflamatorios* tienen ningún o poco efecto en el tratamiento de la FPI.

Habitualmente los tejidos epiteliales responden a una lesión mediante una secuencia de acontecimientos altamente regulada para que la reparación del tejido lesionado sea exitosa y la restauración de la función sea normal. Cuando las respuestas normales a la lesión tisular se desregularizan, se produce una sustitución de tejido funcional por tejido de cicatrización fibroso permanente.

Un elemento crítico en la etiopatogenia de la FPI es la no ralentización de la respuesta fibrótica. Los miofibroblastos se organizan en aglomeraciones de células conocidas como focos fibroblásticos. Posteriormente, sucede la acumulación de matriz de tejido conectivo y se establece la fibrosis [1], se pierde irreversiblemente la membrana basal epitelial y el intercambio gaseoso entre los alveolos y los vasos sanguíneos vecinos es interrumpido de forma permanente (Figura 1).

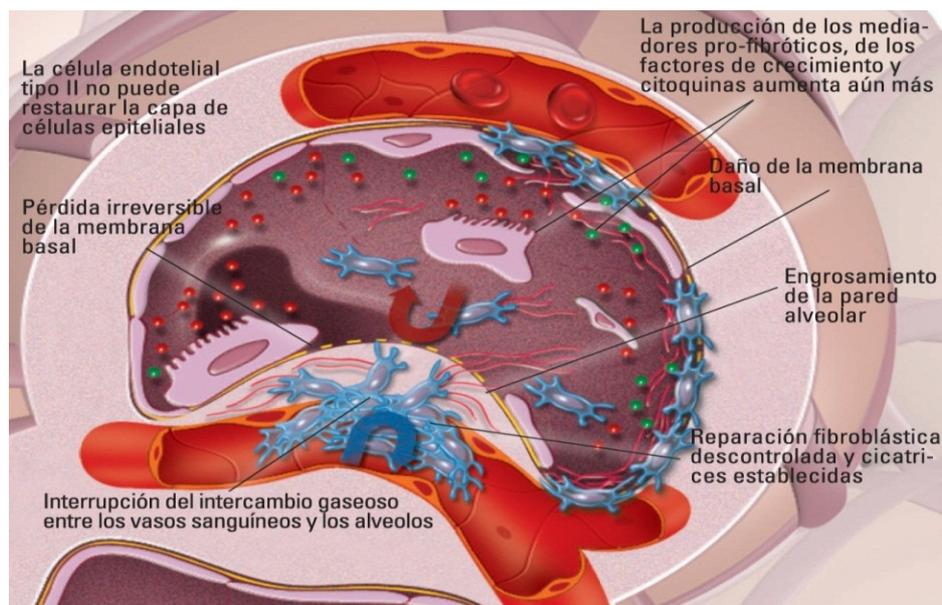


Figura 1: Progresión de la lesión tisular [Intermune. DiseaseAwarenessBrochure 2011].

Hasta la aprobación de Pirfenidona para el tratamiento de la FPI, no existían tratamientos farmacológicos aprobados en la UE. No obstante, los médicos han empleado habitualmente una serie de tratamientos históricamente clasificados en cuatro categorías: Tratamientos farmacológicos (Corticoides solos y en combinación con fármacos citotóxicos e inmunosupresores), rehabilitación pulmonar, trasplante de pulmón y suplementación con oxígeno.

Descripción de pirfenidona y mecanismo de acción

La Pirfenidona es por tanto un fármaco antifibrótico, disponible por vía oral, con propiedades antiinflamatorias.

Aunque no se conoce el mecanismo de acción exacto o la diana molecular de Pirfenidona, los estudios celulares *in vitro* y los estudios en modelos animales *in vivo* de FPI muestran que Pirfenidona suprime o reduce la proliferación de fibroblastos [3], la biosíntesis aumentada de colágeno, la acumulación de matriz extracelular estimulada por el factor TGF- β [3], y la producción de citoquinas profibróticas y factores de crecimiento (TGF- β , TNF- α e IL-1) [3-4].

Modelos animales de fibrosis *in vivo* que demuestran las propiedades antifibróticas y antiinflamatorias de Pirfenidona

La actividad de Pirfenidona en ensayos celulares *in vitro*, particularmente la supresión de la proliferación de fibroblastos, la reducción de depósito de matriz extracelular y la reducción de producción de proteínas asociadas con la fibrosis, concuerda con los efectos antifibróticos sistémicos observados en los modelos animales *in vivo*.

Uno de los más importantes modelos usados para estudiar el efecto de tratamientos potenciales para la FPI ha sido el modelo de fibrosis pulmonar inducida por Bleomicina en roedores. La utilización de

roedores para experimentación se llevó a cabo debido a que este mamífero tiene un metabolismo que es reproducible a una mayor escala en humanos, su mantenimiento en laboratorio es barato y es uno de los mamíferos que se reproducen con mayor facilidad.

La administración de Bleomicina, en los roedores preseleccionados, provocó inflamación aguda y posterior fibrosis en el ratón de estudio [5]. Pirfenidona redujo la fibrosis pulmonar inducida por la Bleomicina, y disminuyó notablemente la acumulación de hidroxiprolina, principal componente del colágeno de la MEC (Figura 2). Estos efectos del tratamiento también se asociaron con una menor expresión pulmonar de proteínas profibróticas y proinflamatorias (Figura 2). [5]

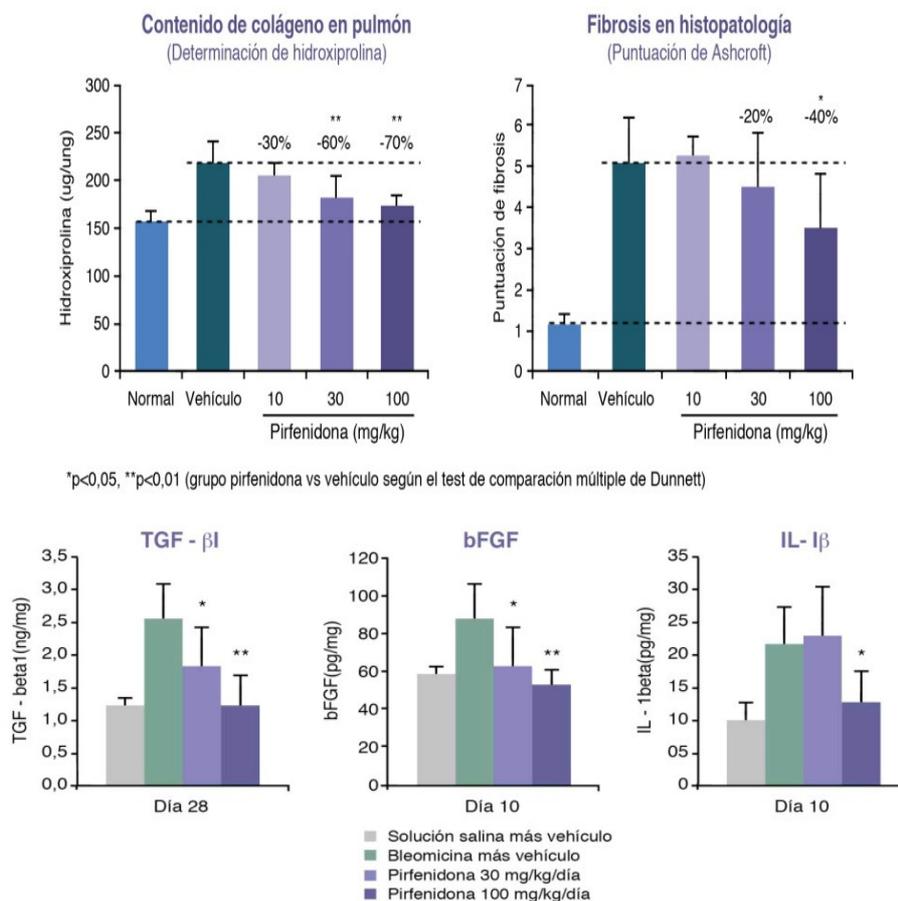


Figura 2: Reducción de la fibrosis pulmonar inducida por Bleomicina al tratar con Pirfenidona.

Por otra parte en el mismo estudio, el tratamiento con una dosis alta de corticoide (prednisolona) afectó a los marcadores inflamatorios pero no redujo la fibrosis o las citoquinas profibróticas como lo hizo Pirfenidona [5]. Un estudio paralelo de farmacocinética demostró que los niveles de Pirfenidona en este modelo eran más bajos que los obtenidos en pacientes con FPI tratados con 2.403 mg/día, que fue la dosis administrada en los estudios clínicos de Fase III.

Se registraron resultados similares con Pirfenidona en otros modelos animales que evaluaban la reducción de la fibrosis pulmonar, así como los efectos beneficiosos sobre la fibrosis en corazón, riñón e hígado [6]. Estos resultados demostraban que Pirfenidona ejercía un efecto antifibrótico sistémico.

Visión general de los estudios clínicos de fase iii y estudios de extensión con pirfenidona

La eficacia clínica de Pirfenidona se estudió por InterMune en dos estudios Fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, comparativos con placebo en pacientes con FPI. Estos estudios fueron:

Dos estudios principales Fase III, multinacionales, realizados por InterMune en EE.UU., UE y Australia, llamados Estudio 004 (CAPACITY 2) y Estudio 006 (CAPACITY 1) [7].

Los resultados de los dos estudios principales multinacionales en fase III se han publicado recientemente en *TheLancet* [7].

Existe también un estudio en marcha, de extensión, abierto, con pacientes que completaron los Estudios 004 y 006, para recoger más datos de seguridad, y todavía se está realizando.

Los criterios de inclusión en los estudios 004 y 006 fueron: pacientes de 40 a 80 años, con un diagnóstico clínico seguro, radiológico y/o anatomopatológico de FPI. El diagnóstico clínico se basó en los hallazgos

de la Tomografía Axial Computerizada de Alta Resolución (TACAR), esta técnica de imagen médica, utiliza la radiación X para obtener cortes o secciones de objetos anatómicos con fines diagnósticos.

En los estudios los pacientes fueron aleatorizados para recibir pirfenidona 2.403 mg/día (n = 174) y placebo (n= 174).

Entre los criterios principales de eficacia en ambos estudios se encontraba el cambio medio en el porcentaje predicho de la Capacidad Vital Forzada (CVF) desde el comienzo del ensayo hasta la semana 72. La CVF es la cantidad de volumen de aire espirable por una espiración forzada máxima después de una inspiración plena. Se ha observado que un descenso categórico en la capacidad vital forzada del 10% o más, durante un periodo de 6 a 12 meses en pacientes con FPI provoca un incremento de 5 veces en el riesgo de mortalidad [8]. Los análisis principales de eficacia compararon el efecto del tratamiento con Pirfenidona 2.403 mg/día vs placebo y se basaron en la población con intención para tratar modificada (ITTM). Los datos fueron analizados utilizando un modelo de rango de análisis de covarianza (ANCOVA) con un cambio estandarizado en la CVF como resultado variable y un rango estandarizado de la CVF en los parámetros basales como covariante.

El cambio medio en el porcentaje predicho de la CVF fue escogido como criterio principal para controlar la eficacia del fármaco por las siguientes razones:

- 1.- La CVF es ampliamente utilizada en la práctica clínica para controlar el curso de la FPI.
- 2.- La CVF es una medición del volumen pulmonar, y la pérdida de función pulmonar es un distintivo de la progresión de la FPI.
- 3.- El descenso en la CVF está asociado con cambios en otros marcadores clínicamente importantes de la enfermedad y está fuertemente asociado con el aumento del riesgo de muerte.

Resultados y conclusiones de los estudios

El estudio 004 y el Estudio 006 tienen de forma intencionada casi idénticos diseños.

En los Estudios 004 y 006, un total de 78 resultados discretos fueron evaluados cada 12 semanas. Setenta y cuatro de los 78 resultados (95%) favorecieron a Pirfenidona por encima del placebo. Además no hubo evidencia de un efecto sostenido que favoreciera al placebo en ningún objetivo del estudio [7].

Como se muestra en la figura 3, el tratamiento fue controlado cada 12 semanas. El análisis de los datos reunidos procedentes del Estudio 004 y del Estudio 006 demuestra que el tratamiento con Pirfenidona se asoció con una reducción estadísticamente significativa en el descenso del porcentaje predicho de la CVF en comparación con el placebo. En la semana 72, el cambio medio fue de -8,5% en el grupo de pacientes tratados con Pirfenidona 2.403mg/día y de -11,0% en el grupo placebo.

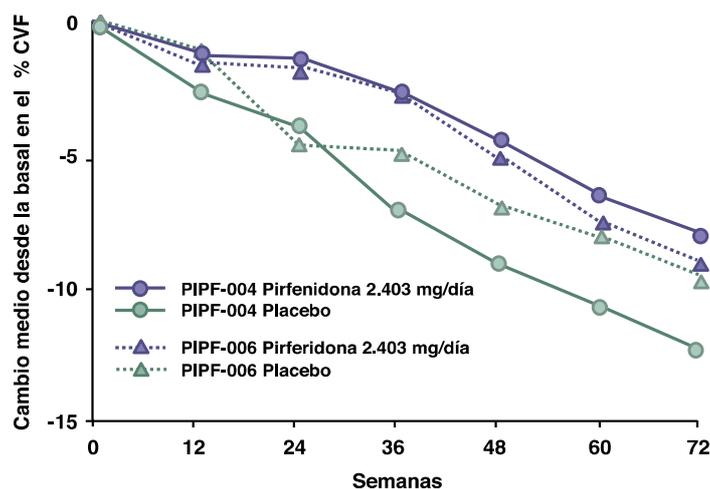


Figura 3. Análisis de la relación dosis-respuesta.

Biotransformación y Eliminación

Estudios *in vitro* de metabolismo con microsomas hepáticos indican que aproximadamente un 48% de este compuesto es metabolizado vía CYP1A2, junto con otras isoenzimas CYP como CYP2C9, 2C19, 2D6, y 2E1, cada una contribuyendo en menos de un 13%. El metabolismo vía CYP1A2 tiene cierta influencia en las potenciales interacciones medicamentosas y es necesario evitar la coadministración con medicamentos que inhiban o induzcan el CYP1A2.

Tras la administración de una dosis única de Pirfenidona en adultos mayores sanos, la vida media de eliminación final fue de aproximadamente. 2,4h. Un 80% de la dosis administrada oralmente es aclarada en la orina tras 24h desde su administración. La mayoría se excreta como el metabolito 5-carboxi-pirfenidona (>95% de lo recuperado), con menos de un 1% excretado como compuesto Pirfenidona inalterado en orina.

Bibliografía

1. du Bois RM, et al. 2010. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Drug Discov.* 9(2):129-140.
2. Selman M, et al. 2001. Prevailing and evolving hypothesis about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 134(2):136-151.
3. Di Sario A, et al. 2002. Effect of pirfenidone on rat hepatic stellate cell proliferation and collagen production. *J Hepatol.* 37(5):584-591.
4. Lin X, et al. 2009. Effects of pirfenidone on proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 50(8):3763-3770.
5. Oku H, et al. 2008. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol.* 590(1-3):400-408.
6. Shaefer CJ, et al. 2011. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur Respir Rev.* 20(120):85-97.
7. Noble PW et al. 2011. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 377(9779):1760-69.
8. Flaherty KR, et al. 2003. Prognostic Implications of Physiologic and Radiographic Changes in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 168(5):543-548.