

## Pirfenidono veiksmingumas gydant idiopatinės plaučių fibrozės progresavimą

EFFICACY OF PIRFENIDONE IN TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS PROGRESSION EVENTS

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Forsuotos gyvybinės plaučių talpos (ang. *forced vital capacity*, FVC) procentinis sumažėjimas nuo būtinojo dydžio, nueinamo atstumo sumažėjimas metrais, atliekant 6 min. ėjimo testą (6 MĖT), bei hospitalizacijos dėl kvėpavimo takų ligų yra įvykiai, turintys ryšį su idiopatinės plaučių fibrozės progresavimu bei mirtingumu. Ligos progresavimo įvykių paplitimas, gydant pirfenidonu 12 mėn., iki šiol nėra tirtas ir nežinomas. III fazės klinikiniai tyrimai ASCEND ir CAPACITY registravo ligos progresavimo įvykius pacientams, gydomiems pirfenidonu, bei placebo grupei. Tyrimai parodė, kad pirfenidonas reikšmingai sumažino ligos progresavimo įvykių dažnį bei mirtingumą po šių įvykių 12 mėn. laikotarpyje gydant pirfenidonu, lyginant su placebo grupe.

**Reikšminiai žodžiai:** pirfenidonas, idiopatinė plaučių fibrozė, ligos progresavimas.

**Summary.** Declines in per cent predicted forced vital capacity (FVC), declines in 6-min walk distance (6MWD), and respiratory hospitalizations are events associated with disease progression and mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. The incidence of multiple events in the same patient over 12 months of pirfenidone treatment is unknown. III phase clinical trials ASCENT and CAPACITY compare disease progression event in patients treated with pirfenidone and placebo group. They proved that pirfenidone significantly reduces the rate of disease progression events and mortality after these events in 12 months when treated with pirfenidone compared to placebo.

**Keywords:** pirfenidone, idiopathic pulmonary fibrosis, disease progression event.

### IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai specifinė, lėtinė, neaiškios kilmės fibrozinės idiopatinės intersticinės pneumonijos forma. Klinikinė IPF eiga yra kintama ir nenuspėjama. IPF progresuojant pacientai skundžiasi paūmėjusiu dusuliu, kosuliu, nuovargiu, o funkciniais tyrimais nustatomas ryškus plaučių tūrių sumažėjimas.

Pagrindiniai IPF gydymo tikslai – sulėtinti ligos progresavimą ir stabilizuoti patį procesą. Šiuo metu klinikinėje praktikoje vartojami du priešfibroziniai vaistai: pirfenidonas ir nintedanibas.

Pirfenidonas yra geriamasis antifibrozinis vaistas, kuris reguliuoja svarbias profibrozinės ir prouždegimo citokinų kaskadas *in vitro*, mažindamas fibroblastų proliferaciją ir kolageno sintezę. Pirfenidono veiksmingumas įrodytas keliais jungtiniais III fazės ASCEND ir CAPACITY klinikiniais tyrimais. Siekiant įvertinti tęstinio gydymo pirfenidonu naudą ligos progresavimo atveju, atliktos ankstesnių jungtinių tyrimų ASCEND ir CAPACITY aposteriorinės (*post hoc*) analizės, kurių metu iširtos šių įvykių pasekmės per pirmus 6 mėn. gydymo. Pirfenidonu gydytiems pacientams, kurių pradinė forsuta gyvybinė plaučių talpa (ang. *forced vital capacity*, FVC) sumažėjo 10 proc. arba daugiau nuo būtinojo dydžio, per ateinančius 6 mėn. buvo nustatyta mažesnė plaučių funkcijos pablogėjimo ir

mirties tikimybė, lyginant su placebo grupe. Panašus tęstinio gydymo poveikis buvo konstatuotas ir pacientams, kuriems 6 min. ėjimo testo (6 MĖT) metu nueitas atstumas sumažėjo daugiau nei 15 proc. arba buvo užregistruoti hospitalizavimo atvejai dėl bet kokios priežasties.

Vis dėlto šios pirminės ankstesnės analizės nėra labai tikslios dėl mažų tiriamųjų grupių imčių, kurioms buvo nustatytas ligos progresavimas. Detalesnis visuotinis požiūris, kuris vertintų visus ligos progresavimo įvykius ilgesnį stebėsenos laikotarpį, galėtų patvirtinti ligos progresavimą ir leistų naudoti daugiau duomenų. Tokia platesnė IPF progresavimo įvykių analizė leistų išsamiau vertinti gydymo veiksmingumą per tam tikrą laikotarpį.

Šios *post hoc* apžvalginės jungtinių duomenų iš ASCEND ir CAPACITY klinikinių tyrimų analizės tikslas – apibrėžti ligos progresavimo dažnį 12 mėn. laikotarpyje skiriant gydymą pirfenidonu, lyginant su placebo grupe, bei įvertinti ilgalaikio gydymo pirfenidonu veiksmingumą. Šioje analizėje ligos progresavimas apėmė pirmąją ligos progresavimo atvejį ir vėlesnius šių atvejų pasireiškimus bet kuriuo stebėsenos metu. Siekiant įvertinti tęstinio gydymo pirfenidonu naudą IPF progresavimo atveju, mirčių skaičius buvo vertintas 12 mėn. laikotarpyje, lyginant su placebo grupe.

# Farmakoterapija

## ASCEND IR CAPACITY KLINIKINIŲ TYRIMŲ DIZAINAS

Pacientai į klinikinius tyrimus, gydymui pirfenidonu (2403 mg/d.) arba placebo buvo įtraukti atsitiktinės atrankos būdu. Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 1247 pacientai: 623 iš jų buvo skirtas gydymas pirfenidonu 2403 mg/d., 624 pacientai įtraukti į placebo grupę.

IPF progresavimo dažnis buvo vertinamas šiais parametrais: pradinis FVC sumažėjimas 10 proc. arba daugiau nuo būtinojo dydžio, absoliutus nueinamo atstumo sumažėjimas daugiau nei 50 metrų atliekant 6 MĖT, hospitalizacijos, susijusios su kvėpavimo takų ligomis, ir mirtingumas dėl bet kokios priežasties. ASCEND klinikiniame tyrime hospitalizacija buvo vertinama kaip sunkus nepageidaujamas reiškinys. Tuo tarpu CAPACITY klinikiniame tyrime, hospitalizacijos atitiko vieną iš šių kriterijų: ūminis kvėpavimo nepakankamumas, IPF paūmėjimas, pneumonija arba kitos sunkios su kvėpavimo takų ligomis susijusios būklės.

Mirtingumas nuo visų priežasčių buvo vertinamas tuomet, kai mirtis konstatuojama kaip pirmas ligos progresavimo įvykis arba bent po vieno progresavimo įvykio. Kai tuo pačiu metu pasireiškė keli reiškiniai, įvykiai vertinti kaip vienos ligos sukelti progresavimo reiškiniai. Pavyzdžiui, jei to paties vizito metu (tą pačią kalendorinę datą) buvo konstatuoti FVC ir nueinamo atstumo sumažėjimai, šie įvykiai buvo vertinti kaip vienos priežasties sąlygotas ligos progresavimo atvejais.

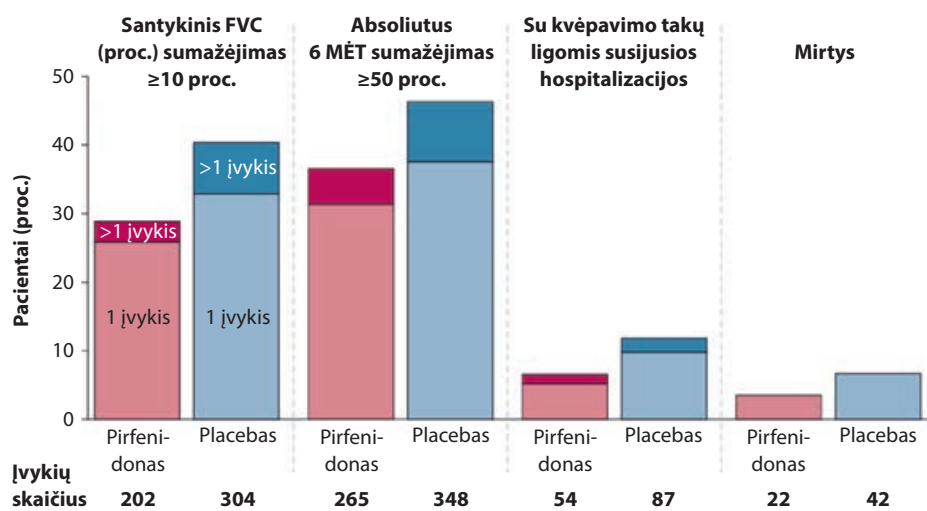
lydimas procentiniu FVC mažėjimu nuo pradinio būtinojo dydžio; FVC procentinis mažėjimas, lydimas 6 MĖT mažėjimo; 6 MĖT mažėjimas, lydimas antrojo 6 MĖT mažėjimo, bei dėl kvėpavimo takų ligų susijusios hospitalizacijos, lemiančios pacientų mirtį. Šių atvejų sekos stebėtos atitinkamai buvo 14 (13,2 proc.), 13 (12,3 proc.), 10 (9,4 proc.) ir 4 (3,8 proc.) pacientams pirfenidono grupėje su daugiau nei vienu ligos progresavimo atveju ir 27 (14,4 proc.), 26 (13,8 proc.), 12 (6,4 proc.) ir 10 (5,3 proc.) pacientams, kurie buvo įtraukti į placebo grupę.

Pirfenidono grupėje mirė 22 pacientai, tuo tarpu placebo grupėje konstatuoti 42 mirčių atvejai per 12 mėnesių laikotarpį. Pirfenidono grupėje reikšmingai mažiau pacientų mirė po vieno arba kelių ligos progresavimo įvykių, lyginant su placebo grupe (13 pacientų (2,1 proc.), lyginant su 39 pacientais (6,3 proc.);  $p=0,0002$ ). 10 iš 13 mirčių (76,9 proc.) konstatuota po vieno ar kelių ligos progresavimo atvejų pirfenidono gydymo grupėje, tuo tarpu placebo grupėje buvo stebėta 34 iš 39 mirčių po ligos progresavimo atvejais (87,2 proc.), ypač kai hospitalizacijos buvo susijusios su kvėpavimo takų ligomis.

Mirtis buvo pirmas ligos progresavimo įvykis 9 (1,4 proc.) pacientams, gydytiems pirfenidonu, tuo tarpu placebo grupėje mirė 3 (0,5 proc.) pacientai ( $p=0,08$ ) (lentelė). Vidutinis laikotarpis nuo klinikinio

## ASCEND IR CAPACITY KLINIKINIŲ TYRIMŲ REZULTATAI

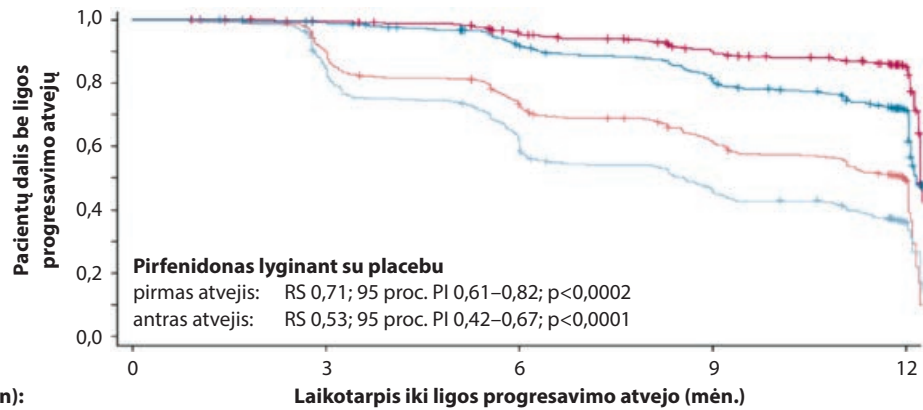
FVC sumažėjimo procentais nuo būtinojo dydžio bei nueinamas atstumas metais sudarė didžiąją dalį ligos progresavimo atvejų. To paties įvykio pasireiškimas 12 mėn. laikotarpyje buvo retas. Mažiau nei 10 proc. pacientų tiek pirfenidono, tiek placebo grupėse pasireiškė tie patys ligos progresavimo reiškiniai. Mažesnę dalis pacientų, kurie buvo gydyti pirfenidonu, patyrė daugiau nei vieną įvykį, lyginant su placebo grupe (atitinkamai – 17,0 proc. ir 30,1 proc.;  $p<0,0001$ ) (1 pav.). Tarp 106 ir 188 pacientų, kurie patyrė daugiau nei vieną ligos progresavimo įvykį ir buvo gydyti pirfenidonu ir placebo, reiškiniių seka dažniausiai buvo: 6 MĖT mažėjimas,



1 pav. Ligos progresavimo įvykiai 12 mėn. laikotarpyje pirfenidono ir placebo grupėse

Lentelė. Mirtis kaip ligos progresavimo įvykis 12 mėn. laikotarpyje gydant pirfenidonu ir placebo grupėje

	Mirties atvejai, n (proc.)		p
	Pirfenidonas (n = 623)	Placebas (n = 624)	
Pirmas ligos progresavimo įvykis	9 (1,4)	3 (0,5)	0,08
Po ≥1 ligos progresavimo įvykio	13 (2,1)	39 (6,3)	0,0002



Pacientų su rizika skaičius (n):		Laikotarpis iki ligos progresavimo atvejo (mėn.)				
Pirmas atvejis (pirfenidonas)	623	557	450	372	267	
Pirmas atvejis (placebo)	624	523	384	284	194	
Antras atvejis (pirfenidonas)	623	614	584	537	447	
Antras atvejis (placebo)	624	613	562	494	382	

**2 pav. Laikotarpis iki kelių ligos progresavimo atvejų pirfenidono ir placebo grupėse**

tyrimo pradžios iki mirties šiems pacientams buvo 201 diena (mažiausiai – 28 dienos, daugiausiai – 357 dienos) pirfenidono gydymo grupėje bei 110 (104–125) dienų placebo grupėje. Gydymo pirfenidonu grupėje, mirties, kaip pirmojo IPF ligos progresavimo įvykio priežastys buvo labai įvairios: piktybinės ligos (n=3; smulkiųjų ląstelių plaučių, kasos bei šlapimo pūslės navikai), kvėpavimo takų arba tarpuplaučio ligos (n=2; hipoksija, kraujavimas iš plaučių), širdies ir kraujagyslių sistemos ligos (n=1; miokardo infarktas), infekcijos (n=1; sepsis) bei kitos būklės (n=2). Placebo grupėje mirties priežastys buvo: kvėpavimo takų ar tarpuplaučio ligos (n=1; IPF), nervų sistemos ligos (n=1; hemoraginis insultas) bei kitos būklės (n=1).

Pacientai, kurie buvo gydyti pirfenidonu, turėjo reikšmingai mažesnę pavienių ligos progresavimo reiškinį riziką (rizikos santykis (RS) 0,71; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,61 – 0,82; p<0,0002, pirfenidono grupė lyginta su placebo). Taip pat šie pacientai turėjo žymiai mažesnę antro ligos progresavimo atvejo riziką, lyginant su placebo grupe (RS 0,53; 95 proc. PI 0,42 – 0,67; p<0,0001) (2 pav.).

Klinikiniuose tyrimuose nepakankamas vaisto veiksmingumas nebuvo apibrėžtas kaip priežastis gydymui nutraukti, gydymo netęsimas priežastis buvo vienodos tarp pacientų su arba bent vienu ligos progresavimo įvykiu. Dažniausios jų buvo plaučių transplantacija arba mirtis, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas pirfenidonu.

## DISKUSIJA

Tarp 1247 pacientų ASCEND ir CAPACITY klinikiniuose tyrimuose, kuriems buvo skirtas gydymas pirfenidonu arba placebo, 294 (23,6 proc.) pacientai patyrė kelis ligos progresavimo įvykius per 12 mėnesių gydymo laikotarpį. Reikšmingai mažiau pacientų,

gydytų pirfenidonu, III fazės klinikiniuose tyrimuose patyrė daugiau nei vieną ligos progresavimo įvykį, lyginant su placebo grupe. Mirties po vieno arba kelių ligos progresavimo įvykių dažnis mažesnis tarp pacientų, gydytų pirfenidonu.

Ankstesnės analizės parodė, kad bet kokių būklių sąlygotos hospitalizacijos yra predikcinis mirties veiksnys pacientams, sergantiems IPF. Taip pat pažymėtina, kad, atliekant šešis klinikinius IPF tyrimus (įskaitant ir ASCEND bei CAPACITY), susijusius su hospitalizacijomis dėl kvėpavimo takų ligų, šios buvo 30 kartų susijusios su padidėjusia mirtingumo rizika. 76,9 proc. pirfenidono, o 87,2 proc. placebo grupėse mirčių po vieno arba kelių ligos progresavimo įvykių, buvo hospitalizacijų, sąlygotų kvėpavimo takų ligų, pasekmė.

Šių klinikinių tyrimų rezultatai rodo pirfenidono ilgalaikį veiksmingumą, kai patiriamas vienas ligos progresavimo įvykis. Per pirmus 6 mėn. gydymo pirfenidono grupės pacientai buvo mažiau linkę į tolesnę būklės blogėjimą arba mirties atvejį, lyginant su placebo grupe, kai ligos progresavimas apibūdinamas kaip procentinis FVC bei 6 MĖT atstumo sumažėjimas arba hospitalizacijos, nesvarbu, dėl kokios būklės pablogėjimo.

Šie klinikiniai tyrimai kelia abejonių dėl placebo grupės. Etiniai ir praktiniai aspektai būsimiems IPF klinikiniams tyrimams bus priežastis pacientams, patekusiems į kontrolinę grupę, skirti priešfibrozinis vaistus, kurie sulėtintų ligos progresavimą. Siekiant įvertinti gydymo skirtumus skirtingose grupėse (FVC mažėjimas arba mirtingumas), reikėtų ilgesnio stebėsenos laikotarpio ir didesnės tiriamųjų imties. Nauji išsikelti tyrimų tikslai, pavyzdžiui, kelių įvykių sąlygoti įvykiai, kurie tiksliau apibūdina ligos progresavimą, padėtų įvertinti pirfenidono veiksmingumą vartojant ilgesnį laikotarpį.

# Farmakoterapija

## IŠVADOS

Gydymas pirfenidonu reikšmingai sumažino kelių IPF progresavimo įvykių pasireiškimą, lyginant su placebo grupe. Skirtingai nuo kitų klinikinių tyrimų, kuriuose ligos progresavimas buvo apibūdinamas kaip vienas įvykis per tam tikrą laikotarpį, ši analizė įvertino gydymo veiksmingumą kelių progresavimo

įvykių 12 mėn. laikotarpyje. Minėti klinikiniai tyrimai suteikia platesnį gydymo pirfenidonu naudos supratimą po vieno ligos progresavimo įvykio. Šie rezultatai yra kaip pamatas ateityje vyksiantiems klinikiniams tyrimams, kuriuose būtų tiriamas kelių priešfibrozinių vaistų veiksmingumas gydant ligos progresavimą.

*Parengta pagal: Nathan SD, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, Lancaster LH, Lederer DJ, et al. Efficacy of Pirfenidone in the Context of Multiple Disease Progression Events in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest. 2019; 155 (4):712-9.*