

Nintedanibo veiksmingumas ir saugumas, gydant idiopatinę plaučių fibrozę

EFFICACY AND SAFETY OF NINTEDANIB FOR THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai lėtinė, nežinomos kilmės, fibrozuojančios intersticinės pneumonijos specifinė forma. IPF yra neišgydoma liga, tačiau dviem priešfibrozinais vaistais galima efektyviai sulėtinti jos progresavimą ir stabilizuoti patį procesą – tai pirfenidonas ir nintedanibas. Šioje apžvalgoje apibendrinami nintedanibo veiksmingumo ir saugumo duomenys iš klinikinių tyrimų INPULSIS, TOMORROW ir INPULSIS-ON. Vertinant jų rezultatus, nintedanibas lėtina ligos progresavimą bei mažina ligos paūmėjimų dažnį. Nintedanibas yra gerai toleruojamas ir saugus vartoti. Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas reiškinys, susijęs su nintedanibo vartojimu, yra viduriavimas.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, nintedanibas, veiksmingumas, saugumas.

Summary. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a fatal form of progressive fibrosing interstitial pneumonia with limited treatment options. This disease is not curable, but already there is a treatment that stabilizes the course of the disease and it seems to slow down the progression of the disease. These are two antifibrotic drugs: nintedanib and pirfenidone. In this article data from clinical studies INPULSIS, TOMORROW and INPULSIS-ON are reviewed. According to them, nintedanib slows down the progression of the disease at least up to 3 years and reduces the rate of exacerbations. Nintedanib is well-tolerated and safe to use. Diarrhea is the most frequent side effect, associated with the usage of nintedanib.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib, efficacy, safety.

IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai specifinė lėtinė liga, pasireiškianti progresuojančia plaučių audinio fibroze, mažėjančiais plaučių tūriais bei išsivystančiu kvėpavimo nepakankamu. Ši liga dažniau pasireiškia suaugusiems vyrams ir pažeidžia tik plaučius. IPF etiologija neaiški, o prognozė bloga. Nors priežastinis ryšys nenustatytas, manoma, kad tam tikri rizikos veiksniai, pvz., rūkymas, gastroezofaginio reflukso liga (GERL), išoriniai aplinkos veiksniai, virusinės infekcijos gali turėti įtakos ligos išsivystymui. Vidutinė išgyvenamumo trukmė siekia 2–5 metus po IPF nustatymo. Sergamumas šia liga yra nuo trijų iki devynių atvejų per metus Europoje ir Šiaurės Amerikoje, kai paplitimas bendrojoje populiacijoje – nuo 2 iki 29 atvejų 100 tūkst. gyventojų. Pagrindiniai klinikiniai IPF požymiai: nuolatinis dusulys krūvio metu, sausas kosulys, auskultuojant abipus, daugiau apatinėse dalyse, išklausoma krepitacija (smulkus traškesys įkvėpiant) bei būgno lazdelės formos pirštai. Nors liga neišgydoma, tačiau daug vilčių teikia priešfibroziniai vaistai, kurių tikslas – stabilizuoti ligos eigą arba bent sulėtinti jos progresavimą. Vienas iš jų – tai nintedanibas. Šis vaistas buvo patvirtintas JAV Maisto ir vaistų administracijos (angl. *USA Food and Drug Administration*, FDA)

2014 m. spalio mėn., o Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*) – 2015 m. sausio mėn.

KLINIKINIAI TYRIMAI TOMORROW IR INPULSIS

Nintedanibas yra tirozino kinazės inhibitorius, kuris slopina daugelį signalinių receptorių, dalyvaujančių IPF patogenezėje, pvz., fibroblastų, kraujagyslių entodelio, trombocitų kilmės augimo veiksnio. TOMORROW – tai pirmasis klinikinis tyrimas, įvertinęs IPF gydymo nintedanibu veiksmingumą. Tai daugiatautis, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, 52 savaitių, II fazės klinikinis tyrimas. Šiame tyrime pacientai buvo suskirstyti į penkias grupes: placebo grupė, grupė, kurioje nintedanibas buvo vartotas po 50 mg vieną kartą per parą ir grupės, kuriose nintedanibas vartotas po 50, 100 ir 150 mg du kartus per parą. IPF gydymas, skiriant nintedanibą po 150 mg du kartus per parą, parodė ryškų forsutos gyvybinės plaučių talpos (angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) kritimo mažėjimą: apytiksliai – 68 proc. nuo 190 ml per metus placebo grupėje (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,26–0,12) ir 6 ml nintedanibo grupėje (95 proc. PI 0,14–0,03; p=0,06). Reikšmingas skirtumas tiriamųjų grupėse rodo, kad nintedanibas lėtina IPF progresavimą. Pacientams, kuriems buvo skirtas

Farmakoterapija

nintedanibas, nustatyti retesni ligos paūmėjimai ir gesnė su sveikata susijusi gyvenimo kokybė. Šio tyrimo rezultatai padarė įžangą INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 klinikinių tyrimų modeliui – tai du pakartotiniai, dvigubai akli, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami, 52 savaičių trukmės, III fazės klinikiniai tyrimai. Šiuose tyrimuose dalyvavo 1061 pacientas iš 24 šalių. Kaip ir TOMORROW tyrime, nintedanibas reikšmingai sumažino metinį FVC kritimą (abiejų tyrimų rezultatai – skirtumas tarp grupių 109,9 ml per metus; 95 proc. PI 75,9–144,0; $p < 0,001$) (1 pav.).

ILGALAIKIS NINTEDANIBO POVEIKIS – INPULSIS-ON KLINIKINIS TYRIMAS

Ilgalaikis nintedanibo poveikis buvo aprašytas atviraime tęstiniame klinikiniame tyrime INPULSIS-ON, kuriame dalyvavo ir pacientai iš INPULSIS tyrimų, tęsiantys nintedanibo vartojimą. Iš viso 734 pacientai (91 proc. dalyvavusių INPULSIS tyrimuose) buvo įtraukti į INPULSIS-ON tyrimą (430 pacientų nintedanibo vartojimą pratęsė, o 304 – pradėjo jį vartoti pirmą kartą). Tyrimas truko ir duomenys rinkti 144 savaites. Vidutinis nintedanibo vartojimo laikas pacientų, kurie pirmą kartą pradėjo jį vartoti INPULSIS-ON tyrime, buvo 28,8 mėn. Šių pacientų FVC mažėjimas per 144 savaičių laikotarpį buvo panašus į pacientų, dalyvavusių INPULSIS tyrime (grupėje, kurioje pacientai tęsė nintedanibo vartojimą – FVC sumažėjo 142,6 ml, o grupėje, kurio nintedanibas buvo pradėtas vartoti pirmą kartą – 112,4 ml; INPULSIS tyrime FVC sumažėjo 113,6 ml nintedanibo grupėje, o placebo – 223,5 ml per metus). Vidutinis nintedanibo vartojimo laikas INPULSIS ir INPULSIS-ON tyrimuose buvo 40,7 mėn., kai ilgiausiai vaistas buvo vartotas 63,1 mėn. Šie tyrimai rodo, kad nintedanibas efektyviai mažina FVC kritimą bent trejus metus.

Nintedanibo veiksmingumas įrodytas ir klinikinėje praktikoje. Prieš nintedanibo patvirtinimą Vokietijoje, pacientai, kuriems netiko gydymas pifrenidonu, buvo įtraukti į nintedanibo skyrimo programą. Lyginant su INPULSIS tyrimo dalyviais, šios programos dalyviai buvo vyresni (duomenys pateikiami kaip amžiaus vidurkis ± standartinė paklaida (SP)): 71 ± 8 metai lyginant su 67 ± 8 metai; jų pradinis FVC buvo mažesnis (FVC vidurkis proc. nuo būtinąjo dydžio ± SP): 64 ± 17 proc. ir $79,6 \pm 17,8$ proc., o IPF diagnozė nustatyta ilgesnį laiką (metai po diagnozės ± SP): $5,8 \pm 2,4$ metų lyginant su $1,6 \pm 1,3$ metų. Kaip ir TOMORROW bei INPULSIS tyrimuose, nintedanibas daugumai pacientų sulėtino ligos progresavimą. Po 6 mėn. gydymo nintedanibu 63 proc. pacientų ($n=30$ iš 48), FVC kritimas sumažėjo 5 proc. nuo pradinio ir, manoma, stabilizavo ligą. Šios studijos autoriai pastebėjo, kad gydymas nintedanibu stabilizavo ligos progresavimą 62 proc. pacientams ($n=13$ iš 21), kuriems nebuvo atsako į gydymą pifrenidonu per paskutinius 6 mėn.

Šiems pacientams iki gydymo nintedanibu FVC vidutiniškai sumažėjo $17,3 \pm 6$ proc., po 6 mėn. gydymo nintedanibu FVC vidutiniškai pakito $2 \pm 1,8$ proc. Likusiems pacientams ($n=8$ iš 21), IPF progresavo (FVC sumažėjo $15,7 \pm 4$ proc. prieš pradėdant vartoti nintedanibą, lyginant su 18 ± 11 proc. sumažėjimu po gydymo). Nors reikalingi išsamesni tęstiniai tyrimai, šie rezultatai rodo, kad nintedanibas gali būti veiksmingas pacientams, kuriems netinka gydymas pifrenidonu arba nėra gydymo atsako į jį.

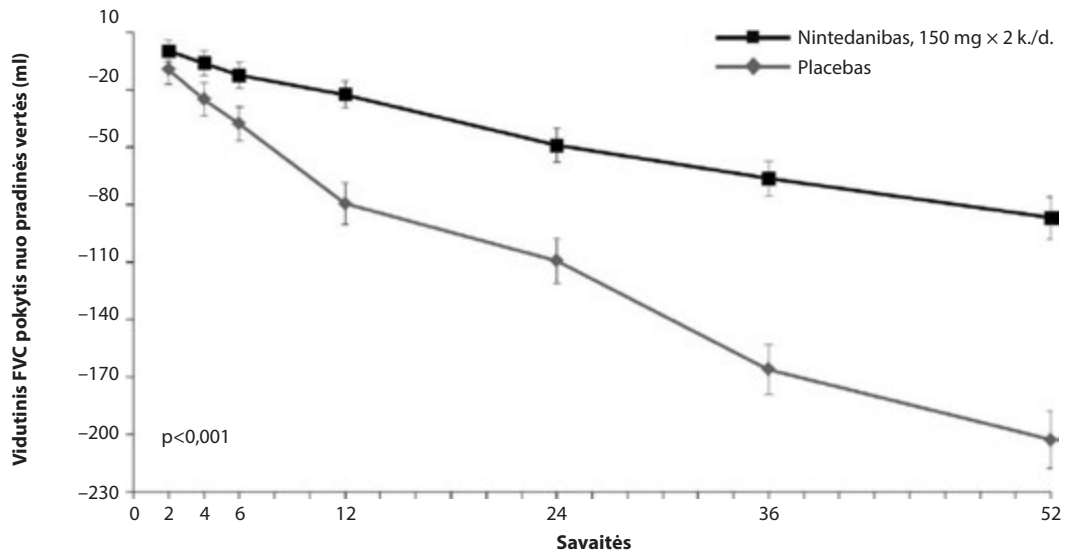
NINTEDANIBAS MAŽINA IPF PAŪMĖJIMŲ DAŽNĮ

TOMORROW ir INPULSIS tyrimuose nagrinėti ir IPF paūmėjimai, apibrėžiami kaip 1 mėn. laikotarpiu atsiradęs ūminis, kliniškai reikšmingas kvėpavimo pablogėjimas, kurio negalima paaiškinti kitomis žinomomis ligomis, pvz., pneumonija, plaučių embolija, pneumotoraksu arba širdies nepakankamumu. Paūmėjimai yra susiję su padidėjusia mirties rizika, todėl laikotarpis iki pirmo ligos paūmėjimo yra kliniškai reikšmingas rodiklis. TOMORROW ir INPULSIS klinikiniai tyrimai pateikė įvairius nintedanibo rezultatus paūmėjimų metu. INPULSIS-1 klinikiniame tyrime, pacientai nintedanibo ir placebo grupėse pirmo paūmėjimo metu nesiskyrė (rizikos santykis (RS) 1,15; 95 proc. PI 0,54–2,42; $p=0,67$). INPULSIS-2 tyrime – priešingai: nintedanibas reikšmingai prailgino laikotarpį iki pirmo paūmėjimo (RS 0,38; 95 proc. PI 0,19 – 0,77; $p=0,005$) ir sumažino paūmėjimo dažnį TOMORROW tyrime lyginant su placebo grupe (TOMORROW tyrime 2,4 atvejo, placebo grupėje 15,7 atvejo 100 pacientų per metus, $p=0,02$).

Jungtinio TOMORROW ir INPULSIS tyrimo metu lyginti pacientų, vartojusių nintedanibą po 150 mg per dieną, duomenys. Trijų tyrimų duomenys parodė, kad nintedanibo grupėje mažiau pacientų patyrė ligos paūmėjimą per 52 savaičių laikotarpį (4,6 proc.), lyginant su pacientais placebo grupėje (8,7 proc.). Gydymas nintedanibu 47 proc. sumažino pirmo dokumentuoto IPF paūmėjimo riziką (RS 0,53 proc.; 95 proc. PI 0,34–0,83; $p=0,0047$). Ligos paūmėjimas fiksuotas kaip sunkus nepageidaujamas reiškinys 3,6 proc. pacientų nintedanibo grupėje, 6,1 proc. – placebo grupėje.

INPULSIS-ON tyrimo duomenys kaip TOMORROW bei INPULSIS tyrimų rezultatai, parodė, kad nintedanibas yra veiksmingas mažinant paūmėjimų dažnį mažiausiai trejus metus. Paūmėjimų dažnis INPULSIS-ON tyrime per 144 savaites (5,3 atvejų tęsiantiems nintedanibo vartojimą ir 5,2 atvejo pirmą kartą jį pradėjus vartoti 100 pacientų per metus) buvo panašus kaip ir INPULSIS tyrimuose (5,2 atvejo 100 pacientų per metus) ir mažesnis nei paūmėjimų dažnis placebo grupėje (8 atvejai 100 pacientų per metus).

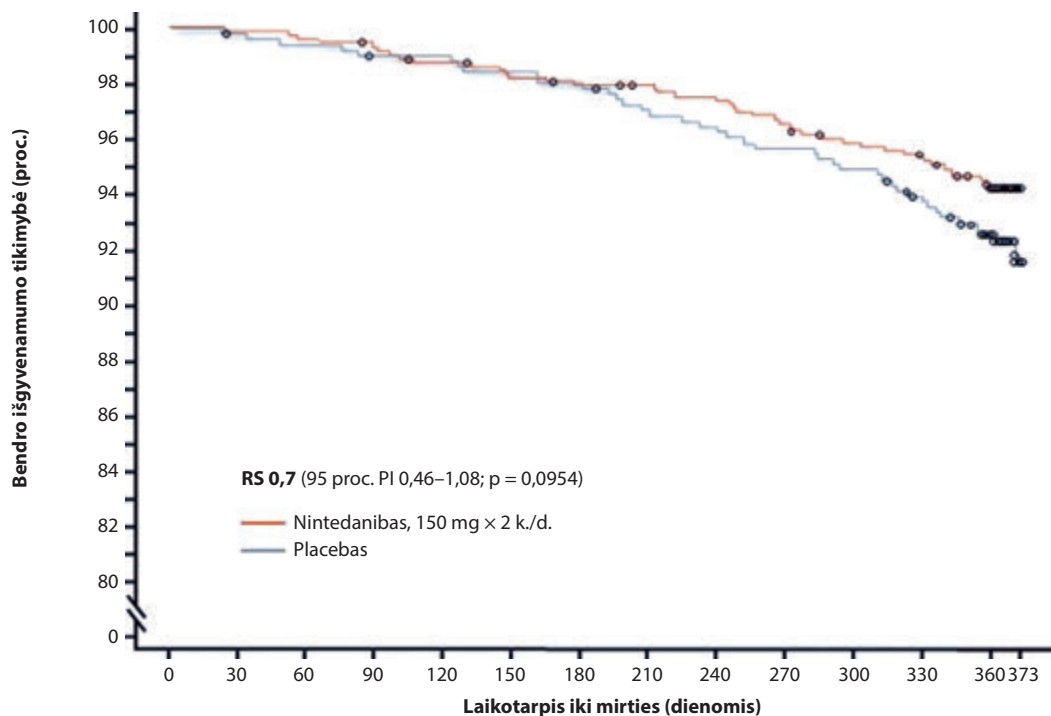
TOMORROW ir INPULSIS tyrimų analizė parodė, kad nintedanibas 43 proc. sumažina mirštamumą gydymo metu (nintedanibo grupėje mirė 3,5 proc., placebo grupėje – 6,7 proc. pacientų; RS 0,57; 95 proc.



Pacientai (n)	0	2	4	6	12	24	36	52
Nintedanibas	709	699	695	685	664	639	580	
Placebas	497	490	490	484	475	460	408	

1 pav. Vidutinis FVC pokytis (ml) nuo pradinio lygio INPULSIS ir TOMORROW klinikiniuose tyrimuose

FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa (angl. *Forced Vital Capacity*)



Pacientai (n)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	373
Nintedanibas	723	722	720	717	712	707	704	702	698	692	685	680	660	562
Placebas	508	506	504	501	501	498	496	490	487	483	479	471	453	375

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo tikimybė TOMORROW ir INPULSIS klinikiniuose tyrimuose (rezultatai pateikiami procentais, Kaplan-Mejerio kreive, laikotarpis iki mirties per 52 sav.) (p=0,0954).

PI 0,34–0,97; p=0,0274). Nors statistiškai nereikšmingi, tačiau panašūs nintedanibo poveikio rezultatai buvo nustatyti bendrajam mirtingumui (8,3 proc. – nintedanibo ir 5,8 proc. – placebo grupėse; RS 0,7; PI

0,46–1,08; p=0,0954) (2 pav.) ir mirtingumui, susijusiam su kvėpavimo sistemos ligomis (nintedanibo grupėje – 3,6 proc. mirusiųjų, placebo – 5,7 proc.; RS 0,62; 95 proc. PI 0,37–1,06; p=0,0779).

Farmakoterapija

Kitas svarbus rodiklis, susijęs su mirtingumu, yra plaučių funkcijos prastėjimas. FVC sumažėjimas daugiau nei 10 proc. būtinojo dydžio per 6 mėn. siejamas su padidėjusia mirštamumo rizika (RS 2,8; 95 proc. PI 1,5–5,06; $p < 0,001$). INPULSIS tyrimas taip pat apskaičiavo FVC kitimą per 52 savaitių laikotarpį. Lyginant su placebo grupe, nintedanibo grupėje didesniai skaičiui pacientų FVC nekito (30 proc. – nintedanibo grupėje ir 15 proc. – placebo grupėje; šansų santykis (ŠS) 2,5; 95 proc. PI 1,9 – 3,5; $p < 0,001$).

Apibendrinus galima teigti, kad nintedanibas mažina FVC kritimą ir paūmėjimų dažnį, taip lėtindamas ligos progresavimą bei mažindamas IPF sergančių pacientų mirštamumą.

NINTEDANIBO SAUGUMAS

Nintedanibas yra gerai toleruojamas daugelio pacientų, o dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra lengvi arba vidutinio sunkumo. Dažniausia nepageidaujama nintedanibo reakcija yra viduriavimas. Duomenys iš TOMORROW ir INPULSIS tyrimų parodė, kad 61,5 proc. pacientų, vartojusių nintedanibą, viduriavo, o placebo grupėje viduriavimas užfiksuotas 17,9 proc. atvejų. Dėl nepageidaujimų reiškinų gydymas nintedanibu buvo laikinai sustabdytas 20,6 proc. pacientų (dėl viduriavimo – 5,3 proc. atvejų), o placebo grupėje – 15 proc. atvejų.

Kiti nepageidaujami reiškiniai yra kraujavimas ir kepenų fermentų padidėjimas. Nintedanibas slopina kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorius, todėl gali didinti kraujavimo riziką. INPULSIS tyrimuose kraujavimo epizodai nintedanibo grupėje nustatyti 10 proc. atvejų, placebo – 7 proc. atvejų. 14 proc. pacientų, gydomų nintedanibu, buvo nustatytas kepenų fermentų kiekio padidėjimas, tuo tarpu placebo grupėje – tik 3 proc. pacientų. Laikinais gydymą nutraukus arba sumažinus vaisto dozę, kepenų fermentų kiekis normalizuojasi, tačiau rekomenduojama ištirti kepenų funkciją prieš skiriant gydymą, o po to periodiškai tikrinti ir gydymo metu.

INPULSIS-ON tyrimų duomenys taip pat patvirtina nintedanibo saugumą ir toleravimą. Viduriavimu skundėsi mažiau INPULSIS-ON tyrimo pacientų (62,5 atvejo 100 pacientų per metus, tęsiančių nintedanibą, ir 73,7 atvejo 100 pacientų per metus, pradėjusių vartoti nintedanibą) nei pacientai INPULSIS tyrimuose (112,6 atvejų 100 pacientų per metus). Gydymo nutraukimo dažnis dėl viduriavimo INPULSIS-ON tyrime (atitinkamai 4,4 ir 10, 5 atvejo 100 pacientų per metus

tęsiančių ir naujai pradėjusių vartoti nintedanibą) buvo toks pats kaip ir INPULSIS tyrimuose (4,4 atvejo 100 pacientų per metus). Šie duomenys iš INPULSIS-ON tyrimo, trukusio 63 mėn., patvirtina gydymo nintedanibu saugumą ir toleravimą.

Nintedanibo saugumas ir toleravimas buvo įvertinti ir realioje klinikinėje praktikoje. Nepageidaujimų reiškinų dažnis atitinka klinikinių tyrimų duomenis: viduriavimas buvo dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas reiškinys tyrime JAV (63 proc. vartojusių nintedanibą), į kurių buvo įtraukti 6758 pacientai, gydyti nintedanibu (duomenys per vienerių metų laikotarpį po vaisto patekimo į rinką). Vidutinė nintedanibo vartojimo trukmė – 113 dienų (vartojimo intervalas – 6–390 dienų). Iš 4062 nepageidaujimų reiškinų, 322 atvejai buvo mirtini (iš jų 27 mirtys siejamos su širdies ir kraujagyslių sistemos ligų komplikacijoms, 8 atvejai – nuo miokardo infarkto, 3 atvejai – nuo insulto ir 2 – nuo nukraujavimo).

IŠVADOS

Klinikinių tyrimų analizės parodė, kad nintedanibas veiksmingas tarp skirtingų IPF sergančių pacientų, nepriklausomai nuo jų amžiaus, lyties ir plaučių funkcijos. Nintedanibas yra veiksmingas pacientams ir ligos pradžioje, ir esant pažengusiai ligai, nes lėtina IPF progresavimą ir mažina paūmėjimų dažnį. Gydymas nintedanibu yra saugus. Dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija – viduriavimas, dėl kurio gydymas nintedanibu laikinai nutraukiamas arba sumažinama jo dozė tik mažai daliai pacientų. Realios klinikinės praktikos duomenys sutampa su klinikinių tyrimų duomenimis, tad nintedanibas yra veiksmingas, gerai toleruojamas ir saugus gydyti pacientus, sergančius IPF.

LT/OFE/0418/00020

LITERATŪRA

1. **Rodriguez-Portal JA.** Efficacy and safety of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drugs R D.* 2018; 18(1):19–25.
2. **Richeldi L, Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.** Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2071–82.
3. **Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, et al.** Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax.* 2017; pii: thoraxjnl-2016-209701. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/early/2017/10/09/thoraxjnl-2016-209701.full.pdf>
4. **Richeldi L, Cottin V, Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al.** Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med.* 2016; 113:74–9.