

# Pirfenidono klinikinio veiksmingumo metaanalizė, gydant idiopatinę plaučių fibrozę

META-ANALYSIS OF THE CLINICAL EFFICACY OF PIRFENIDONE IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Idiopatinė plaučių fibrozė – tai liga, pasireiškianti progresuojančia plaučių audinio fibroze, greitai prastėjančia plaučių funkcija bei pasižyminti trumpu išgyvenamumu. Nėra vaistų, išgydančių ligą, tačiau galima efektyviai stabilizuoti jos eigą ir sulėtinti progresavimą. Veiksmingumą ir saugumą klinikiniuose tyrimuose įrodė bei patvirtinti idiopatinės plaučių fibrozės gydymui vaistai yra priešfibrotiškai veikiantys pirfenidonas ir nintedanibas. Atlikta pirmoji sisteminė apžvalga ir internete prieinamų duomenų metaanalizė, kurios metu vertintas pirfenidono ir nintedanibo veiksmingumas panašiais laiko intervalais nuo gydymo pradžios. Tiek pirfenidonas, tiek nintedanibas yra veiksmingi gydant idiopatinę plaučių fibrozę, jie lėtina plaučių funkcijos kritimą, tačiau pirfenidonas pasižymėjo mažesniais mirštamumo rodikliais.

**Reikšminiai žodžiai:** idiopatinė plaučių fibrozė, konservatyvus gydymas, pirfenidonas, nintedanibas.

**Summary.** Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic irreversible and ultimately fatal disease characterized by the formation of scar tissue within the lungs and progressive decline in lung function. 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. Two antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, have proven their effectiveness and safety in clinical trials. Both of these is approved for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis by regulatory agencies. The first systematic review and network meta-analysis was performed, assessing the efficacy of these two drugs at similar time points. Both pirfenidone and nintedanib are effective in treating idiopathic pulmonary fibrosis, effectively slow lung function decline, while pirfenidone was also characterized by lower mortality rates.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, conservative treatment, pirfenidone, nintedanib.

## IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) priskiriama retų ligų grupei. Skirtingų šaltinių duomenimis, ligos paplitimas pasaulyje svyruoja nuo 0,5 iki 27,9 atvejo 100 000 gyventojų [1], Europoje – nuo 1,25 iki 23,4 atvejo 100 000 gyventojų. Beje, IPF ligos dažnis visame pasaulyje didėja [2].

IPF – tai grėsminga liga, pasireiškianti progresuojančia plaučių audinio fibroze, mažėjančiais plaučių tūriais, išsivystančiu kvėpavimo nepakankamumu. Bendrasis išgyvenamumas – 2–5 metai [3]. IPF priežastys nežinomos, tačiau greičiausiai tai atsiranda dėl aplinkos ir genetinių veiksnių sąveikos. Su IPF labiausiai siejamas rūkymas. Manoma, kad neigiamą poveikį turi ir akmens, metalo, medžio bei organinės dulkės. Kaip rizikos veiksnys įvardijamas ir gastroezofaginis refluksas. Paprastai liga diagnozuojama vyresniame amžiuje (dažniausiai 6–7 gyvenimo dešimtmečiais

ir ypač retais atvejais pasitaiko jaunesniems nei 50 metų) [4]. Dažnu atveju IPF pasireiškia sporadiškai, tačiau aprašomi ir šeiminiai ligos atvejai. Liga dažniau nustatoma vyrams nei moterims [5].

Kliniškai IPF būdinga laipsniška dusulio pradžia, ne produktyvus kosulys, kiek rečiau tačiau gali pasireikšti raumenų, sąnarių skausmas, nuovargis, karščiavimas. Objektyvaus tyrimo radiniai varijuoja: būdingi krepituojančiosios karkalai, kurie įprastu atveju yra abipus apatinėse dalyse, nors pačioje ligos pradžioje gali būti lokalizuoti tik vienoje pusėje arba visiškai neišklausomi. Esant pažengusiai ligai, iškvėpimo gale gali pasigirsti cypiančių karkalų, sąlygotų trakinčių bronchektazių. 45–75 proc. atvejų būna būgno lazdelių pirštai.

Ligos diagnostika remiasi kitų priežasčių, galinčių sukelti intersticines plaučių ligas, eliminavimu (pvz., namų ir darbo aplinkos veiksniai, sisteminės jungiamojo audinio ligos, vaistų toksinis pažeidimas, spin-

# Farmakoterapija

duliuotės poveikis ir t. t.). Pagrindiniai instrumentiniai tyrimai – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija ir chirurginė verifikacija (atliekant vaizdo torakoskopiją arba atvirą plaučių audinio biopsiją), kurios poreikis, nesant įprastinei intersticinei pneumonijai būdingų požymių arba esant abejotiniems pokyčiams krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrime, svarstomas multidisciplininio konsiliumo metu. Histopatologinis skiriamasis IPF požymis ir pagrindinis diagnostinis kriterijus yra heterogeninis nevienalytis plaučių piešinys, kuriame fibrozės plotai ir „korio“ vaizdas kaitaliojasi su mažiau pažeistu arba normaliu plaučių audiniu.

Kol kas nėra sukurtų vaistų, išgydančių IPF, tačiau daug vilčių teikia priešfibrotiniai vaistai, tokie kaip, pifendonas, nintedanibas. IPF gydymo tikslas – stabilizuoti ligos eigą arba bent sulėtinti jos progresavimą [6].

## KONSERVATYVUS IDIOPATINĖS PLAUČIŲ FIBROZĖS GYDYMAS

Negydoma IPF progresuoja, nors pačioje ligos pradžioje tai gali būti net nepastebima. Vertinant klinikinių tyrimų duomenis, placebo gydomiems IPF sergantiems asmenims forsuota gyvybinė plaučių talpa (angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) per metus sumažėja nuo 150 iki 200 ml. Ligos eiga nenuspėjama – stabilų laikotarpį netikėtai gali keisti staigus pablogėjimas. Prieš parenkant gydymą, įvertinamas ligos sunkumas, kuris daugiausia grindžiamas plaučių funkcijos tyrimo rezultatais. Nors nėra standartizuotos lengvos, vidutinio sunkumo ir sunkios ligos apibrėžimo, klinikiniai tyrimai rodo, kad siekiant atskirti lengvą ir vidutinio sunkumo IPF nuo sunkios, FVC slenkstis yra 50–55 proc., o anglies monoksido pernašos faktorius ( $D_{LCO}$ ) – 35–40 proc. Tai riba, skirianti ne tik ligos sunkumą, bet nulemianti ir gydymo pasirinkimą [7] (pvz., daugelyje šalių priešfibrotiškai veikiantis pifendonas skiriamas tik esant lengvai ir vidutinio sunkumo IPF, o plaučių transplantacija – esant sunkiai IPF).

Konservatyvus gydymas susideda iš simptomų kontrolei skirtų vaistų, priešfibrotinio vaisto (pasirinktinai pifendono arba nintedanibo), oksigenoterapijos, reabilitacinių procedūrų, supažindinimo su galimybėmis dalyvauti klinikiniuose tyrimuose, adekvataus greutinių ligų gydymo. Rekomenduojami ir skiepai nuo gripo bei pneumokoko, siekiant užkirsti kelią greitam plaučių funkcijos pablogėjimui. Jei konservatyvus gydymas neveiksmingas, svarstomas įtraukimo į plaučių transplantacijos sąrašą klausimas.

Visiems terminalinės būklės IPF sergantiems pacientams turi būti skiriama paliatyvi pagalba iki gyvenimo pabaigos (pvz., opioidai, anksiolitikai, prirėkus, stacionarinės medicininės priežiūros paslaugos ir pan.).

N-acetilcisteinas ir N-acetilcisteino, prednizolono, azatioprino tripletas IPF gydymui nerekomenduoja-

mas ir turėtų būti daugiau istorinis nei realus gydymas, tačiau vis dar taikoma klinikinėje praktikoje [8, 9].

Klinikiniais tyrimais įrodytas pifendono ir nintedanibo IPF progresavimą lėtinamasis poveikis, o pifendono papildomai įrodytas ir mirštamumą mažinantis veikimas (apie nintedanibo poveikį mirštamumui dar trūksta duomenų). Abu vaistai patvirtinti ne tik Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*, EMA), bet ir JAV Maisto ir vaistų administracijos (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA), Škotijos vaistų konsorciumo (angl. *Scottish Medicines Consortium*, SMC) ir Didžiosios Britanijos Nacionalinio sveikatos ir klinikinio meistriškumo instituto (angl. *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) in England) [10].

## PIRFENIDONAS PALYGINUS SU NINTEDANIBU: PIRMOJI SISTEMINĖ APŽVALGA IR INTERNETE PRIEINAMŲ DUOMENŲ ANALIZĖ PANAŠIAIS GYDYMO LAIKO INTERVALAIS

Atlikta nemažai tyrimų [8, 11–16], vertinusių gydymo tiek pifendonu, tiek nintedanibu veiksmingumą, saugumą. Dauguma jų atlikti, lyginant priešfibrotinį vaistą su placebo. Atlikta nemažai sisteminių apžvalgų, pasirodė ir internete prieinamų duomenų metaanalizės (angl. *Network Meta-Analysis*, NMA), bandant palyginti minėtų vaistų veiksmingumą tarpusavyje. Iki šiol atliktų NMA duomenys prieštaringi, nes apibendrinant išvada apie gydymo veiksmingumą naudoti duomenis iš skirtingo laiko intervalų, bet ignoruojant faktą, kad gydymo efektyvumas, laikui bėgant, kinta [17]. Dėl to išliko poreikis analizuoti tiek pifendono, tiek nintedanibo veiksmingumo duomenis kiek įmanoma panašesniais laiko intervalais nuo jų vartojimo pradžios. Taigi, atlikta sisteminė apžvalga bei NMA, siekiant nuodugniai įvertinti vieno arba kito IPF gydymo poveikį FVC bei mirštamumui [10]. Tai bene pirmoji NMA iš plaučių talpas vertinusių tyrimų, kai duomenys iš skirtingų tyrimų rinkti vertinant vaistų veiksmingumą panašiais laiko intervalais [10]. Į analizę įtrauktas ne tik pifendonas, nintedanibas, bet ir jau istoriniu tampa gydymas N-acetilcisteinu bei N-acetilcisteino, prednizolono ir azatioprino tripletu.

Vykdam NMA, leidžiama naudoti netiesioginius palyginimus, t. y. duomenis iš tyrimų, kurių metu nebuvo tiesiogiai lyginamas IPF gydymas pifendonu ir nintedanibu, o standartinė metaanalizė atliekama naudojant tyrimų, tiesiogiai lyginusių vieno vaisto su kitu veiksmingumą, duomenis (šios ligos atveju neatlikta tokio pobūdžio tyrimų) [10].

NMA įtraukimo kriterijus atitiko devyni klinikiniai tyrimai: penki iš jų lygino pifendoną su placebo, trys – nintedanibą su placebo, vienas – N-acetilcisteiną ir gydymą tripletu su placebo. Didžiojoje dalyje tyrimų nintedanibo buvo skiriama 300 mg/d., pifendono –

2403 mg/d. ir 1197 mg/d., tačiau išsiskyrė Japonijos klinikiniai tyrimai, kuriuose pirfenidonas buvo skiriamas po 1800 ir 1200 mg/d. Šie dozių skirtumai rodo vidutinį svorio skirtumą Šiaurės Amerikos ir Europos populiacijose palyginus su Japonijos populiacija, todėl, nepaisant skirtumų, dozės laikomos lygiomis ir tinkamomis palyginimui [18].

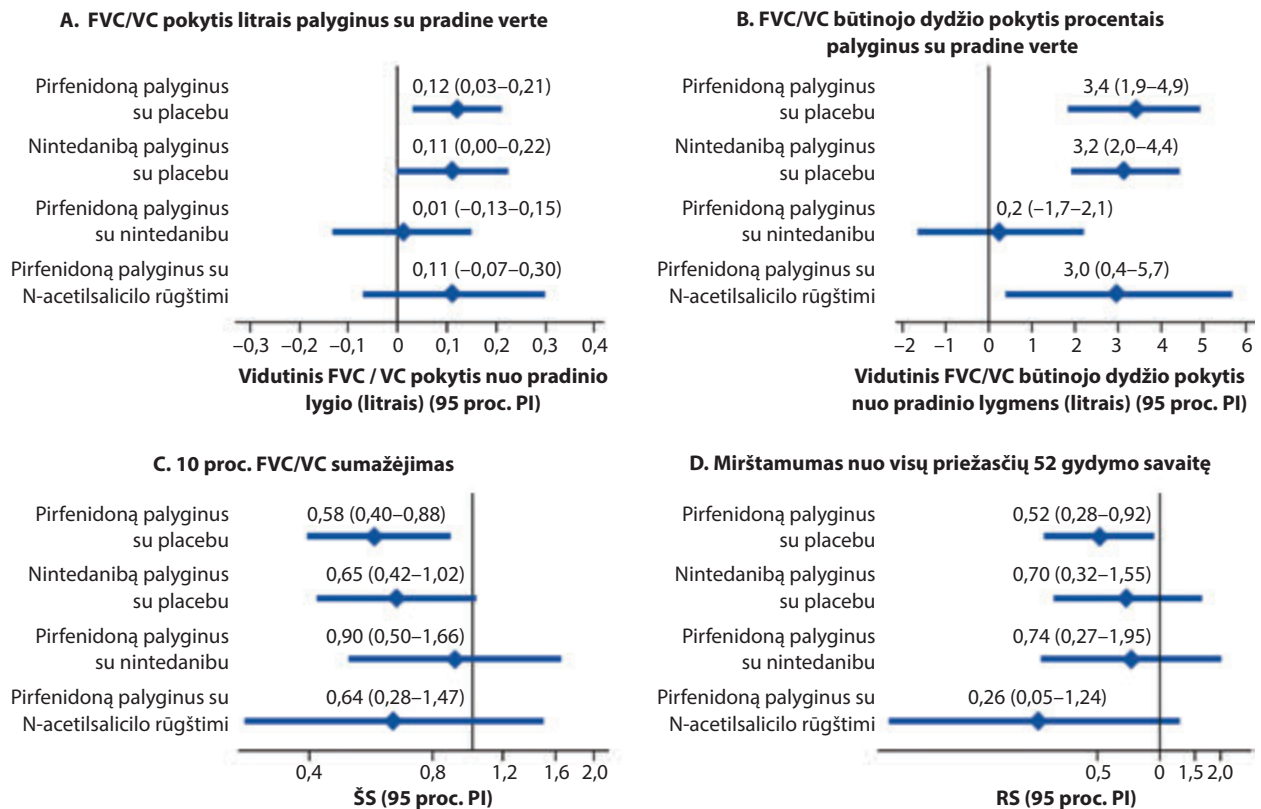
NMA analizuojamų tyrimų trukmė, kaip ir laiko intervalai, kuriuose vertinti gydymo rezultatai, kiek skyrėsi. Gydymo trukmė svyravo vidutiniškai nuo 32 savaičių (PANTHER klinikinis tyrimas, trigubos terapijos grupė) [19] iki 72 savaičių (CAPACITY klinikinis tyrimas) [6], tačiau didžioji dalis tyrimų truko maždaug 52 savaites (ASCEND, SP3, INPULSIS 1 ir INPULSIS 2 klinikiniai tyrimai [20–22]).

NMA duomenimis, tiek pirfenidonas, tiek nintedanibas, palyginus su placebo, lėtina FVC kritimą. Nustatyta, kad pirfenidonu gydytiems asmenims FVC kritimas per 52 savaites nuo pradinės reikšmės vidutiniškai buvo mažesnis 0,12 l lyginant su placebo grupe (95 proc. pasikliautinis intervalas PI = 0,03–0,21 l), o pacientams, gydytiems nintedanibu, atitinkamai 0,11 l mažiau nei placebo (95 proc. PI = 0,00–0,22 l). Pacientams, vartojusiems N-acetilcisteiną, vidutiniškai sumažėjo 0,01 l, palyginus su pacientais, kurie vartojo placebo (95 proc. PI = –0,15–0,17 l) (1 pav. A). Procentinė prognozuojamo FVC sumažėjimo per 52 savaites

vertė vartojusiems pirfenidoną vidutiniškai sumažėjo 3,4 proc. palyginus su placebo grupe (95 proc. PI = 1,9–4,9 proc.), o nintedanibu gydytiems asmenims – 3,2 proc. nei vartojusiems placebo (95 proc. PI = 2,0–4,4 proc.) (1 pav. B) [10].

Taip pat nustatyta, kad pirfenidonu gydytiems asmenims yra mažesnė tikimybė prognozuojamam FVC per metus sumažėti  $\geq 10$  proc. (šansų santykis, ŠS: 0,58, 95 proc. PI = 0,40–0,88). Nėra apibendrintų nintedanibo ir placebo gydymo skirtumų įrodymų (ŠS: 0,65, 95 proc. PI = 0,42–1,02) (1 pav. C). Taip pat nėra įrodymų, kad N-acetilcisteinas yra efektyvesnis už placebo. Šios išvados yra pagrįstos visomis jautrumo analizėmis. Bajeso fiksuotų efektų (FE) modelis parodė, kad tiek pirfenidonas, tiek nintedanibas yra veiksmingesni už placebo [10].

Vertinant mirštamumo rodiklius, NMA analizė parodė, kad pirfenidonas, palyginus su placebo, jau per metus reikšmingai sumažino mirties atvejų skaičių nuo visų priežasčių ((S): 0,52, 95 proc. PI = 0,28–0,92). Šią išvadą patvirtino ir didžioji jautrumo analizė: 11 iš 14 jautrumo analizių nustatyti skirtumai tarp pirfenidono ir placebo. Tačiau nė vienas iš analizuotų tyrimų neparodė, kad mažesniais mirštamumo rodikliais išsiskirtų ir nintedanibas ar N-acetilcisteinas: remiantis pagrindine analize, nintedanibo, palyginus su placebo, yra 0,70 (95 proc. PI = 0,32–1,55), N-acetilcisteino su



1 pav. Grafinis rezultatų vaizdavimas [10]

Santrumpos: ŠS – šansų santykis; FVC – forsuoto iškvėpimo talpa; RS – rizikos santykis; VC – gyvybinė talpa; PI – pasikliautinis intervalas.

# Farmakoterapija

placebu – 2,00 (95 proc. PI = 0,48–8,62), o pirfenidono, lyginant su nintedanibu – 0,74 (95 proc. PI = 0,27–1,95) (1 pav. D) [10].

## APIBENDRINIMAS

Idiopatinė plaučių fibrozė sukelia negrįžtamus plaučių audinio pokyčius. Liga linkusi greitai progresuoti ir mažiau nei penkerių metų laikotarpyje baigtis mirtimi. Nors nėra atrastų vaistų, išgydančių ligą, priešfibrotiškai veikiančios vaistai geba lėtinti ligos progresavimą, kartais net stabilizuoti ligos eigą. Šiuo metu IPF gydymui gali būti skiriamas pirfenidonas ir nintedanibas, kurių veiksmingumas įrodytas klinikiniuose tyrimuose. Nors atlikta nemažai tyrimų, analizavusių skirtingų IPF gydymo schemų veiksmingumą, stigo duomenų, lyginančių akivaizdžiai veiksmingiausiai veikiančius pirfenidomą ir nintedanibą tarpusavyje analogiškais laiko intervalais nuo skirto gydymo. Straipsnyje pristatyta apžvalga, kurioje analizuoti devynių klinikinių tyrimų duomenys. Nustatyta, kad tiek gydant pirfenidonu, tiek nintedanibu, FVC per metus sumažėja apytiksliai 0,1 l mažiau (turėtų būti laikoma kliniškai reikšmingu skirtumu) palyginus su placebu. Pirfenidonas taip pat sumažino ir metinį mirštamumo nuo visų priežasčių dažnį (0,52) palyginus su placebu, kai tuo tarpu pie nintedanibo poveikį mirštamumui dar trūksta duomenų.

## LITERATŪRA

1. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev.* 2012; 21(126):355-61.
2. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2015; 46(3):795-806.
3. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:8.
4. King TE. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com.ezproxy.dbases.lsmuni.lt/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?source=machineLearning&search=idiopathic%20pulmonary%20fibrosis&selectedTitle=2~101&sectionRank=2&anchor=H13566484#H13566484> Accessed 08 25 2017.
5. Esposito DB, Lanes S, Donneyong M, Holick CN, Lasky JA, Lederer D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in United States Automated Claims. Incidence, prevalence, and algorithm validation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(10):1200-7.
6. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011; 377(9779):1760-9.
7. du Bois RM. Idiopathic pulmonary fibrosis: present understanding and future options. *Eur Respir Rev.* 2011; 20(121):132-3.
8. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: an update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(2):e3-19.
9. Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J.* 2015; 46(1):186-96.
10. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, et al. Systematic review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017; 23(3-b Suppl):S5-16.
11. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis—a network meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015; 15:37.
12. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2016; 14(1):18.
13. Rogliani P, Mura M, Mattia P, Ferlosio A, Farinelli G, Marotta S, et al. HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary emphysema. *Respir Med.* 2008; 102(12):1753-61.
14. Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016; 40(1):95-103.
15. Swissmedic. Marketing authorisation - Ofev, capsules molles (pirfenidone). September 17, 2015. Available at: <https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00189/00200/02983/index.html?lang=fr>. Accessed February 9, 2017.
16. Swissmedic. Marketing authorisation - Ofev, capsules molles (nintedanibum). August 13, 2015. Available at: <https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00189/00200/02936/index.html?lang=fr>. Accessed February 9, 2017.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Idiopathic pulmonary fibrosis - nintedanib [ID752]: committee papers - 15 - Evidence Review Group report prepared by Southampton Health Technology Assessment Centre (SHTAC). September 11, 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA379/documents/idiopathic-pulmonary-fibrosis-nintedanibid752-committee-papers>. Accessed February 9, 2017.
18. InterMune. Manufacturer's submission to NICE: Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. December 2011. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA282/documents/idiopathic-pulmonaryfibrosis-pirfenidone-intermune2>. Accessed March 1, 2017.
19. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(21):1968-77.
20. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010; 35(4):821-9.
21. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22):2083-92.
22. Richeldi L, du 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.