

Sebastian Majewski, Wojciech J. Piotrowski

Klinika Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Nintedanib — nowa opcja terapeutyczna dla chorych na samoistne włóknienie płuc

Praca finansowana przez firmę Boehringer Ingelheim

Streszczenie

Samoistne włóknienie płuc (SWP) jest przewlekłą i postępującą chorobą prowadzącą do włóknienia, ciężkich zaburzeń czynności układu oddechowego, inwalidztwa i przedwczesnego zgonu. Do niedawna nie dysponowano skutecznym lekiem, który opóźniłby tempo progresji tej ciężkiej choroby. Ostatnie lata przyniosły istotne zmiany. W lipcu 2015 roku najważniejsze towarzystwa naukowe (*American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society* oraz *Latin American Thoracic Association*) zaaprobowaly dwa nowe leki do leczenia SWP. Są to pirfenidon i nintedanib. Nintedanib jest nieselektywnym inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów czynników wzrostu. W niniejszej pracy omówiono historię tego nowego leku, wyniki badań przedklinicznych oraz prób klinicznych, które stały się podstawą jego rejestracji.

Słowa kluczowe: samoistne włóknienie płuc, nintedanib, leczenie, rokowanie

Pneumonol Alergol Pol 2016; 84, supl. 2: 114–122

Wstęp

Samoistne włóknienie płuc (SWP, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis* [IPF]) jest przewlekłą i postępującą chorobą śródmiąższową płuc o nieznanym przyczynie, w przebiegu której dochodzi do powstania zmian włóknistych w płucach o typie zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*). To zaś należy do grupy głównych samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (*major IIP, major idiopathic interstitial pneumonia*) i stanowi co najmniej 50% wszystkich przypadków IIP [1].

Samoistne włóknienie płuc jest chorobą ludzi starszych, średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 66 lat, częściej chorują mężczyźni. Około 70% chorych stanowią palacze lub byli palacze papierosów, z tego względu można ją zaliczyć do odtytoniowych chorób śródmiąższowych płuc [2], choć rola dymu tytoniowego w jej patogenezie nie została dokładnie wyjaśniona. Częstość występowania w Europie szacuje się na 15–18 przypadków na 100 000 mieszkańców, a zapadalność wynosi około 5/100 000/rok [3].

Głównym objawem choroby jest duszność, początkowo objawiająca się wyłącznie w trakcie wysiłku fizycznego, a w zaawansowanej chorobie także w spoczynku. Suchy kaszel należy również do typowych objawów i może powodować istotne pogorszenie jakości życia chorych. Rokowanie w samoistnym włóknieniu płuc jest złe, mediana przeżycia wynosi około 3,5 roku, ale przebieg kliniczny może być różnorodny. Można wyróżnić fenotyp cechujący się przebiegiem stabilnym (często u tych chorych obserwuje się wieloletnie przeżycia) lub łagodną powolną progresją oraz fenotyp cechujący się szybką progresją i krótkim czasem przeżycia. Przebieg SWP może być powikłany nagłymi zaostrzeniami (AE-IPF, *acute exacerbations*), które negatywnie wpływają na rokowanie, istotnie skracają czas przeżycia i wpływają na tempo progresji choroby. Zaostrzenia występują u 5–10% chorych rocznie [2].

Pierwszym krokiem w algorytmie diagnostycznym SWP jest wykluczenie znanych przyczyn chorób śródmiąższowych (ekspozycja zawodowa, leki, choroby tkanki łącznej). Zgodnie

Tabela 1. Cechy radiologiczne w badaniu tomograficznym wysokiej rozdzielczości (HRCT), których obecność przemawia przeciwko rozpoznaniu samoistnego włóknienia płuc. Zmodyfikowano na podstawie [2]

Cecha	Przemawia za inną chorobą śródmiąższową (przykłady):
Lokalizacja w górnych i środkowych polach płucnych	AZPP, sarkoidoza, pylice
Lokalizacja okołoskrzelowa	Sarkoidoza
Przewaga obszarów o typie mlecznej szyby	AZPP, NSIP, zmiany polekowe, choroby tkanki łącznej
Rozległe guzki	Sarkoidoza
Cienkościenne torbiele oddalone od obszarów plastra miodu	LAM, histiocytoza, LIP
Mozaika/pułapka dla powietrza	AZPP, Proteinoza, zmiany polekowe
Konsolidacje obejmujące segmenty lub płaty	COP, zmiany polekowe, choroby tkanki łącznej, sarkoidoza

AZPP — alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych; COP (*cryptogenic organizing pneumonia*) — kryptogenne organizujące się zapalenie płuc; HRCT (*high resolution computed tomography*) — tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; LAM (*lymphangioleiomyomatosis*) — limfangioleiomiomatoza; LIP (*lymphocytic interstitial pneumonia*) — limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc; NSIP (*non-specific interstitial pneumonia*) — niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc

z aktualnymi międzynarodowymi wytycznymi rozpoznanie stawiane jest przede wszystkim na podstawie obrazu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*). Rozpoznanie można postawić, gdy obecne są niżej wymienione kryteria odpowiadające radiologicznemu wzorcowi UIP (*definite UIP pattern*):

1. Przypodstawna i podopłucnowa lokalizacja zmian.
2. Dominacja zmian o typie siateczki.
3. Obecność plastra miodu (z lub bez rozstrzeni z pociągania).
4. Brak zmian typowych dla innych chorób (tab. 1).

Stwierdzenie wszystkich czterech cech, przy typowym obrazie klinicznym i wykluczeniu choroby układowej lub zewnątrzopłucnowych przyczyn włóknienia płuc pozwala na postawienie rozpoznania SWP bez konieczności wykonania biopsji płuca, która może być dużym obciążeniem dla starszych osób obarczonych licznymi chorobami współistniejącymi. Badanie histopatologiczne może być jednak konieczne, gdy nie stwierdza się zmian o typie plastra miodu (kryterium 3). Wówczas rozpoznanie na podstawie obrazowania radiologicznego można uznać jedynie za prawdopodobne (*possible UIP radiological pattern*). Zgodnie z cytowanymi zaleceniami, decyzję co do ostatecznego rozpoznania powinien podejmować zespół specjalistów o dużym doświadczeniu w dziedzinie chorób śródmiąższowych płuc, a w szczególności w diagnostyce SWP. W skład takiego interdyscyplinarnego zespołu powinni wchodzić pulmonolog, radiolog i patolog [2].

Historia farmakoterapii samoistnego włóknienia płuc nacechowana jest licznymi niepowodzeniami. Przez wiele lat chorych leczono glikokortykoste-

roidami lub stosując terapię skojarzoną, złożoną z glikokortykosteroidu i leku immunosupresyjnego. Wyniki ostatnich badań wskazują jednoznacznie na szkodliwość takiego postępowania. Badanie randomizowane i kontrolowane placebo oceniające skuteczność terapii trójlekowej, złożonej z prednizonu, azatiopryny i N-acetylocysteiny zostało zakończone przed planowanym terminem z powodu zwiększonej śmiertelności, większej częstości hospitalizacji i ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych w ramieniu aktywnym [4]. Obecnie zakończono wiele badań randomizowanych z użyciem substancji o różnorodnych mechanizmach działania, z których znaczna większość została zweryfikowana negatywnie. Tabela 2 zawiera najważniejsze leki, które uzyskały negatywną rekomendację ekspertów *American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association* (ATS/ERS/JRS/ALAT) w aktualizacji międzynarodowych wytycznych z 2015 roku [5].

Pierwszym lekiem, który okazał się skuteczny w leczeniu SWP był pirfenidon. Po raz pierwszy zastosowano go w leczeniu chorych na SWP w latach 90. ubiegłego wieku [6]. Drugim skutecznym lekiem w leczeniu SWP jest nintedanib. W aktualizacji wytycznych ATS/ERS/JRS/ALAT z 2015 roku oba leki uzyskały pozytywną (warunkową) rekomendację ekspertów do stosowania w leczeniu chorych na SWP.

W niniejszym opracowaniu omówiono historię, mechanizm działania i wyniki badań klinicznych nintedanibu, nowego leku o właściwościach przeciwzwłóknieniowych.

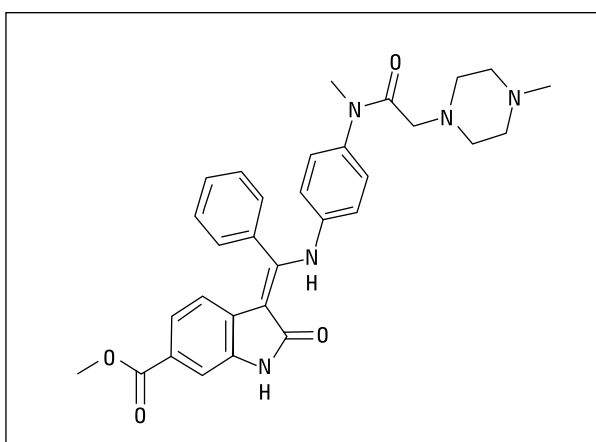
Nintedanib — historia leku

Cząsteczka nintedanibu został wyprodukowana przez firmę Boehringer Ingelheim w 1998

Tabela 2. Leczenie, które uzyskało silną negatywną rekomendację grupy ekspertów ATS/ERS/JRS/ALAT [2, 5]

Leczenie	Oczekiwane działanie
GKS w monoterapii	Działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne
GKS + AZA	Działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne
GKS + AZA + NAC	Jak wyżej, dodatkowo działanie antyoksydacyjne
NAC w monoterapii	Działanie antyoksydacyjne
Warfaryna	Doustny antykoagulant. Wykrzepianie w łożysku naczyniowym krążenia płucnego może promować włóknienie
Ambrisentan	Antagonista receptora endoteliny 1. Endotelina 1 jest jednym z mediatorów o działaniu profibrogennym
Imatynib	Selectywny inhibitor kinazy tyrozynowej, głównie receptora PDGFR

ALAT — *Latin American Thoracic Association*; ATS — *American Thoracic Society*; AZA — azatiopryna; ERS — *European Respiratory Society*; GKS — glikokortykosteroidy; JRS — *Japanese Respiratory Society*; NAC — N-acetylcysteina; PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*) — płytkopochodny czynnik wzrostu



Rycina 1. Część cząsteczki nintedanibu [8]

roku i wprowadzona do badań klinicznych pod nazwą BIBF1120, jako lek onkologiczny [7]. Jest to pochodna indolinonu, drugorzędowej aminy zbudowanej z pierścienia benzenowego i pirolowego (ryc. 1). Działanie przeciwnowotworowe opiera się przede wszystkim na hamowaniu angiogenezy — procesu który odpowiada zarówno za miejscowy rozrost guza, jak i tworzenie przerzutów. W badaniach LUME-Lung 1 i LUME-Lung 2 analizowano jego przydatność w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, uzyskując wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz wydłużenie czasu przeżycia [8]. Trwają badania w innych wskazaniach onkologicznych, na przykład w raku jajnika i raku prostaty [9]. Przesłanki teoretyczne, a także wyniki wstępnych badań laboratoryjnych były podstawą do podjęcia badań w innym wskazaniu — samoistnym włóknieniu płuc [10]. Na podstawie wyników badań klinicznych TOMORROW i INPULSIS 1 & 2 (patrz poniżej) w październiku 2014 roku uzyskał aprobatę FDA we wskazaniu samoistne włóknienie płuc (pod nazwą handlową Ofev) [11]. W listopadzie tego samego roku Unia

Europejska wydała pozytywną opinię dotyczącą jego stosowania w drugiej linii leczenia raka gruczołowego płuca w kombinacji z docetakselem (jako lek onkologiczny dostępny jest pod nazwą handlową Vargatef) [12], a w styczniu 2015 w leczeniu samoistnego włóknienia płuc (pod nazwą Ofev) [13].

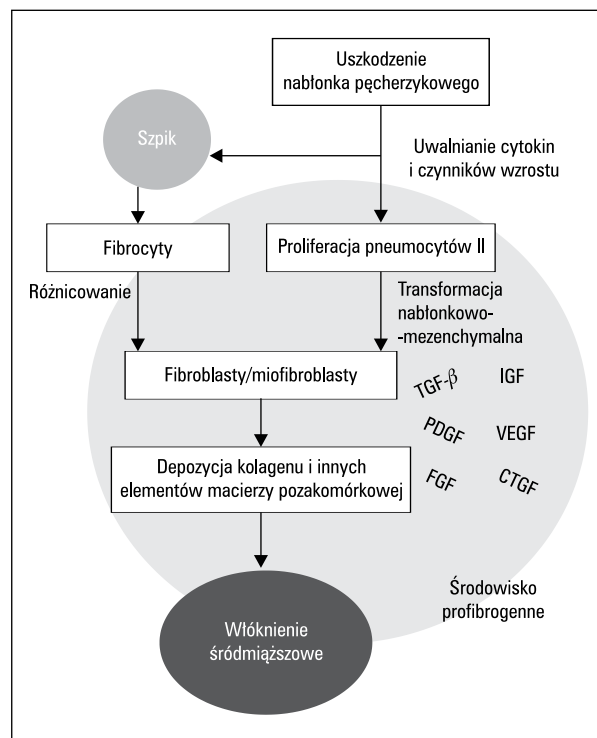
Mechanizm działania leku i wyniki badań przedklinicznych

Nintedanib jest nieselektywnym inhibitorem receptorowych kinaz tyrozynowych. Hamuje jednocześnie trzy rodziny receptorów dla czynników wzrostu, biorących udział w angiogenezie i fibroogenezie, zlokalizowanych na komórkach docelowych, np. fibroblastach, miofibroblastach lub komórkach śródbłonna. Czynniki te wydzielane są przez komórki nabłonka pęcherzykowego, makrofagi, oraz same fibroblasty. Są to płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet derived growth factor* -A, -B, -C, -D; receptory PDGFR α i β), fibroblastyczny czynnik wzrostu (FGF, *fibroblast growth factor* -1, -2; receptory FGFR-1, -2, -3, -4) i naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor* -A, -B, -C, -D, -E; receptory VEGFR-1, -2, -3) [14]. Nintedanib hamuje również inne kinazy, na przykład kinazy src, Flt-3, LCK, LYN — co jednak nie ma większego znaczenia dla jego działania antyfibrotycznego [14]. Jak wiadomo, kinazy biorą udział w fosforylacji specyficznej dla danej kinazy białka (przenoszą grupę fosforanową z ATP na resztę tyrozynową docelowego białka — przekaźnika sygnału wewnątrzkomórkowego). W wyniku zmiany konformacji cząsteczki tyrozyny dochodzi do zmiany aktywności, zdolności wiązania z innymi białkami i przemieszczania w obrębie komórki. Cząsteczka nintedanibu współzawodniczy z ATP w wiązaniu w kieszonce receptora, co zakłóca

dimeryzację i autofosforylację domen kinazy tyrozynowej, a w efekcie prowadzi do zahamowania wewnątrzkomórkowej ścieżki sygnałowej.

Płytkopochodny czynnik wzrostu bierze udział w patogenezie włóknienia poprzez stymulację chemotaksji fibroblastów, ich proliferację oraz formowanie dojrzałej struktury macierzy pozakomórkowej. Stymuluje również wydzielanie innych czynników wzrostu i produkcję elementów macierzy przez fibroblasty. Spośród czynników wzrostu hamowanych przez nintedanib właśnie PDGF ma najsilniejsze działanie profibrogenne [14–17]. Fibroblastyczny czynnik wzrostu jest wydzielany przez aktywne fibroblasty, makrofagi, limfocyty T, komórki tuczne, komórki śródbłonna, uszkodzone komórki nabłonka pęcherzykowego i stymuluje fibroblasty i miofibroblasty do proliferacji i produkcji kolagenu i fibronektyny. Fibroblastyczny czynnik wzrostu 2 ma silne działanie profibrogenne (w odróżnieniu od FGF-1) i jest silnym stymulatorem proliferacji pneumocytów typu II. Proliferacja fibroblastów indukowana TGF- β (*transforming growth factor beta*) odbywa się za pośrednictwem FGF [14–17]. Zarówno PDGF jak i FGF regulują proces migracji miofibroblastów do ognisk fibroblastycznych. Rola VEGF i procesu angiogenezy w patogenezie włóknienia płuc jest słabiej poznana. W pobliżu obszarów włóknienia stwierdza się cechy neowaskularyzacji. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu może stanowić jeden z wielu czynników regulujących proces fibrogenyzy, na przykład może pobudzać receptor PDGFR. Głównym źródłem VEGF są komórki nabłonka pęcherzykowego, komórki nabłonka oskrzelowego, komórki mięśni gładkich, fibroblasty, komórki śródbłonna i makrofagi pęcherzykowe [10, 14–17] (ryc. 2).

Transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β), multipotentny czynnik wzrostu odpowiedzialny między innymi za transformację nabłonkowo-mezenchymalną, w wyniku której komórki nabłonka pęcherzykowego ulegają transformacji w fibroblasty i miofibroblasty (EMT, *epithelial-mesenchymal transition*), napływ fibrocytów ze szpiku do płuc i ich transformację do fibroblastów i miofibroblastów, proliferację fibroblastów, zwiększoną produkcję kolagenu i innych elementów macierzy pozakomórkowej oraz inne procesy zachodzące podczas włóknienia [18], jest również aktywatorem kaskad sygnałowych FGF/FGFR i PDGF/PDGFR [14]. Jego rola w procesie włóknienia została udowodniona w wielu pracach doświadczalnych, a hamowanie ścieżki sygnałowej TGF- β zmniejsza nasilenie włóknienia. Pirfenidon, lek hamujący działanie TGF- β skutecznie hamuje



Rycina 2. Sekwencja zdarzeń w procesie włóknienia śródmiąższowego płuc z uwzględnieniem roli czynników wzrostu. Objaśnienia skrótów w tekście

tempo progresji choroby. Próba oddziaływania na kilka wyselekcjonowanych czynników wzrostu, w bardziej „precyzyjny” sposób wydaje się jednak interesującą koncepcją zmniejszającą ryzyko potencjalnych powikłań związanych z całkowitym blokowaniem multipotentnego TGF- β , który bierze również udział w procesie gojenia ran, kontroluje proliferację i różnicowanie większości komórek, wykazuje działanie przeciwzapalne.

BIBF 1000 jest analogiem nintedanibu, którego cząsteczka była prekursorem BIBF 1020. Chaudhary i wsp. [10] wykazali, że BIBF 1000 hamuje włóknienie płuc indukowane bleomycyną u myszy. W badaniu *in vitro* BIBF 1000 hamował indukowaną przez TGF- β transformację fibroblastów w aktywne miofibroblasty. Wollin i wsp. [19] udowodnili, że również BIBF 1020 hamuje włóknienie płuc indukowane bleomycyną lub krzemionką u myszy. Zmniejsza też nasilenie reakcji zapalnej wywołanej w płucach przez te substancje o znanym działaniu zwłókniającym oraz napływ neutrofilów i limfocytów, produkcję cytokin (interleukiny IL-1 β , czynnika chemotaktycznego dla keratynocytów [KC], inhibitora metaloproteinaz TIMP-1) oraz depozycję kolagenu.

Warto zaznaczyć, że inny inhibitor kinazy tyrozynowej — imatynib, który hamuje receptor

Tabela 3. Kryteria radiologiczne kwalifikacji chorych do badań INPULSIS na podstawie oceny HRCT [22]

Aby zakwalifikować się do udziału w badaniach INPULSIS, w przypadku niedostępności wyników chirurgicznej biopsji płuca, spełnione musiały być kryteria A i B i C lub A i B lub B i C.

A Pewny obraz plastra miodu dominujący w lokalizacji przypodstawnej i obwodowej

B Obecność zmian siateczkowatych i rozstrzeni oskrzeli z pociągania typowych dla procesu włóknienia dominujących w lokalizacji przypodstawnej i obwodowej

C Brak atypowych zmian, zwłaszcza guzków i konsolidacji. Zacienienia o typie matowej szyby, jeśli obecne, muszą być mniej rozległe niż zmiany siateczkowe

PDGFR, a nie hamuje receptorów FGFR i VEGFR, okazał się nieskuteczny w leczeniu SWP [20]. Oznacza to, że efekt przeciwfibrotyczny jest uwarunkowany jednoczesnym blokowaniem aktywności kilku czynników wzrostu.

Na rycinie 2 przedstawiono sekwencję zdarzeń w procesie włóknienia śródmiąższowego płuc z uwzględnieniem roli czynników wzrostu.

Badania randomizowane — konstrukcja i oceniane zmienne

Program badań klinicznych nintedanibu obejmuje badanie II fazy o akronimie TOMORROW [21] oraz 2 replikowane badania III fazy — INPULSIS-1 i 2 [22], w których łącznie wzięło udział prawie 1500 chorych na SWP. W pierwszym z powyższych randomizowanych badań (92 ośrodki uczestniczące w badaniu w 25 krajach) dokonano trwającej 52-tygodnie oceny skuteczności i bezpieczeństwa czterech różnych dawek nintedanibu (w tym badaniu oznaczonego jako BIBF 1120) w porównaniu z placebo w grupie 432 chorych na SWP. Wykazano, iż testowana najwyższa dawka leku, mianowicie 150 mg 2 × dziennie, wiązała się ze statystycznie istotną redukcją rocznego ubytku pojemności życiowej płuc (FVC, *forced vital capacity*), zmniejszeniem częstości nagłych zaostrzeń i poprawą jakości życia względem placebo [21]. W tej grupie ubytek FVC wyniósł 60 ml rocznie w porównaniu z 190 ml rocznie w grupie otrzymującej placebo, co odpowiada redukcji ubytku FVC o 68,4% względem placebo. Odnotowana redukcja częstości AE-IPF okazała się istotna statystycznie i wyniosła 2,4 v. 15,7 na 100 pacjentolat; $p = 0,02$. Na podstawie wyników tego badania zdecydowano, że najlepszą relacją korzyść–ryzyko charakteryzuje się dawka leku 150 mg 2 × dziennie i właśnie ta dawka została poddana ocenie w kolejnych badaniach klinicznych III fazy.

Badania INPULSIS-1 i 2 były randomizowanymi, przeprowadzonymi metodą podwójnie zaślepiętej próby, kontrolowanymi placebo badaniami przeprowadzonymi w 205 ośrodkach

w 24 krajach na 5 kontynentach, w których wzięło udział 1066 chorych na SWP [22]. Włączono do nich pacjentów powyżej 40. roku życia z rozpoznaniem SWP w ciągu ostatnich 5 lat przed okresem przesiewowym. Dodatkowe kryteria włączenia w odniesieniu do badań czynnościowych płuc obejmowały $FVC \geq 50\%$ wartości należnej (w.n.) oraz pojemność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (DLCO, *diffusion capacity for carbon monoxide*) 30–79% w.n. Rozpoznanie SWP potwierdzano centralnie na podstawie radiologicznej oceny wykonanej w okresie przesiewowym lub w ciągu ostatnich 12 miesięcy HRCT klatki piersiowej i oceny patologicznej, o ile w przeszłości wykonano u pacjenta chirurgiczną biopsję płuca. W HRCT niezbędnym elementem kwalifikującym pacjentów do udziału w badaniu był obraz plastra miodu i/lub obraz siateczki współlistniejący z rozstrzeleniami z pociągania, przy nieobecności zmian sugerujących inne rozpoznanie (tab. 3). Ponadto wymagano, aby spirometryczny wskaźnik pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej ($FEV_1/FVC \geq 0,7$, ale chorzy ze zmianami rozedmowymi w HRCT nie byli wykluczani z udziału w badaniu.

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:2 do grupy otrzymującej nintedanib w dawce 150 mg 2 × dziennie lub placebo przez okres 52 tygodni. Zmiana dawkowania leku badanego (redukcja dawki do 100 mg 2 × dziennie) lub jego okresowe przerwanie było dozwolone w związku z ewentualnym wystąpieniem działań niepożądanych. Po ustąpieniu działania niepożądanego możliwe było powrót do dawki 150 mg 2 × dziennie.

Głównym punktem końcowym podlegającym ewaluacji w badaniach INPULSIS był roczny ubytek FVC, natomiast kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszego nagłego zaostrzenia (AE-IPF) oraz zmiana punktacji w porównaniu z okresem wyjściowym w kwestionariuszu Szpitala Świętego Jerzego (SGRQ, *St. George's Respiratory Questionnaire*) oceniane w okresie 52 tygodni leczenia.

Kwestionariusz Szpitala Świętego Jerzego pacjent wypełnia samodzielnie i jest on stosowany w ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem. Punktacja całkowita w SGRQ zawiera się w przedziale 0–100, a wyższa liczba uzyskiwanych punktów oznacza gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem [23].

Nagłe zaostrzenia SWP zdefiniowano jako zdarzenia spełniające następujące kryteria [24]:

- niewyjaśnione nasilenie lub pojawienie się duszności w ciągu ostatnich 30 dni;
- nowe, rozsiane nacieki w miąższu płuc w radiogramie klatki piersiowej, HRCT lub w obu badaniach lub pojawienie się nieprawidłowości w miąższu płuc, bez odmy opłucnowej lub płynu w opłucnej (nowe obszary o typie mleczej szyby) od ostatniej wizyty;
- wykluczenie innych znanych przyczyn nagłego zaostrzenia obejmujących infekcję, niewydolność lewej komory serca, zatorowość płucną i znane przyczyny ostrego uszkodzenia płuc.

Wszystkie zgłoszone przez badaczy AE-IPF zostały poddane ocenie przez niezależny komitet orzekający, którego członkowie nie mieli wiedzy o przydzielonej w badaniu grupie. Na podstawie spełnienia bądź niespełnienia powyższych zdefiniowanych kryteriów komitet kategoryzował zdarzenia jako potwierdzone AE-IPF (gdy wszystkie powyższe kryteria były spełnione), podejrzane AE-IPF (gdy nie dysponowano wystarczającą ilością danych, aby wiarygodnie sklasyfikować zdarzenie) lub zdarzenia niebędące AE-IPF (jeśli żadne z powyższych kryteriów nie było spełnione).

Bezpieczeństwo terapii oceniano klinicznie i laboratoryjnie na wizytach w ośrodku prowadzącym badanie oraz rejestrując zgłaszane przez pacjentów zdarzenia niepożądane.

Wpływ leku na przebieg choroby — wyniki badań randomizowanych

Do badania INPULSIS-1 włączono 515, a do INPULSIS-2 —551 chorych na SWP, co łącznie odpowiada 1066 pacjentom zrandomizowanym do leczenia nintedanibem lub placebo. Większość z nich stanowili mężczyźni (ok. 79%), średnia wieku wynosiła 67 lat, a średni czas od momentu diagnozy choroby do włączenia do badania wahał się w okolicach 19 miesięcy. Nieprawidłowości w badaniach czynnościowych płuc w badanej grupie wyjściowo miały charakter łagodny do umiarkowanego ze średnią wartością FVC na poziomie około 80% w.n. i DLCO na poziomie około 47% w.n.

Czynność płuc

W obu badaniach roczny ubytek FVC był znacząco niższy w grupie przyjmującej nintedanib niż placebo. W badaniu INPULSIS-1 wyniósł –114,7 ml w grupie przyjmującej nintedanib w porównaniu z –239,9 ml w grupie przyjmującej placebo, różnica między grupami 125,3 ml/rocznie ($p < 0,001$). Natomiast w badaniu INPULSIS-2 w grupie przyjmującej nintedanib zanotowano –113,6 ml rocznego ubytku FVC, a w grupie przyjmującej placebo –207,3 ml, a różnica między grupami wyniosła 93,7 ml/rocznie ($p < 0,001$). Analiza zbiorcza danych z obu badań wykazała, że roczny ubytek FVC wyniósł –114 ml w grupie nintedanibu i –224 ml w grupie placebo, średnia różnica między grupami 110 ml/rocznie ($p < 0,001$). Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci leczeni nintedanibem mieli o prawie 50% mniejszy roczny spadek FVC w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Wpływ nintedanibu na redukcję spadku FVC był zgodnie pozytywny w zakresie wszystkich analiz podgrup pacjentów, uwzględniających wiek, płeć, wartość wyjściową FVC poniżej lub powyżej 70% w.n. czy wywiad palenia papierosów [22].

Zbiorcza analiza danych, uzupełniona metaanalizą wszystkich trzech badań randomizowanych z wykorzystaniem nintedanibu w terapii chorych na SWP — TOMORROW oraz INPULSIS 1 i 2 potwierdziła skuteczność nintedanibu w redukcji spadku FVC. Odnotowany spadek w grupie leczonej nintedanibem wyniósł 112,4 ml/rok, a w grupie przyjmującej placebo 223,3 ml/rok (różnica 110,9 ml [95% CI: 78,5–143,3]; $p < 0,0001$) [25].

Nagłe zaostrzenia

Biorąc pod uwagę AE-IPF w badaniu INPULSIS-1 nie wykazano znaczącej różnicy między grupami chorych w zakresie czasu do pierwszego AE-IPF ($p = 0,67$), a odsetek chorych z co najmniej jednym zareportowanym przez badacza AE-IPF był podobny w grupach przyjmujących nintedanib i placebo (6,1% i 5,4% odpowiednio). W badaniu INPULSIS-2 zaobserwowano znaczące wydłużenie czasu do pierwszego AE-IPF w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo, ryzyko wystąpienia zaostrzenia było o 62% mniejsze w grupie przyjmującej nintedanib i różnica ta była istotna statystycznie (HR 0,38; 95% CI, 0,19–0,77; $p = 0,005$). Odsetek chorych z co najmniej jednym AE-IPF zareportowanym przez badacza był mniejszy w grupie przyjmującej nintedanib niż placebo (3,6% v. 9,6%). Zbiorcza analiza danych z obu badań nie wykazała znaczącej różnicy pomiędzy ninteda-

nibem a placebo w zakresie czasu do pierwszego raportowanego przez badacza AE-IPF, ryzyko wystąpienia zaostriżenia było o 36% mniejsze w grupie nintedanibu niż placebo, ale różnica ta nie była istotna statystycznie (HR 0,64; 95% CI, 0,39–1,05; $p = 0,08$), natomiast odsetek chorych z co najmniej jednym raportowanym przez badacza AE-IPF wyniósł 4,9% w grupie przyjmującej nintedanibu i 7,6% w grupie przyjmującej placebo [22].

Dokonano analizy czułości zaraportowanych przez badaczy AE-IPF, w której wziął udział zaślepiony komitet orzekający. W zbiorczej analizie danych po ocenie niezależnego komitetu orzekającego uwzględniono jedynie potwierdzone i podejrzone przypadki AE-IPF. Ostatecznie ryzyko wystąpienia AE-IPF było o 68% mniejsze w grupie przyjmującej nintedanibu niż placebo i statystycznie istotne (HR 0,32; 95% CI 0,16–0,65; $p = 0,001$). Okazało się, że odsetek zarejestrowanych „fałszywych” AE-IPF (niespełniających kryteriów, niebędących w rzeczywistości AE-IPF) był podobny w grupie przyjmującej nintedanibu (3%) i placebo (2,8%). Przypadki „fałszywych” AE-IPF spowodowały niedokładność analizy raportowanych przez badaczy AE-IPF i przyczyniły się do redukcji ocenianego wyniku skuteczności leku. Niezależny komitet orzekający przyczynił się do wyeliminowania niedokładności analizy AE-IPF raportowanych przez badaczy [26].

Zbiorcza analiza danych, uzupełniona metaanalizą wszystkich trzech badań randomizowanych z wykorzystaniem nintedanibu w terapii chorych na SWP — TOMORROW oraz INPULSIS 1 i 2 wykazała, że leczenie nintedanibem wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia AE-IPF o 47% w porównaniu z placebo — współczynnik HR 0,53 (95% CI: 0,34–0,83; $p = 0,0047$ w okresie 52 tygodni obserwacji [25].

Jakość życia

Zbiorcza analiza danych z obu badań INPULSIS nie wykazała istotnej różnicy punktacji całkowitej SGRQ między wartością wyjściową a 52. tygodniem badania między grupą przyjmującą nintedanibu a placebo ($p = 0,09$). Terapia nintedanibem nie wiązała się z lepszą jakością życia chorych w 52-tygodniowej obserwacji [22].

Natomiast zbiorcza analiza danych, uzupełniona metaanalizą wszystkich trzech badań randomizowanych z wykorzystaniem nintedanibu w terapii chorych na SWP — TOMORROW oraz INPULSIS 1 i 2 potwierdziła, iż jakość życia mierzona punktacją w SGRQ chorych leczo-

nych nintedanibem była lepsza w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Zmiana punktacji między okresem wyjściowym a 52. tygodniem leczenia wyniosła 2,92 dla nintedanibu i 4,97 dla placebo (różnica: -2.05 [95% CI: -3,59–0,50]; $p = 0,0095$) [25].

Śmiertelność

Śmiertelność należała do drugorzędowych punktów końcowych poddanych ocenie w badaniach INPULSIS, przy czym badania te nie miały wystarczającej mocy statystycznej do oceny tego punktu końcowego. Analiza zbiorcza danych z obu badań nie wykazała istotnych różnic między grupami przyjmującymi nintedanibu i placebo w zakresie zgonów z jakiegokolwiek przyczyny czy zgonów z przyczyn oddechowych. Zaobserwowano jednak zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 30% w grupie nintedanibu w porównaniu z placebo, ale trend ten nie był istotny statystycznie (HR 0,70, $p = 0,1399$) [22].

Zbiorcza analiza danych, uzupełniona metaanalizą wszystkich trzech badań randomizowanych z wykorzystaniem nintedanibu w terapii chorych na SWP — TOMORROW oraz INPULSIS 1 i 2 wykazała, że leczenie nintedanibem wiązało się z mniejszą o 30% śmiertelnością ogólną — współczynnik HR 0,70 (95% CI: 0,46–1,08; $p = 0,0954$) w okresie 52 tygodni obserwacji. Odsetek pacjentów, którzy zmarli z jakiegokolwiek przyczyny, wyniósł 5,8% w grupie przyjmującej nintedanibu i 8,3% w grupie przyjmującej placebo, co przełożyło się na współczynnik ryzyka zgonu w trakcie leczenia (*on-treatment*) HR 0.57 (95% CI: 0,34–0,97; $p = 0,0274$) na korzyść nintedanibu [25].

Bezpieczeństwo terapii

Działania niepożądane związane z terapią nintedanibem obejmowały w głównej mierze objawy ze strony przewodu pokarmowego. Biegunka była najczęstszym objawem niepożądanym zgłaszanym przez 62% chorych w trakcie terapii nintedanibem w porównaniu z 18% w grupie przyjmującej placebo. Nasilenie tego niepożądanego objawu w większości przypadków miało charakter łagodny lub umiarkowany i mogło być leczone zmniejszeniem dawki nintedanibu i dołączeniem loperamidu. Trwałe zaprzestanie leczenia z powodu biegunki miało miejsce u mniej niż 5% pacjentów. Ponad 90% chorych zdecydowało się na kontynuację terapii nintedanibem w otwartym badaniu INPULSIS-ON, które było przedłużeniem zakończonych badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2. Odsetek pacjentów,

u których wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane był podobny w obu grupach chorych. Pacjenci, którzy ukończyli 52-tygodniowy okres leczenia i 4-tygodniowy okres *follow-up* w badaniach INPULSIS zostali zaproszeni do kontynuacji leczenia w ramieniu otwartym z zastosowaniem nintedanibu w ramach badania INPULSIS-ON będącego bezpośrednim przedłużeniem badań INPULSIS-1 i 2. Celem tego projektu jest długofalowa ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności nintedanibu. Do badania tego włączono 734 chorych (430 kontynuowało leczenie nintedanibem a u 304 rozpoczęło leczenie nintedanibem). Badanie to trwa. Wyniki częściowe tego projektu przedstawiono na międzynarodowej konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ATS) w maju 2015 roku w Denver w Stanach Zjednoczonych, a następnie na kongresie Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) we wrześniu 2015 roku w Amsterdamie. Przedstawione dane potwierdziły skuteczność terapii w przedłużonym okresie obserwacji oraz możliwe do opanowania działania niepożądane i tolerancję nintedanibu u chorych leczonych tym lekiem przez okres do 40 miesięcy, bez nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa tej terapii [27, 28].

Podsumowanie

Podsumowując, nintedanib spowalnia progresję SWP, redukując ubytek FVC. Wpływ leku jest konsekwentny we wszystkich analizowanych podgrupach uczestników badań INPULSIS. Nintedanib zmniejsza ryzyko wystąpienia AE-IPF, wykazując jednocześnie tendencję w kierunku redukcji ryzyka zgonu. Lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Konflikt interesów

WJP otrzymywał wynagrodzenie od firmy Boehringer Ingelheim za wykłady i konsultacje.

SM otrzymywał wynagrodzenie od firmy Boehringer Ingelheim za wykłady.

Piśmiennictwo:

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: ev-

- idence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
3. European Lung White Book 2015. <http://www.erswhitebook.org/>; 26.09.2015.
4. National Heart, Lung and Blood Institute. Commonly used 3-drug regimen for idiopathic pulmonary fibrosis found harmful. NIH News. 2011. <http://www.nih.gov/news/health/oct2011/nhlbi-21.htm>; 26.09.2015.
5. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. <http://www.thoracic.org/statements/resources/interstitial-lung-disease/IPF-Full-length.pdf>; 26.09.2015.
6. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1061–1069.
7. Roth JG, Binder R, Colbatzky F et al. Nintedanib: From Discovery to the Clinic. *J Med Chem* 2015; 58: 1053–1063. doi: 10.1021/jm501562a
8. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–155. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2.
9. Awasthi N, Schwarz RE. Profile of nintedanib in the treatment of solid tumors: the evidence to date. *Oncotargets Ther* 2015; 8: 3691–3701. doi: 10.2147/OTT.S78805.
10. Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F et al. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J* 2007; 29: 976–985.
11. FDA approves Ofev to treat idiopathic pulmonary fibrosis. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm418994.htm>; 14.03.2016.
12. Vargatef® (nintedanib*) approved in the EU for lung cancer patients with advanced adenocarcinoma after first-line chemotherapy. https://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/27_november_2014_oncology.html; 14.03.2016.
13. OFEV® (nintedanib*) approved in the EU for the treatment of IPF. https://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2015/19_january_2015_ipf.html; 14.03.2016.
14. Inomata M, Nishioka Y, Azuma A. Nintedanib: evidence for its therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis. *Core Evidence* 2015; 10: 89–98. doi: 10.2147/CE.S82905.
15. Woodcock HV, Molyneaux PL, Maher TM. Reducing lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: potential of nintedanib. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 503–510. doi: 10.2147/DDDT.S38833.
16. Myllärniemi M, Kaarteenaho R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis – preclinical and clinical studies of pirfenidone, nintedanib, and N-acetylcysteine. *Eur Clin Respir J* 2015; 2: 26385. doi: 10.3402/ecrj.v2.26385.
17. Wollin L, Wex E, Pautsch A et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1434–1445. doi: 10.1183/09031936.00174914.
18. Sheppard D. Epithelial-mesenchymal interactions in fibrosis and repair. Transforming growth factor- β activation by epithelial cells and fibroblasts. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (Suppl 1): S21–3. doi: 10.1513/AnnalsATS.201406-245MG.
19. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor Nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 349: 209–220. doi: 10.1124/jpet.113.208223.
20. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR; Imatinib-IPF Study Investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 604–610. doi: 10.1164/rccm.200906-0964OC.
21. Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–1087.

22. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082.
23. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 (Suppl B): 25–31.
24. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636–643.
25. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med*. 2016 Feb 3. pii: S0954-6111(16)30019-1. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.001 [Epub ahead of print].
26. Suissa S, Ernst P. The INPULSIS enigma: exacerbations in idiopathic fibrosis. *Thorax* 2015; 70: 508–510.
27. Crestani B, Ogura T, Pelling K et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with IPF: interim analysis from an open-label extension of The INPULSIS® Trials (INPULSIS®-ON). 2015 ATS Conference in Denver, USA. Abstract A1020 <https://cms.psav.com/cPaper2012/myitinerary/publication-64594.html?congress=ats2015>; 18.03.2016.
28. Crestani et. al. Presented at the European Respiratory Society International Congress, Amsterdam, The Netherlands, September 26–30, 2015, [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600\(15\)00421-X.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(15)00421-X.pdf); 18.03.2016.