

## **Pirfenidona în tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice: analiza datelor centralizate din trei studii multinaționale de fază 3**

### **CARE AU FOST PREMIZELE REALIZĂRII ACESTEI ANALIZE DE DATE CENTRALIZATE?**

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este o boală deosebit de severă, cu o mortalitate ridicată și cu resurse terapeutice limitate.

Pirfenidona este un agent antifibrotic ce oferă speranțe în tratamentul pacienților cu FPI. Eficacitatea ei a fost evaluată prin 3 studii multinaționale de fază 3: cele două studii CAPACITY au evaluat eficacitatea și siguranța administrării Pirfenidonei timp de 72 săptăm. iar studiul ASCEND timp de 52 săptăm. Obiectivul final al studiilor a fost modificarea FVC final față de FVC inițial ca % din valoarea prezisă. Toate cele 3 studii au oferit dovezi ale beneficiilor tratamentului cu Pirfenidonă asupra mai multor parametri de urmărire a bolii, cum sunt : valoarea FVC ca % din prezis, testul de mers de 6 min, supraviețuirea fără semne de progresie a bolii.

Autorii au considerat că analiza datelor combinate din cele 3 studii ar putea oferi estimări mai precise ale magnitudinii răspunsului la tratamentul cu Pirfenidonă într-o populație mai amplă de pacienți, ca și analiza datelor pe diferite subpopulații de interes.

### **CARE A FOST METODOLOGIA DE REALIZARE A STUDIULUI?**

Datele-sursă pentru analiză au fost cele provenind de la toți pacienții randomizați în cele 3 studii pentru tratament cu Pirfenidonă 2403 mg/zi, cu toate că au existat diferențe ușoare în ceea ce privește criteriile de includere între studiile CAPACITY și studiul ASCEND.

În analiza combinată s-au urmărit rezultatele de eficiență clinică la intervale de 3 luni, până la un total de 12 luni. Datele de siguranță au fost evaluate pe baza rezultatelor de la 52 de săptăm în toate cele 3 studii.

Obiectivul primar a fost modificarea FVC final față de FVC inițial ca % din valoarea prezisă după 52 de săptăm. Obiectivele secundare au fost modificarea distanței parcurse la testul de mers de 6 min și a scorului dispneei între momentul inițial și luna 12, ca și intervalul liber de progresia bolii (timpul până la deces sau până la progresia bolii, definită ca declinul cu  $\geq 10\%$  a FVC sau/și  $\geq 50$  m la testul de mers 6 min).

Au fost folosite modele analitice speciale pentru a face comparabile rezultatele din studii cu durată de desfășurare diferite.

### **CE REZULTATE S-AU OBȚINUT DIN ANALIZA COMBINATĂ A CAZURILOR DIN CELE 3 STUDII?**

Au fost incluși în analiză 1247 de pacienți, din care 623 randomizați pentru tratament cu Pirfenidonă, iar 624 pentru placebo. Aceștia au fost relativ comparabili ca date demografice și valori bazale ale FVC% prezis, Dlco% prezis, timpul de la diagnostic până la înrolare.

1122 de pacienți (90%) au finalizat cele 12 luni de tratament (566 din grupul cu Pirfenidonă, 556 din cel cu placebo). 97 pacienți (15,6%) din grupul cu Pirfenidonă a oprit prematur tratamentul, față de 81 (13%) din grupul cu placebo.

Tratamentul cu Pirfenidonă a redus cu 43,8% proporția pacienților cu  $\geq 10\%$  declin al FVC % din prezis și al deceselor, și a crescut cu 59,3% proporția pacienților fără declin funcțional, comparativ cu placebo. Această diferență a fost vizibilă la fiecare evaluare efectuată pe perioada studiului, începând cu cea de la 3 luni. La 1 an declinul FVC a fost de -216 ml în grupul cu Pirfenidonă versus -363 ml în grupul cu placebo (diferență absolută de 148 ml, semnificativă statistic).

Pirfenidona a redus cu 28,7% proporția pacienților cu declin  $\geq 50$  m la testul de mers de 6 min, comparativ cu placebo și a redus cu 38% riscul de deces sau de progresie a bolii față de placebo.

Efectele benefice asupra declinului FVC, al numărului de decese, al distanței parcurse la testul de mers de 6 min s-au menținut și după 1 an, până la 72 săptămâni, cu aceeași magnitudine ca cea observată pe perioada administrării Pirfenidonei.

Pentru ambele loturi de bolnavi toți pacienții au experimentat cel puțin un efect advers în perioada de 1 an de administrare a medicației, însă mai mulți pacienți din grupul cu Pirfenidonă au prezentat reacții adverse care au impus oprirea prematură a terapiei în grupul cu Pirfenidonă versus placebo (11,9% față de 8,7%). Totuși în grupul cu Pirfenidonă au fost mai puține reacții adverse severe și decese cauzate de tratament față de grupul placebo.

Studiul a demonstrat că efectele benefice ale Pirfenidonei sunt evidente în toate subgrupurile de pacienți (definite pe baza datelor demografice și a severității bolii la debutul studiului).

Efectele adverse înregistrate au fost cele deja cunoscute anterior, dominate de reacțiile gastrointestinale și de cele cutanate, majoritatea de intensitate ușoară și moderată, necesitând rar oprirea tratamentului. Ele au fost mai frecvente la pacienții cu alterare funcțională importantă.

**DE CE A FOST NECESARĂ ACEASTĂ ANALIZĂ COMBINATĂ A REZULTATELOR MAI MULTOR STUDIILOR? CE A ADUS EA SUPLIMENTAR FAȚĂ DE EFECTELE DEJA CUNOSCUTE ALE PIRFENIDONEI?**

FPI este o boală heterogenă, cu o variabilitate marcată a ratei de progres al bolii, așadar estimarea precisă a efectelor unui tratament este dificilă mai ales în studii pe un număr moderat de pacienți. Analiza combinată a rezultatelor mai multor studii desfășurate după un protocol similar permite aprecierea mai precisă a magnitudinii efectelor unui tratament.

Studiul de față oferă cele mai stabile și mai robuste argumente privind beneficiile utilizării Pirfenidonei în tratamentul FPI, aceasta oferind îmbunătățire clinică semnificativă cu un profil de siguranță acceptabil.