

Az OFEV[®] hatásosságát és biztonságosságát megerősítő új vizsgálatokat ismertettek az ATS 2018 konferencián

- Az INPULSIS[®] és TOMORROW klinikai vizsgálatok új elemzése arra utal, hogy az OFEV[®] (nintedanib) kezeléshez alacsonyabb halálozási kockázat társul idiopátiás tüdőfibrózisban (IPF) szenvedő betegek körében
- Az INPULSIS[®] vizsgálatok külön elemzése kapcsolatot mutatott ki a tüdőfunkció csökkenése és az egészséggel kapcsolatos életminőség romlása között
- Az összesen 1126 OFEV-kezelésben részesülő beteg részvételével lezajlott hat vizsgálat adatai ismételten megerősítik a termék elfogadható biztonságossági és tolerálhatósági profilját

Ingelheim, Németország, 2018. június 5. – A Boehringer Ingelheim olyan új előadásokat jelentett be az Amerikai Mellkasgyógyászati Társaság 2018. évi konferenciáján, amelyek tovább erősítik az OFEV[®] (nintedanib) hatásosságát, biztonságosságát és tolerálhatóságát az idiopátiás tüdőfibrózisban (IPF) szenvedő betegek körében.

„A konferencián bemutatott adatok alátámasztják az OFEV[®] megállapított hatásosságát, miközben megerősítik a klinikai vizsgálatok és az azt követő engedélyezés során megfigyelt biztonságossági profilt” – mondta el *Dr. Christopher Corsico*, a Boehringer Ingelheim orvosigazgatója.

Új IPF-mortalitási elemzések

A III. fázisú két INPULSIS[®] vizsgálat, valamint a II. fázisú TOMORROW vizsgálat összesített adatait felhasználva összehasonlították a nintedanibbal, illetve placebóval kezelt betegek között megfigyelt halálozási esetszámot a GAP-stádium alapján előre jelzett halálozási aránnyal egy éven át¹. A GAP-stádium az IPF kórlefolysának előrejelzésére szolgál; a beteg nemén, életkorán és tüdőfunkcióján alapul (az erőltetett vitálkapacitás [FVC] előre jelzett százalékos csökkenésének és a DLco előre jelzett százalékos értékével mérve)¹. A magasabb GAP-stádiumhoz magasabb halálozási kockázat társul¹.

A teljes populációt (n=1228) tekintve kevesebb haláleset történt minden egyes kezelési csoportban, mint amit a kiinduláskori GAP-stádium alapján előre jeleztek (OFEV[®]: 42 vs. 89,9; placebo: 41 vs. 64,2)¹. Az OFEV[®] csoportban a bekövetkezett halálesetek száma a GAP-stádium alapján előre jelzett érték 46,7%-a lett, míg a placebo csoportban az előre jelzett érték 63,9%-a¹. A különbségek alapján az elemzés arra utal, hogy az OFEV[®] kezeléshez a halálozási kockázat 26,8%-os relatív csökkenése társul a placebohoz viszonyítva, egy éven keresztül¹.

„Az IPF egy progresszív, halálos kimenetelű betegség, és a nintedanib kezelés lelassíthatja a progressziót a tüdőfunkció romlási sebességének csökkentésével” – mondta *Dr. Christopher J. Ryerson*, a British Columbiái Egyetem Szív- és Tüdőgyógyászati Innovációs Központjának adjunktusa (Vancouver, Kanada). „Habár az egyes vizsgálatok önmagukban nem voltak képesek a mortalitás mérésére, az összesített elemzésünk arra utal, hogy a nintedanib javíthatja az IPF betegek túlélési mutatóit.”

A tüdőfunkció csökkenése és az életminőség

Az INPULSIS[®] vizsgálatokból származó adatok külön elemzése során a tüdőfunkció jelentősebb csökkenéséhez a betegek által jelentett, egészséggel kapcsolatos életminőség (HRQoL) rom-

lása társult, amit a légzésfunkció, a légszomj, a köhögés és a köpet kiértékelésével, valamint egyéb életminőségi paraméterekkel mértek². A nintedanibbal vagy placeboval kezelt betegek összesített adatai azt mutatták, hogy azok a betegek, akiknél az erőltetett vitálkapacitás az előre jelzett értékhez képest 10%-nál nagyobb mértékben csökkent, a kezeléstől függetlenül romlást észleltek a különféle HRQoL-mutatókban.

„Az IPF tünetei jelentősen befolyásolhatják a beteg életminőségét; egy idő után a beteg képtelen lehet egyedül elvégezni a napi rutinfeladatait” – mondta *Dr. Michael Kreuter*, a németországi Heidelbergi Egyetemen az intersticiális és ritka tüdőbetegségek, a pulmonológia és a légzésgyógyászati intenzív ellátás központjának professzora, a Német Tüdőkutatási Központ tagja. „Elemzésünk kimutatta a kapcsolatot a tüdőfunkció csökkenésének mértéke és az életminőség romlása között. Ebből adódóan a tüdőfunkció stabilizálása segíthet a betegeknek abban, hogy minél tovább képesek legyenek napi rutinteendőik ellátására, és ez javíthatja az életminőségüket.”

Hat klinikai vizsgálat összesített biztonságossági adatai

Az OFEV® kezelésben részesült IPF betegek eddig elemzett legnagyobb halmazának adatai alátámasztották a készítmény biztonságossági és tolerálhatósági profilját³. Az elemzésben hat klinikai vizsgálat résztvevői (n=1126) szerepeltek, beleértve a TOMORROW, valamint a két INPULSIS® vizsgálatot, valamint az ezekhez tartozó nyílt címkes, kiterjesztett vizsgálatokat³.

Az átlagos OFEV®-expozíció 27,7 hónap, míg a maximális exposíció 93,1 hónap volt, ami összesen csaknem 2600 beteg-évet eredményezett³. A tartós dóziscsökkentéshez (napi kétszeri 150 mg helyett napi kétszeri 100 mg), illetve a vizsgálatból való kilépéshez vezető nemkívánatos események aránya 12,8, illetve 23,8 esemény volt 100 beteg-expozíciós évenként³. A hasmenés maradt a leggyakoribb mellékhatás, és ez a betegek 17,2%-ánál a dózis csökkentését, míg a betegek 8,8%-ánál a kilépést tette szükségessé³. Az összesített adatokban a hasmenés aránya alacsonyabb volt, mint amit megfigyeltek a III. fázisú INPULSIS® vizsgálatokban³.

Az idiopátiás tüdőfibrozisról (IPF)

Az IPF egy ritka, folyamatos állapotromlással járó, halálos kimenetelű tüdőbetegség, amely világszerte mintegy 3 millió embert érint^{4,5}. A diagnózis felállítását követően a várható átlagos életkilátás körülbelül 2-3 év⁶.

Az INPULSIS® vizsgálatok

Az INPULSIS®-1 és -2 két globális III. fázisú vizsgálat, amelyekben a nintedanib hatékonyságát és biztonságosságát értékelték idiopátiás tüdőfibrozisban szenvedő páciensek körében^{7,8}. Az INPULSIS® vizsgálatok felépítése azonos volt, pl. a dózis, a beválasztási kritériumok és a végpontok tekintetében. Az INPULSIS® vizsgálatokba több betegtípust választottak be – a klinikai gyakorlatban látott eseteknek megfelelően, beleértve a korai stádiumú betegséget (FVC>90%), a nagyfelbontású CT-n fibrózis jeleinek hiányát és/vagy egyidejű emfizéma jelenlétét^{7,8}. Azon páciensek számára, akik befejezték az 52 hetes kezelési periódust és a 4 hetes utánkövetési időszakot az INPULSIS® vizsgálatokban, nyílt vizsgálat keretében felajánlották az OFEV® kezelést, ami az eredeti vizsgálat kiterjesztésének felel meg, amellyel az OFEV® hosszú távú biztonságosságát és tolerálhatóságát vizsgálhatták^{7,8}.

A TOMORROW vizsgálat

A TOMORROW egy 12 hónapos, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, II. fázisú vizsgálat volt, amelyet 25 országban 92 vizsgálóhelyen végeztek⁹. A vizsgálat az orális OFEV® biztonságosságát és hatásosságát értékelte négy dózisszinten 432 IPF-fel diagnosztizált beteg esetében, az Amerikai Mellkasgyógyászati Társaság (ATS) és az Európai Tüdőgyógyászati Társaság (ERS) által kiadott kritériumokkal összhangban^{9,10}. A TOMORROW vizsgálat elsődleges végpontja az erőltetett vitálkapacitás (FVC) éves csökkenési sebessége volt⁹.

Az OFEV® (nintedanib)

A nintedanibot jóváhagyták a ritka tüdőbetegségnek számító IPF (idiopátiás tüdőfibrozis) kezelésére, és kimutatták, hogy lassítja a betegség progresszióját, a tüdőfunkció éves csökke-

nési sebességével mérve¹¹. A nintedanib a két olyan antifibrotikus gyógyszer egyike, amelyről kimutatták, hogy csökkenti az IPF progresszióját, és csupán ezt a két gyógyszert hagyták jóvá és javasolják nemzetközi irányelvek az IPF betegek farmakológiai kezelésére¹⁰.

Referenciák

1. Ryerson CJ, et al. Accepted ATS abstract: Predicted versus observed mortality in clinical trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).
2. Kreuter M, et al. Accepted ATS abstract: Impact of lung function decline on health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).
3. Lancaster L, et al. Accepted ATS abstract: Safety and efficacy of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): pooled data from six clinical trials.
4. Nalysnyk L, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 355-361
5. Data on file. Boehringer Ingelheim. DOF
6. Ley B, et al. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(4): 431-40. doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI. Epub 2010 Oct 8.
7. Richeldi L, et al. Design of the INPULSIS™ Trials: Two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2014; 108 (7): 1023-30.
8. Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2071-82.
9. Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-1087.
10. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
11. OFEV® summary of product characteristics. Boehringer Ingelheim International GmbH. January 2017.