

EFFICACIA DI PIRFENIDONE E NINTEDANIB NELLE MALATTIE POLMONARI INTERSTIZIALI DIVERSE DALLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA: UNA REVISIONE SISTEMATICA

a cura della Redazione

Commento a: Amati F, Stainer A, Polelli V, Mantero M, Gramegna A, Blasi F, Aliberti S. Efficacy of Pirfenidone and Nintedanib in Interstitial Lung Diseases Other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 25;24(9):7849. doi: 10.3390/ijms24097849. PMID: 37175556.

La fibrosi polmonare idiopatica (FPI) è una malattia polmonare interstiziale caratterizzata dalla formazione e accumulo progressivo di tessuto cicatriziale nei polmoni (1). Pirfenidone e nintedanib sono due farmaci antifibrotici approvati per il trattamento della FPI, in grado di rallentare la progressione della malattia e ridurre il rischio di esacerbazioni acute (2–4). Tuttavia, la ricerca scientifica ha indicato che alcune malattie polmonari interstiziali (in inglese *interstitial lung diseases*, ILDs), diverse dalla FPI, possono condividere simili meccanismi patogenetici e vie biologiche legate alla fibrosi polmonare e pertanto rispondere positivamente a trattamenti antifibrotici (5,6). La revisione sistematica di Amati e colleghi esplora l'efficacia di pirfenidone e nintedanib in queste malattie polmonari interstiziali, oltre a fornire una panoramica degli studi clinici attualmente in corso e futuri. La revisione sistematica ha esaminato 10 studi pubblicati tra il 2002 e il 2022, l'80% dei quali pubblicati tra il 2019 e il 2022, per un totale di 1.990 pazienti arruolati.

I risultati evidenziano che nintedanib mostra efficacia nel rallentare la progressione della malattia in pazienti con ILD non-FPI, come dimostrato da due studi clinici ben strutturati, INBUILD e SENSICIS. INBUILD ha coinvolto 663 pazienti con ILD cronica fibrosante non-FPI, dimostrando una riduzione del declino annuale della capacità vitale forzata (FVC) con nintedanib rispetto al placebo (-80.8ml vs -187.8ml rispettivamente). SENSICIS, invece, ha coinvolto 576 pazienti con sclerosi sistemica associata a ILD, evidenziando anche in questo caso un beneficio nella riduzione del declino della FVC con nintedanib rispetto al placebo (-52.4ml vs -93.3ml rispettivamente). Risultati simili sono stati riscontrati nei trial su FPI, suggerendo un effetto biologico simile del farmaco nelle diverse patologie.

D'altro canto, per quanto riguarda pirfenidone, la qualità delle evidenze è più bassa. I risultati degli otto studi inclusi nella revisione suggeriscono che il pirfenidone potrebbe avere un impatto benefico sulla funzione polmonare nei pazienti con ILD non-FPI, in particolare quelli con ILD non classificabile. I parametri respiratori ed extra-respiratori sono stati esaminati come esiti secondari in diversi studi. È stato osservato un significativo rallentamento della diminuzione della capacità polmonare di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) nel gruppo trattato con pirfenidone rispetto al gruppo placebo, suggerendo un effetto positivo del pirfenidone. Tuttavia, va notato che questo risultato non è stato uniforme. Inoltre, è necessaria una maggiore cautela nell'interpretazione dei risultati sul pirfenidone, data la presenza di limitazioni, quali ridotto numero di pazienti e breve periodo di *follow-up*, negli studi esaminati.

È importante sottolineare che, nonostante i progressi ottenuti con questi farmaci, l'approccio alle ILD è in continua evoluzione. La revisione indica infatti che diversi trial clinici randomizzati sono in corso, mirando a migliorare la qualità delle evidenze scientifiche e a fornire opzioni terapeutiche più efficaci per i pazienti affetti da queste patologie.

In conclusione, l'analisi dettagliata di Amati e colleghi su pirfenidone e nintedanib nelle malattie polmonari interstiziali diverse dalla FPI offre un quadro completo dello stato attuale della ricerca e apre la strada a future prospettive terapeutiche per migliorare la gestione di queste condizioni polmonari complesse. Sfide future includono il momento di inizio della terapia e le strategie da adottare per sovrapposizione o combinazione con terapie immunosoppressive preesistenti e potenziali interazioni farmacologiche.



Bibliografia

1. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1811–23.
2. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, 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 Jul 15;192(2):e3-19.
3. 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 May 29;370(22):2071–82.
4. Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Moua T. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2021 Nov;160(5):1751–63.
5. Hoffmann-Vold AM, Weigt SS, Saggar R, Palchevskiy V, Volkmann ER, Liang LL, et al. Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease. *EBioMedicine*. 2019 Dec;50:379–86.
6. Amati F, Spagnolo P, Oldham JM, Ryerson CJ, Stainer A, Gramegna A, et al. Treatable traits in interstitial lung diseases: a call to action. *Lancet Respir Med*. 2023 Feb;11(2):125–8.

