

Progetti innovativi per le malattie rare

Valutazione e comparazione dell'efficacia in real-life della terapia antifibrotica nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica e fibrosi polmonari ad andamento progressivo

Paolo Cameli, Rosa Metella Refini, Valerio Alonzi, Matteo Fanetti, Lorenzo Alderighi, Martina Armati, Laura Bergantini, Miriana d'Alessandro, Piersante Sestini, Elena Bargagli

UO Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento delle Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, AOUS

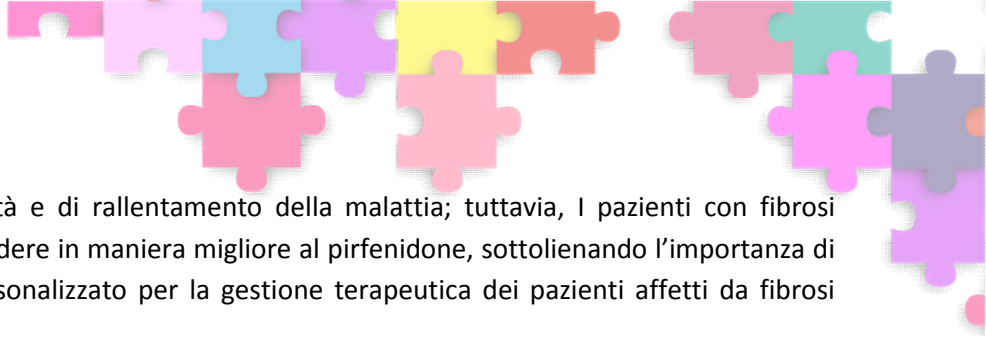
Abstract

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) rappresenta la più comune e la più letale tra le interstiziopatie polmonari fibrosanti, che includono più di 200 differenti patologie rare. Al di là del trapianto polmonare, che continua ad essere l'unico trattamento curativo di queste patologie, l'approccio terapeutico principale si basa su due farmaci ad attività antifibrotica: pirfenidone e nintedanib. Entrambe le molecole hanno dimostrato di riuscire a rallentare o in alcuni casi a fermare la progressione di malattia verso l'insufficienza respiratoria, consentendo di allungare in maniera significativa la sopravvivenza dei pazienti con IPF. In più, recenti evidenze hanno dimostrato come la terapia antifibrotica sia efficace anche nei pazienti con forme di fibrosi polmonare progressiva non-IPF (PF-ILD), per i quali fino a pochi anni fa tale trattamento risultava precluso. Tuttavia, ad oggi, non sono ancora disponibili studi scientifici che abbiano messo a confronto l'efficacia di questi due farmaci o che abbiano identificato delle caratteristiche specifiche di malattie o dei biomarcatori in grado di predire una buona risposta al trattamento. Questo studio si propone l'obiettivo di paragonare l'efficacia clinica di pirfenidone e nintedanib in una coorte di pazienti con IPF e PF-ILD seguiti e curati presso il Centro di Riferimento per le Malattie Rare Polmonari di Siena.

Abbiamo raccolto e analizzato i dati clinici, funzionali respiratori e radiologici di tutti i pazienti affetti da IPF (271 soggetti, di cui 146 trattati con nintedanib) o PF-ILD (46 soggetti, di cui 34 trattati con nintedanib) trattati con pirfenidone o nintedanib presso il nostro Centro di Riferimento dal 2011 al 2020: i principali outcome dello studio erano la mortalità in trattamento, il rischio di progressione di malattia e la tollerabilità alla terapia, stratificati in base al sottogruppo di malattia (IPF o PF-ILD) o alla familiarità.

Non abbiamo osservato alcuna differenza significativa tra i pazienti trattati con pirfenidone o nintedanib in termini di mortalità o di progressione di malattia, sia per il sottogruppo IPF che per quello PF-ILD. Se paragonati con i dati di sopravvivenza provenienti da coorti storiche non trattate con antifibrotici, sia pirfenidone che nintedanib erano associati ad un significativo allungamento della sopravvivenza ($p < 0.0001$ per entrambi i farmaci). Per quanto concerne la progressione di malattia, espressa tramite il peggioramento della FVC, sia pirfenidone che nintedanib erano associati ad una netta riduzione della velocità di declino della FVC rispetto al periodo pre-trattamento. Abbiamo inoltre osservato una maggiore efficacia del pirfenidone rispetto al nintedanib nel ridurre la progressione di malattia nei pazienti con fibrosi polmonare familiare ($p = 0.049$), ma non nel ridurre la mortalità ($p = 0.7877$). Ventiquattro pazienti hanno dovuto interrompere la terapia antifibrotica a causa degli effetti collaterali (15 con pirfenidone): non sono stati mai osservati effetti avversi fatali o rischiosi per la sopravvivenza.

La nostra ricerca, condotta nell'arco di quasi un decennio, ha sostanzialmente confermato la efficacia della terapia antifibrotica nei pazienti affetti da IPF, dimostrando anche un miglioramento della sopravvivenza globale; in più, questi risultati incoraggianti sono stati confermati anche nei pazienti con PF-ILD, nonostante la numerosità ridotta del campione. Pirfenidone e nintedanib hanno dimostrato una efficacia clinica



sovrapponibile in termini di mortalità e di rallentamento della malattia; tuttavia, I pazienti con fibrosi polmonare familiare appaiono rispondere in maniera migliore al pirfenidone, sottolineando l'importanza di un approccio multidisciplinare e personalizzato per la gestione terapeutica dei pazienti affetti da fibrosi polmonari progressive.