

目前特發性肺纖維化藥物治療所面對的挑戰

Fernando J. Martinez¹, 王鶴健² 暨特發性肺纖維化專家小組*

¹Weill Cornell Medical College, NY, USA

²台大醫院內科部胸腔內科, 台北, 台灣

壹、前言

特發性肺纖維化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一種特定形式的慢性、漸進性纖維化間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP), 好發於老年人, 疾病範圍僅限於肺臟, 目前確切成因仍不明。在疾病自然病程上, 病人的肺功能會持續衰退, 並且在影像學及組織病理學上可以看到有尋常性間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 的型態存在, 病人往往會因呼吸衰竭或併發症而死亡並且疾病進程是不可回復的¹。

過去並沒有藥物能夠治療 IPF 或是延緩其病程進展, 一直以來有許多的臨床試驗嘗試使用干擾素、類固醇或免疫抑制劑等, 在其他因自體免疫系統異常而導致的間質性肺炎治療中常見的藥物來治療 IPF, 但研究結果都顯示無論在疾病病程的控制或是死亡風險上, 與對照組相比無顯著差異, 因此過去在 IPF 的治療上大多是給與長期氧氣療法來進行症狀緩解, 或是等待肺移植¹。

然而近幾年來 nintedanib 及 pirfenidone

兩種抗纖維化藥物的問世, 使得 IPF 的藥物治療方面有很大的突破, 這兩種藥物在臨床試驗的數據上皆顯示, 與對照組相比可以降低每年用力呼氣肺活量 (Forced Vital Capacity, FVC) 的下降速度, 有效延緩疾病的惡化, 並且在常見藥物副作用方面, 兩者皆以腹瀉、噁心等腸胃道不良事件為主^{2,3}, 然而這類抗纖維化藥物目前臨床上使用經驗仍十分有限, 無論是在兩種藥物的療效間差異、給予藥物治療的時機以及療程長短等目前尚待治療經驗累積。目前國內於民國 106 年 3 月, 首先將 nintedanib 納入健保給付, 目前針對 FVC 在 50~80 % 的中度 IPF 病患給予給付, 且在 FVC 絕對值相較開始治療時下降 10 % 以上時停止治療⁴。

有鑑於目前特發性肺纖維化臨床治療上面臨的問題及挑戰, 本次專家會議請到 Weill Cornell Medicine University of Michigan Health System 的 Dr. Martinez 來進行專題分享, 並與台灣的醫師專家們一同進行經驗分享與討論。

通訊作者: 王鶴健 教授 台大醫院胸腔內科
地址: 100 台北市中正區中山南路 7 號
電話: 886-2-2312-3456

* 特發性肺纖維化專家小組:
成員: 王鶴健、彭殿王、鄭世隆、高國晉、黃俊耀、邱銘煌、
詹明澄、曹世明、杭良文、林裕清、謝俊民、李政宏、
許超群

貳、藥物治療的選擇

隨著 nintedanib 及 pirfenidone 的問世後，由於兩種藥物在多個臨床試驗的結果中，FVC 每年的下降速率相對於對照組有顯著的差異^{5,6}，顯示在延緩 IPF 病人肺功能的惡化方面，相較於過去許多臨床試驗嘗試的其他藥物相比有突破性的療效，也因此 2015 年所更新的 ATS/ERS/JRS/ALAT 治療指引中，也加入這兩種藥物並與制酸劑同列為有條件地建議使用，為目前治療指引中唯三的建議藥物⁷。本次 Dr. Martinez 即針對這三種藥物來進行比較，提供臨床醫師在治療選擇上的參考。

首先，雖然制酸劑在治療指引上時間已久，且在抗纖維化藥物問世前，是唯一被建議用於 IPF 病人身上的藥物，但相較於 nintedanib 及 pirfenidone 有大規模雙盲隨機分佈臨床試驗證實其療效，制酸劑在證據力上明顯不足，缺乏大型臨床試驗證明制酸劑用於 IPF 病人身上具有延緩惡化或是降低死亡風險的效果⁷。因此目前有許多專家學者認為，在建議等級上應該要有所區別，除非未來有新的臨床試驗支持其效果外，IPF 的藥物治療首選應該還是要以 nintedanib 及 pirfenidone 為優先。

根據 2016 年 Canestaro WJ 等人於 Chest 上所發表，整理過去 nintedanib 及 pirfenidone 相關臨床研究結果所進行的網絡綜合分析 (network meta-analysis)⁸ 指出，以 FVC 下降絕對值大於 10 % 作為 IPF 惡化的指標時，nintedanib 及 pirfenidone 與

安慰劑相比，都能有效減少 IPF 惡化的發生，並達到統計上顯著差異，但兩者在此分析中互相比較時，並無達到統計上的顯著差異；另一方面，分析全死因死亡 (all-cause mortality) 風險時，nintedanib 及 pirfenidone 各自與安慰劑相比，以及兩者互相比較，皆沒有達到統計上顯著差異。但此篇研究並非藥品直接比較試驗 (head-to-head trial)，在目前有限的資料下顯示，nintedanib 及 pirfenidone 在療效似乎沒有顯著的差異存在。

Costabel U 等人進一步分析 nintedanib 在第三期臨床試驗 INPULSIS trial 的結果⁹，即使針對年齡、人種、性別、基礎肺功能、抽菸狀況…等 12 項不同共變項分別進行次族群分層分析，並無發現明顯的影響因子，顯示療效在整體 IPF 病人族群呈現一致的結果；Noble PW 等人對 pirfenidone 的兩個第三期臨床試驗 CAPACITY trial 與 ASCEND trial 結果進行次族群分析也得到一致的結果⁵，pirfenidone 的療效在整體 IPF 病人族群也呈現一致性。

雖然綜合上述兩篇研究結果在療效比較與次族群分析上找不到兩者有顯著的差異，但美國食品藥物管理署於 2015 年所發表的一篇研究¹⁰，回顧當時已發表的三篇 nintedanib 與三篇 pirfenidone 的臨床試驗結果，雖然在將 CAPACITY study 004 與 study 006 進行整合式分析後，顯示能降低疾病的惡化；但 pirfenidone 在 CAPACITY study 006 中，以「FVC 預測值比率相較於基準期的絕對變化」作為主要評估指標時與

Analysis of Forced Vital Capacity and All-Cause Mortality.*						
Study	Forced Vital Capacity			All-Cause Mortality		
	Change from Baseline (ml)		Treatment Difference (95% CI)	No. of Deaths (%)		Hazard Ratio for Time to Death (95% CI)
	study drug	placebo		study drug	placebo	
Pirfenidone study 2 (November 2008)	-318	-475	157 (3 to 311)	14 (8.0)	20 (11.5)	0.65 (0.33 to 1.29)
Pirfenidone study 3 (November 2008)	-379	-373	-6 (-178 to 167)	18 (10.5)	17 (9.8)	1.07 (0.55 to 2.08)
Pirfenidone study 1 (re-submitted; February 2014)	-235	-428	193 (96 to 289)	12 (4.3)	21 (7.6)	0.57 (0.28 to 1.16)
Nintedanib study 1 (June 2010)	-60	-191	131 (27 to 235)	7 (8.1)	9 (10.3)	0.73 (0.27 to 1.98)
Nintedanib study 2 (October 2013)	-115	-240	125 (78 to 173)	13 (4.2)	13 (6.4)	0.63 (0.29 to 1.36)
Nintedanib study 3 (October 2013)	-114	-207	94 (45 to 143)	22 (6.7)	20 (9.1)	0.74 (0.40 to 1.35)

* The studies are listed in chronologic order by drug, with study numbers as referenced in the product labels and the months in which enrollment ended. Data for forced vital capacity are the absolute values for the change from baseline to week 52 for pirfenidone study 1, to week 72 for pirfenidone studies 2 and 3, and to week 52 for all nintedanib studies; the change from baseline for pirfenidone studies was based on descriptive statistics, and the change from baseline for nintedanib studies was based on regression analysis. Mortality data are from the vital status analysis (from randomization to the time of death) and include all deaths irrespective of the cause and of whether the patient had continued treatment. Hazard ratios for time to death are based on Cox proportional-hazards regression analysis. CI denotes confidence interval.

安慰劑相比未達顯著差異，與其他兩篇臨床試驗結果不一致；另一方面 nintedanib 的三篇臨床試驗結果較為一致，因此在臨床試驗證據力的一致性來看，nintedanib 似乎優於 pirfenidone。

此外在兩種藥品在臨床試驗的研究族群納入條件上也有所差異，nintedanib 的 INPULSIS trial 影像學上需要有牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis)，但 IPF 纖維化最終的蜂窩狀肺 (honeycombing) 則非必要³，可納入較多非典型變化患者，而 pirfenidone 的 ASCEND trial 則相反²。而在 Nicol L 等人在 2015 年發表的研究中，蒐集了現實生活中 377 位 IPF 確診患者，將這群病人根據 ASCEND trial 的納入排除條件篩選後，發現僅有 29 位病人符合條件¹¹。由上述資料可知，ASCEND trial 設訂的納入條件僅是選定某一特定族群的 IPF 患者。Raghu G 等人即利用 INPULSIS

trial 的資料進行次族群分析，發現無論是影像學上確認有 UIP 進而確診為 IPF 的病人，或是沒有蜂窩狀肺的 possible UIP 病人，使用 nintedanib 在減緩疾病惡化方面都能有同樣的效果；而 nintedanib 治療的效果也不會受患者有無肺氣腫 (emphysema) 影響。

綜合以上所述，根據目前的研究結果，在療效上 nintedanib 與 pirfenidone 並無優劣差別，但 nintedanib 在臨床資料上有較佳一致性，並且能提供更多不同 IPF 病人族群的療效資料。因此在藥物的選擇上，建議仍然以病人為導向，根據病人對於使用頻次、副作用耐受性如：是否經常需要在戶外活動而無法忍受光敏感性等來考慮，或是醫師也可以根據自身的使用經驗或病人相關共病症資料選擇較合適的藥物。

參、藥物治療的時機

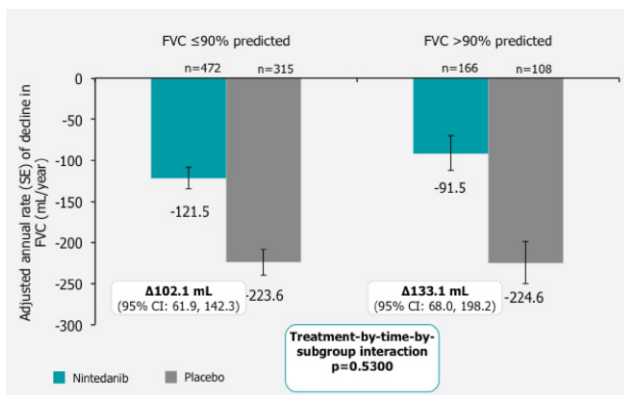
抗纖維化藥物在 IPF 病人的適用對象、使用時機以及療程長度一直是目前臨床工作者所關注的焦點。由於這類藥物的治療主要在延緩肺功能的惡化，因此是否該及早開始藥物治療，及早治療可增加多少臨床好處呢？

由於 pirfenidone 在 ASCEND trial 納入條件為 FVC 預測值為 50-90 % 的 IPF 病人²，nintedanib 在 INPULSIS trial 的納入條件為 FVC 預測值為 50 % 以上的 IPF 病人³，因此在 IPF 病程初期且症狀較為輕微的 FVC 預測值為 90 % 以上者，以及症狀進展較為嚴重的預測 FVC 小於 50 % 者，抗纖維化藥物的療效在這兩群病人身上的使用資料較為有限，目前我國健保也僅針對 FVC 預測值在 50-80 % 的 IPF 確診病人給予給付⁴。雖然目前資料有限，但我們仍可以根據過去一些臨床試驗的資料獲得依稀資訊。

INPULSIS trial 其納入條件為 FVC 預測值 50 % 以上的病人，相較 ASCEND trial 的 50-90 % 涵蓋較廣泛患者族群，因此從中仍可以找到預測 FVC 值在 90 % 以上的病人來進行次族群分析。結果顯示，無論是預測 FVC 在 90 % 以上

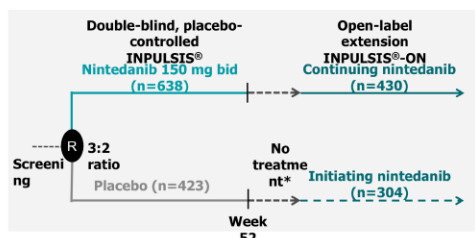
或是以下的病人，使用 nintedanib 組與安慰劑組相比都能顯著減緩病程的惡化。

另一方面，在抗纖維化藥品用於預測 FVC 值小於 50 % 病人的部分，INPULSIS trial 在試驗結束之後，有進行延伸性試驗 INPULSIS-ON trial¹²，於病人結束 52 週的追蹤期後的四週後，同時納入原本在 nintedanib 組或是安慰劑組的病人，繼續給予他們 nintedanib 治療。由於是延伸性試驗，INPULSIS-ON trial 可以納入原本 INPULSIS trial 中在 52 週試驗期結束時，因疾病病程進展而 FVC 預測值小於 50 % 的病人進行研究，例如隨機分配到安慰劑組的病人。研究結果發現，無論是進入 INPULSIS-ON trial 時預測 FVC 值大於 50 % 或是小於 50 % 的病人，在使用 nintedanib 之後，疾病進展速度相當，沒有統計上的顯著差異，顯示即使疾病較為嚴重的病人，使用 nintedanib 治療後也可以有一樣的療效。另外，INPULSIS-ON trial 也發現，從 INPULSIS trial 起持續使用 nintedanib 的病人與進入 INPULSIS-ON trial 才開始新使用 nintedanib 的病人，同樣以「FVC 預測值比率相較於基準期的絕對變化」作為主要評估指標時，統計上並無顯著差異，顯示使用 nintedanib 治療 IPF 並不會因為治療時間較長而失去療效。



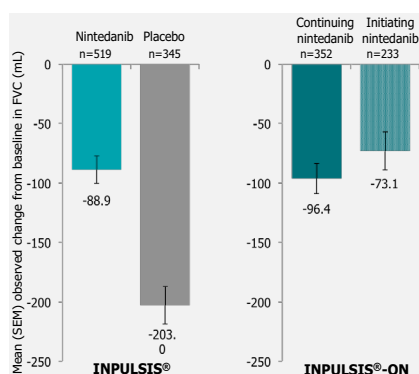
整體來說，雖然過去的臨床試驗並未正式以預測 FVC 值大於 90% 或是小於 50% 的病人作為主要分析族群來進行研究，我們就目前 nintedanib 的 INPULSIS trial 以及其延伸性試驗 INPULSIS-ON trial 中的部分結果顯示，這兩群人使用抗纖維化藥品也能得到延緩疾病惡化的療效。但即便抗纖維化藥物在疾病嚴重程

INPULSIS® – ON: study design



- Patients who completed the 52-week treatment period and follow-up visit 4 weeks later in an INPULSIS® trial were eligible to enter INPULSIS®-ON
- Dose reduction to 100 mg bid or treatment interruption was allowed to manage adverse events; dose re-escalation to 150 mg bid was permitted

Change from Baseline in FVC at week 52 in INPULSIS® and at week 48 in INPULSIS® – ON



度較高的病人可能也有相同的療效，文獻明確指出 IPF 的病人在呼吸困難的症狀開始發生後，開始治療時間越晚，死亡風險也越高，因此在 IPF 的治療上，盡早診斷並在疾病惡化前給予適當藥物治療十分重要。

肆、未來 IPF 藥物治療的展望

Nintedanib 與 pirfenidone 的問世，為 IPF 的治療帶來很大的突破，但 IPF 藥物治療的進展絕非止步於此，除了上述兩種抗纖維化藥物仍須累積臨床使用經驗與進一步的研究來擴大受惠的族群外，目前也有兩個針對 nintedanib 與 pirfenidone 合併使用之療效的臨床試驗正在進行中。除此之外，目前也有 7 個新化合物的

臨床試驗已完成收案正在進行中，以及 6 個已結束的 IPF 相關早期臨床試驗正待研究結果發表，同時間也有其他許多新舊藥物用於 IPF 治療的臨床試驗正在進行收案，相信在未來除了 nintedanib 與 pirfenidone 外，也可能會有其他藥物能夠減緩 IPF 的惡化。

除了新的藥物研究正在不斷進行之外，IPF 的治療也開始朝向精準醫療邁進，走向新的里程碑。未來 IPF 的治療若能像癌症標靶治療或是免疫療法，發展藥物基因體學，找出與藥物療效相關的基因表現，將能使藥物的使用的效益最大化，為病友帶來更多的福祉。

伍、討論

1. 在診斷疑似有 IPF 的病人時，為了排除結締組織病引起的 ILD，需要做哪些血清學檢查？

根據今年於 American Thoracic Society (ATS) 針對 IPF 診斷與治療議題所召開的會議中，專家認為針對每一位新個案，並不需要常態性的檢驗全部的血清學檢查，只需要檢查幾個重點的血清學檢驗項目即可，目前的共識認為 Antinuclear Antibodies (ANA)、rheumatoid factor、cyclic citrullinated peptide (CCP)、Sjogren's syndrome antibody (SSA & SSB) 是普遍建議的測量項目，其他項目則要根據病人過去的病史及目前的檢查數據及臨床症狀來決定是否需要測量。

2. 若臨床上有疑似 IPF 的病人，他的 rheumatology test 呈現陽性，但臨床上沒有任何 rheumatology 相關的症狀時，針對該位病人會下何種診斷？

大部分與會專家選擇先給予 IPF 的治療同時照會風濕免疫科醫師進行討論，僅有少數醫師選擇僅給予 IPF 治療。Dr. Martinez 表示，此議題也在今年的 ATS 會議中討論，而 ATS 中的專家學者偏好的答案與本次專家會議結果一致。

3. 對於一些 IPF 且伴隨有肺氣腫的病人，如何去評估該位病人真實的肺功能？

Dr. Martinez 表示即將在近期發表的論文主題即與此相同，研究結果指出基準期一氧化碳肺瀰散量 (DL_{CO}) 相較於 FVC 或其他肺功能指標，更加適合用來監測這類病人真實的肺功能狀況。

4. 針對預測 FVC 值大於 80% 的 IPF 病人，適合開始使用抗纖維化藥品治療嗎？

本次會議中有 72% 與會專家贊成開始使用，28% 認為不適合。有專家認為可以先不急著進行治療，但要定期追縱來確認此一病人病程的進展，若病人每次回診的 FVC 都在持續惡化，則要考慮趕緊使用藥物，但若病人每次回診狀況皆很穩定，則使用藥物的必要性則較低。針對此問題 Dr. Martinez 認為以病人的意願為主，在告知病人長期使用抗纖維化藥物可能帶來的相關副作用風險後，若病人願意接受這樣的風險則仍可以考慮使用。此外 Dr. Martinez 也指出，目前已有研究利用血清學檢驗來提高 IPF 的確診率，並開始尋找對抗纖維化藥物反應較佳的基因組。近年的發展目標，希望更進一步將血清學與基因體學的檢驗推廣到預測病人疾病進程的快慢，針對預測 FVC 值大於 80% 且未來疾病發展進程較慢的病人，可以考慮延後治療，反之則可以提供數據鼓勵病人要及早開始使用抗纖維化藥物。

5. 針對預測 FVC 值小於 50% 的 IPF 病人，在臨床上要如何提供照護？

有與會專家建議可以繼續使用抗纖維化藥物的治療，若病人小於 70 歲則可以進一步考慮肺臟移植，而 Dr. Martinez 也表示意見相同。此外 Dr. Martinez 認為除了抗纖維化藥物外，也可以考慮合併 sildenafil 治療，原因在於雖然過去 sildenafil 用於晚期 IPF (DL_{CO} < 預測值的 35%) 的第三期臨床試驗中，以六分鐘行走距離作為主要評估指標時，並未達到顯著結果，但病人在生活品質、臨床症狀及死亡風險降低等次要評估指標上有達到顯著的改善，因此 Dr. Martinez 認為在此一病人族群使用 sildenafil 仍有其效益存在，未來可以再重新設計臨床試驗來檢驗此效益。

6. 承上題，是否會建議加上 acetylcysteine 治療？

Dr. Martinez 認為否，目前證據認為沒有效果。

7. 如何評估病人使用抗纖維化藥物後的治療反應？

大部分的與會專家認為可以從肺功能相關檢測數據的變化以及生活品質來評估治療反應，而生物標記 (biomarker) 方面，全體專家皆認為不是一個很好的評估治療反應的指標。此外在生活品質的評估方面，有專家建議六分鐘步行距離以及慢性阻塞性肺病評估測試 (CAT) 是不錯的評估指標，Dr. Martinez 也同意此看法，並且目前也有針對 CAT 用於 IPF 病人的相關試驗正在進行當中。

8. 乾咳常常是 IPF 深感困擾的症狀之一，抗纖維化藥物可以改善此一症狀嗎？

根據過去臨床試驗的數據，無論是 nintedanib 或 pirfenidone 都無法改善乾咳症狀，但目前已有兩篇結案的臨床試驗，初步的數據指出傳統的止咳藥物就能很好的改善乾咳症狀，未來的治療可能會朝向以抗纖維化藥物來延緩疾病惡化配合傳統止咳藥物改善臨床症狀。

9. 目前有基因檢測或是其他指標可以預測使用抗纖維化藥物後，治療反應較佳的病人嗎？

沒有

10. 過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis) 與 IPF 在臨床診斷上常常難以區分，因此是否臨床上一些使用抗纖維化藥物治療的 IPF 病人其實是過敏性肺炎的病人？

此兩種疾病在臨床上的確難以區分，但目前有數個有關抗纖維化藥物用於非 IPF 的 ILD 病人的臨床試驗正在進行，若這些試驗結果顯示同樣有效果的話，未來區分病人是否為 IPF 將變得相對不太重要，因為無論是否為 IPF，使用抗纖維化藥物都能有相同的效果。

11. 目前兩種抗纖維化藥物的價格都偏高，使用這類藥品治療 IPF 病人是否符合成本效益？

Dr. Martinez 認為這個問題未來若能發展一套疾病病程預測方法，能結合血清學、基因體學以及影像學數據，來預估病人在一段時間內肺功能惡化的可能性，將更能找出哪些病人是迫切需要積極使用抗纖維化藥物治療，使得藥物在使用上能更加的符合成本效益。

12. 在那些情境下會建議病人進行支氣管鏡檢 (bronchoscopy examination)

Dr. Martinez 認為考量到其風險，支氣管鏡檢比較適合用於疾病嚴重程度較輕微的 IPF 病人。

引用文獻

1. 台灣胸腔暨重症加護醫學會. 特發性肺纖維化實證診斷及處置指引; 2016.
2. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine* 2014;370:2083-92.
3. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine* 2014;370:2071-82.
4. 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定 第 6 節 呼吸道藥物
5. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *European Respiratory Journal* 2015;ERJ-00026-2015.
6. Bonella F, Stowasser S, Wollin L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib. *Drug design, development and therapy* 2015;9:6407-19.
7. Raghu G, Rochwerg 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. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;192:e3-19.
8. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2016;149:756-66.
9. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016;193:178-85.
10. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *The New England journal of medicine* 2015;372:1189-91.
11. Nicol L, McFarlane P, Graham C, et al. Generalisability of recent clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis to everyday clinical practice. *Eur Respiratory Soc*; 2015.
12. Crestani B, Ogura T, Pelling K, Quaresima M, Coeck C, Kaye M. Safety and tolerability of nintedanib in patients with IPF: interim analysis from an open-label extension of the INPULSIS® trials (INPULSIS®-ON). A15 THE LONG AND WINDING ROAD TO IPF TREATMENT: EXPANDED ANALYSES OF PIRFENIDONE AND NINTEDANIB: *Am Thoracic Soc*; 2015:A1020-A.