



*È ancora solo uno studio di fase 2, ma per i pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica (IPF), malattia rara che interessa 30-50 mila italiani, rappresenta una ventata di ottimismo. Il lavoro, presentato al congresso dell'American Thoracic Society (ATS) in corso a San Francisco (13-18 maggio) e pubblicato in contemporanea sul “New England Journal of Medicine”, a prima firma del prof. Luca Richeldi (Università Cattolica e Policlinico A. Gemelli), che ha coordinato questo studio internazionale (come anche tutti quelli pubblicati negli ultimi anni sulle molecole al vaglio per il trattamento di questa patologia grave e complessa), dimostra che un innovativo inibitore delle fosfodiesterasi 4b (BI 1015550) è sicuro e in grado di rallentare il declino della funzionalità polmonare nei pazienti con IPF*



*Prof. Luca Richeldi*

Roma, 16 maggio 2022 - La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una forma di fibrosi polmonare senza una causa identificata. Sotto questo nome va un gruppo di malattie molto eterogeneo che possono essere causate per esempio da inalazioni di polveri sul luogo di lavoro, essere associate a farmaci o a malattie autoimmuni o, ancora, determinate da fattori genetici. La fibrosi polmonare idiopatica è una diagnosi di esclusione, che si fa dopo aver valutato tutte le cause possibili.

Si stima che i casi in Italia possano essere tra i 30 e i 50 mila, anche se come tutte le malattie rare anche la IPF risente del problema della sottodiagnosi. Colpisce in genere intorno ai 65 anni, più i maschi e i

fumatori.

“La forma ‘idiopatica’ è quella più rara, ma anche la più grave - spiega il prof. Luca Richeldi, direttore della UOC di Pneumologia della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS e Ordinario di Malattie dell’Apparato Respiratorio dell’Università Cattolica del Sacro Cuore, campus di Roma - in genere la sopravvivenza dal momento della diagnosi è intorno ai 5 anni, pur avendo oggi a disposizione delle terapie anti-fibrotiche che ne rallentano la progressione, senza tuttavia arrestarla”.

Per questo hanno destato grande interesse i risultati di uno studio di fase 2 su una nuova terapia putativa, appena pubblicati sul *New England Journal of Medicine*. Il nuovo farmaco, indicato per ora solo da una sigla (BI 1015550), è un inibitore delle fosfodiesterasi 4b.

“Abbiamo coordinato a livello mondiale la fase 2 - ricorda il prof. Richeldi, che dirige al Gemelli un centro di riferimento internazionale sulle fibrosi polmonari - e saremo i coordinatori mondiali anche per la fase 3, che partirà il prossimo ottobre. È un farmaco innovativo e molto specifico. Questo ha dei vantaggi in termini di effetti collaterali, che sono più contenuti. In vitro e in modelli animali il nuovo farmaco ha dimostrato di avere sia effetti anti-infiammatori che anti-fibrotici; si somministra per bocca, due volte al giorno”.

Anche il disegno di questo studio di fase 2 appena pubblicato è innovativo. Durato tre mesi, ha arruolato sia pazienti in placebo puro (cosiddetti naïve), sia pazienti già in terapia con gli altri due farmaci: in tutto 147 pazienti, randomizzati 2:1 a farmaco attivo o a placebo.

“È il primo studio sulla IPF - sottolinea il prof. Richeldi - che ha utilizzato un approccio cosiddetto ‘bayesiano’, oggi molto di moda, perché consente di ridurre il numero dei pazienti nel gruppo placebo, utilizzando dei controlli presi da studi precedentemente eseguiti; il vantaggio è quello di dare risultati molto solidi in un tempo contenuto e questo è importante perché può accorciare i tempi di sviluppo dei nuovi farmaci, soprattutto nelle malattie rare”.

I risultati dello studio, che andranno confermati nella fase 3, dimostrano che questo nuovo farmaco è sicuro, sia in combinazione con altre terapie, che da solo. Nei tre mesi di durata della fase 2 il nuovo farmaco ha stabilizzato la funzionalità respiratoria dei pazienti. “Questo farmaco percorre una via molecolare nuova - commenta Richeldi - e potrebbe dunque avere un effetto sia sinergico che additivo con gli altri due farmaci già utilizzati in clinica”.

La recente rivoluzione della terapia per l'IPF. “Negli ultimi anni - prosegue il professor Richeldi - sono stati introdotti in terapia due farmaci, il pirfenidone e il nintedanib, che rallentano la progressione di malattia del 50% circa; quanto prima vengono iniziati, maggiore la loro efficacia. Sono tuttavia gravati di effetti collaterali, per cui spesso è necessario ridurne la posologia o interrompere il trattamento”.

“Poco prima che entrassero in commercio - ricorda il prof. Richeldi - uno studio pubblicato sul NEJM nel 2012 aveva dimostrato che i cortisonici, che utilizzavamo in cronico in questi pazienti, possono addirittura accelerare la progressione di malattia, aumentando i ricoveri”.

Quello che era stato lo standard di terapia per un decennio (non sostenuto però da un trial randomizzato) si era dimostrato insomma non solo inefficace, ma dannoso. Per questo, da allora la terapia steroidea è riservata solo alle riacutizzazioni della IPF.

Poi, a distanza di qualche anno, sono arrivati i primi due farmaci per la IPF, segnando una vera e propria rivoluzione terapeutica in questo campo. “Pirfenidone e nintedanib - ricorda il prof. Richeldi - non nascono come anti-fibrotici, cioè come terapie studiate per la IPF; solo in un secondo momento, si è scoperto che avevano un'azione di rallentamento della malattia, ma sono nati per altre patologie, il nintedanib, un triplo inibitore delle tirosin-chinasi, è usato in oncologia per il tumore del polmone; il pirfenidone, che nasce come antibiotico veterinario, ha un effetto anti-fibrotico per meccanismi d'azione non chiariti. Hanno rappresentato un passo avanti epocale per il trattamento dell'IPF. Ma solo un passo avanti, non la soluzione. Rallentano, ma non bloccano e non guariscono la malattia e inoltre sono gravati di un importante profilo di effetti collaterali che, in almeno un terzo dei pazienti, richiede la sospensione del farmaco”.

Quindi la ricerca farmacologica è continuata, alla ricerca di farmaci più efficaci e meno tossici che da soli o in combinazione con questi potessero dare ai pazienti alternative terapeutiche migliori. “Al momento - ricorda il prof. Richeldi - sono in fase di esecuzione due studi di fase 3, uno con la pentraxina, una molecola ricombinante che agisce sui macrofagi, bloccando l'attività di quelli profibrotici; l'altro con il pamrevlumab, un anticorpo monoclonale diretto contro un fattore di crescita per il connettivo”.

“Gli studi, entrambi coordinati a livello mondiale dal nostro Centro, sebbene rallentati dalla pandemia, hanno quasi raggiunto la fine dell'arruolamento. Le fasi 2 di questi studi, anch'esse coordinate da noi, sono state in precedenza pubblicate su *JAMA* e su *Lancet Respiratory Medicine*. Questi studi potrebbero portare uno o entrambi questi farmaci (a somministrazione endovenosa) nella pratica clinica; ma dovremo

aspettare la fine del prossimo anno per acquisire i risultati completi degli studi di fase 3”, conclude il prof. Richeldi.