



# Nintedanib trong điều trị bệnh xơ phổi vô căn: hiệu quả & tính an toàn



# MỤC LỤC

## Tổng quan về bệnh xơ phổi vô căn

Trang 3-4

## Cập nhật vai trò nintedanib trong điều trị bệnh xơ phổi vô căn

Trang 5

- Nghiên cứu INPULSIS-1 & INPULSIS-2
- Nghiên cứu INPULSIS-ON

Trang 6-7

Trang 8-9

## Quản lý các tác dụng ngoại ý phổ biến trong điều trị bệnh xơ phổi vô căn với nintedanib

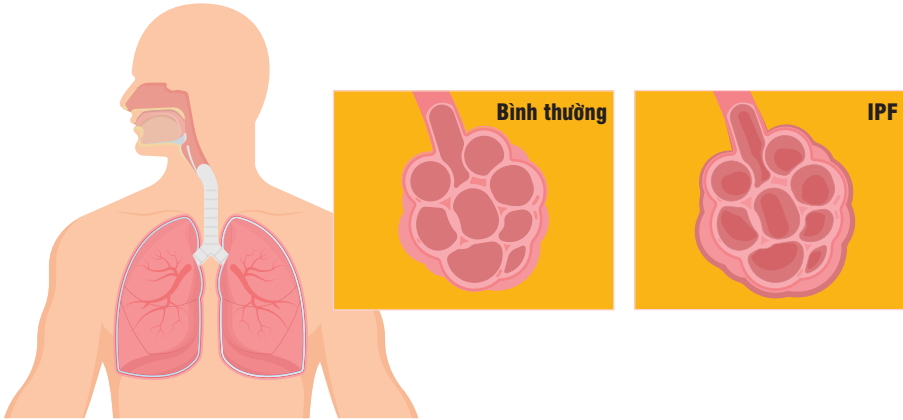
Trang 10-16

- Kiểm soát triệu chứng buồn nôn & nôn
- Kiểm soát triệu chứng tiêu chảy
- Tăng men gan trên bệnh nhân điều trị với nintedanib

## Tài liệu tham khảo

Trang 16

# TỔNG QUAN VỀ BỆNH XƠ PHỔI VÔ CĂN



Bệnh xơ phổi vô căn (IPF; idiopathic pulmonary fibrosis) là bệnh lý viêm phổi mô kẽ xơ hóa mạn tính, tiến triển và không rõ nguyên nhân.<sup>1</sup>

## MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN XƠ PHỔI VÔ CĂN

Khởi phát ở người cao tuổi

Khó thở khi gắng sức, mạn tính, và không rõ nguyên nhân

Nam thường gặp hơn nữ

Có tiền sử hút thuốc lá

**50+**  
year



Theo Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* (2018); 198 (5)

# TỔNG QUAN VỀ BỆNH XƠ PHỔI VÔ CĂN

Chẩn đoán IPF dựa vào mô học và hình ảnh X-quang của viêm phổi mô kẽ thông thường.<sup>1</sup> Bệnh được xếp thành 3 giai đoạn dựa theo thang điểm GAP.<sup>2</sup>

THANG ĐIỂM GAP		
	Yếu tố tiên lượng	Điểm
G – Giới tính	Nữ	0
	Nam	1
A – Tuổi	≤ 60	0
	61 – 65	1
	> 65	2
P – Chức năng phổi	<b>1. Dung tích sống gắng sức (FVC) % dự đoán</b>	
	> 75	0
	50 – 75	1
	< 50	2
	<b>2. Khả năng khuếch tán khí CO (DLCO) % dự đoán</b>	
	> 55	0
	36 – 55	1
	≤ 35	2
	Không thể thực hiện	3
	<b>Tổng điểm GAP tối đa</b>	

Theo Martin Kolb and Harold R. Collard. Eur Respir Rev (2014); 23

Tiên lượng sống còn ở bệnh nhân IPF giảm đáng kể theo thời gian và giai đoạn bệnh.<sup>2</sup>

PHÂN GIAI ĐOẠN BỆNH IPF THEO THANG ĐIỂM GAP & NGUY CƠ TỬ VONG					
Giai đoạn bệnh		I	II	III	
Thang điểm GAP		0 – 3	4 – 5	6 – 8	
Nguy cơ tử vong trong	năm 1	5.6%	16.2%	39.2%	
	năm 2	10.9%	29.9%	62.1%	
	năm 3	16.3%	42.1%	76.8%	

Theo Martin Kolb and Harold R. Collard. Eur Respir Rev (2014); 23

## CẬP NHẬT VAI TRÒ NINTEDANIB TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH XƠ PHỔI VÔ CĂN



Trước khi có liệu pháp chống xơ hóa, thời gian sống trung vị sau chẩn đoán IPF trong khoảng 3 – 5 năm.<sup>3</sup> Giảm dung tích sống gắng sức (FVC) đi cùng với quá trình tiến triển bệnh và là yếu tố tiên lượng của giảm thời gian sống ở bệnh nhân IPF.<sup>4</sup>

Nintedanib là thuốc ức chế tyrosine kinase nội bào, có tác động chống xơ hóa, kháng viêm và kháng sinh mạch. Hiệu quả và tính an toàn của nintedanib 150 mg ngày 2 lần trong điều trị IPF đã được ghi nhận qua nghiên cứu pha 2 TOMORROW và 2 nghiên cứu pha 3 INPULSIS-1 và INPULSIS-2. Kết quả cho thấy nintedanib làm chậm tiến triển bệnh nhờ làm giảm đáng kể tốc độ giảm dung tích sống gắng sức ở bệnh nhân IPF.<sup>5</sup> Vì vậy, nintedanib đã được phê duyệt trong điều trị IPF.<sup>5,6</sup>

Dữ liệu dài hạn của nintedanib 150 mg ngày 2 lần trên bệnh nhân IPF cũng đã được đánh giá cho thấy hiệu quả làm chậm diễn tiến bệnh với hồ sơ an toàn và dung nạp có thể quản lý được về lâu dài.<sup>3,5</sup>

# HIỆU QUẢ & TÍNH AN TOÀN CỦA NINTEDANIB TRÊN BỆNH NHÂN XƠ PHỔI VÔ CĂN: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU PHA 3 INPULSIS-1 & INPULSIS-2

## Mô tả nghiên cứu:

- Đây là 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, 52 tuần đánh giá hiệu quả và tính an toàn của nintedanib 150 mg ngày 2 lần so với giả dược trên bệnh nhân IPF.<sup>4</sup>

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU PHA 3 INPULSIS-1 & INPULSIS-2

Bệnh nhân  $\geq 40$  tuổi;  
đã được chẩn đoán IPF  
trong vòng 5 năm trước và  
thỏa mãn các tiêu chuẩn:  
- FVC  $\geq 50\%$  giá trị dự đoán  
- DLCO 30 – 79% giá trị  
dự đoán

R  
(3:2)

Nintedanib 150 mg  
ngày 2 lần (n = 638)

Giả dược  
ngày 2 lần (n = 423)



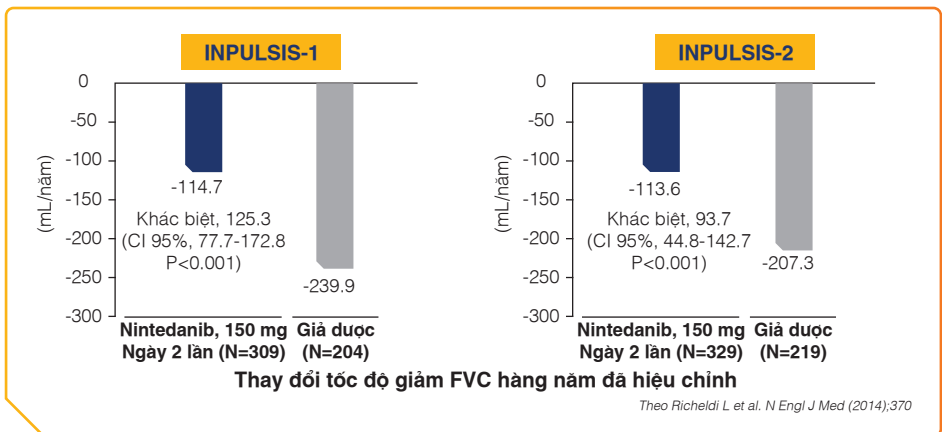
52 tuần điều trị

Tiêu chí đánh giá chính: Tốc độ giảm FVC hàng năm (mL/năm)  
Tiêu chí phụ quan trọng: Thời gian đến khi xảy ra đợt cấp đầu tiên và thay đổi tổng điểm SGRQ so với ban đầu  
Tính an toàn được đánh giá trên lâm sàng và cận lâm sàng ở các lần thăm khám và thu thập biến cố ngoại ý

*Richeldi L et al. N Engl J Med (2014);370:2071–82*

## Kết quả:

- Tổng cộng có 1066 bệnh nhân IPF thỏa mãn tiêu chuẩn tuyển chọn và được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 3:2 để điều trị với nintedanib 150 mg ngày 2 lần hoặc giả dược trong 52 tuần. Đặc điểm dân số nghiên cứu ban đầu tương tự giữa các nhóm nghiên cứu nintedanib và giả dược.<sup>4</sup>
- Cả 2 nghiên cứu đều ghi nhận nintedanib 150 mg ngày 2 lần làm giảm tốc độ giảm FVC hàng năm.<sup>4</sup>



- Tính an toàn của điều trị IPF với nintedanib 150 mg ngày 2 lần:

👉 Tác dụng ngoại ý thường gặp nhất ở nhóm điều trị với nintedanib ở cả 2 nghiên cứu là tiêu chảy. Hầu hết xảy ra mức độ nhẹ hoặc trung bình. Tỷ lệ bệnh nhân ngừng điều trị do tiêu chảy thấp (< 5% ở cả 2 nghiên cứu).<sup>4</sup>

👉 Điều trị với nintedanib có tỷ lệ tăng men gan (ALT hoặc AST;  $\geq 3$  lần giới hạn trên của giá trị bình thường) cao hơn so với giả dược:

- INPULSIS-1: 4.9% so với 0.5%;
- INPULSIS-2: 5.2% so với 0.9%.<sup>4</sup>

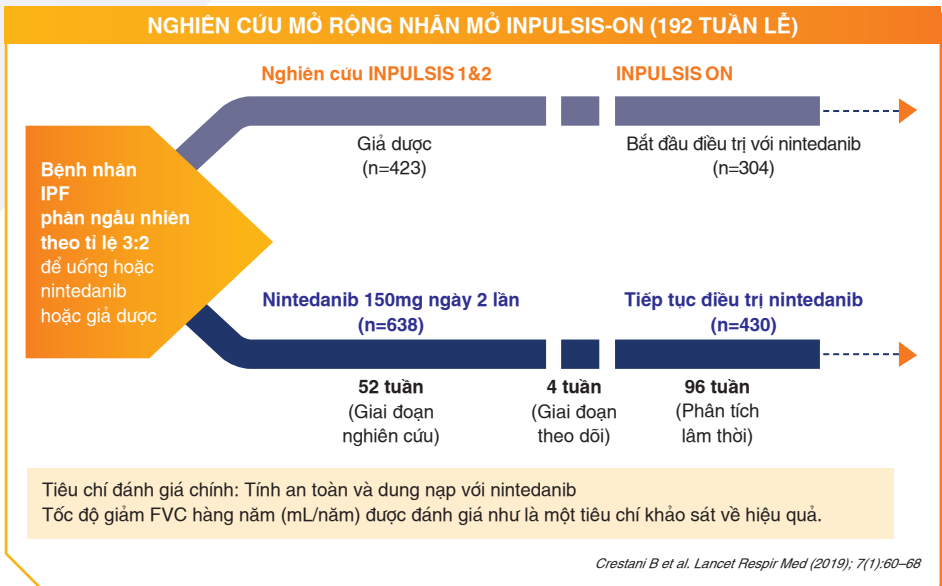
⚠️ Không khác biệt về tỷ lệ biến cố ngoại ý nghiêm trọng giữa các nhóm nghiên cứu nintedanib và giả dược:

- INPULSIS-1: 31.1% so với 27.0%;
- NPULSIS-2: 29.8% so với 32.9%.<sup>4</sup>

# DỮ LIỆU DÀI HẠN CỦA NINTEDANIB TRONG ĐIỀU TRỊ XƠ PHỔI VÔ CĂN: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU MỞ RỘNG INPULSIS-ON

## Mô tả nghiên cứu:

- Đây là nghiên cứu mở rộng nhân mở được tiến hành trên bệnh nhân IPF trong nghiên cứu INPULSIS-1 & INPULSIS-2 (gọi chung là INPULSIS) sau khi hoàn thành 52 tuần điều trị, nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn dài hạn của nintedanib trên bệnh nhân IPF.<sup>3</sup>
- Thời gian ngừng điều trị giữa INPULSIS và INPULSIS-ON trong khoảng 4 – 12 tuần. Tất cả bệnh nhân điều trị với nintedanib hoặc giả dược trong nghiên cứu INPULSIS sẽ được điều trị với nintedanib.<sup>3</sup>





## Kết quả:

- Tổng cộng có 734/807 (91%) bệnh nhân IPF hoàn tất nghiên cứu INPULSIS tham gia nghiên cứu INPULSIS-ON, bao gồm 430 bệnh nhân tiếp tục sử dụng nintedanib sau 52 tuần và 304 bệnh nhân bắt đầu điều trị với nintedanib.<sup>3</sup>
- Hồ sơ an toàn của nintedanib trong nghiên cứu INPULSIS-ON nhất quán với kết quả ghi nhận trước đó (nghiên cứu INPULSIS):<sup>3</sup>



Tiêu chảy vẫn là tác dụng ngoại ý thường gặp nhất:

- Nhóm tiếp tục sử dụng sau 52 tuần: 60.1 biến cố/100 bệnh nhân dùng thuốc – năm;
- Nhóm bắt đầu điều trị: 71.2 biến cố/100 bệnh nhân dùng thuốc – năm.
- 5% bệnh nhân nhóm tiếp tục điều trị và 10% bệnh nhân nhóm bắt đầu điều trị với nintedanib chấm dứt điều trị do tiêu chảy.



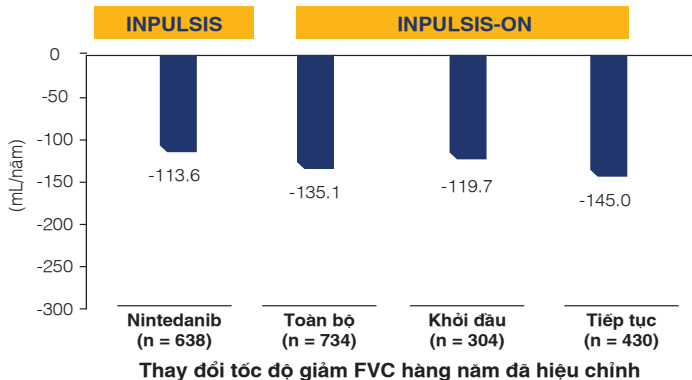
Biến cố ngoại ý phổ biến nhất dẫn đến ngưng điều trị là bệnh tiến triển:

- 12% ở nhóm tiếp tục sử dụng sau 52 tuần;
- 14% ở nhóm bắt đầu điều trị.



3% bệnh nhân nhóm tiếp tục điều trị và 7% bệnh nhân nhóm bắt đầu điều trị với nintedanib có men gan tăng  $\geq 3$  lần giới hạn trên của giá trị bình thường.

- Về hiệu quả, bệnh nhân IPF điều trị với nintedanib tiếp tục làm giảm tốc độ giảm FVC hàng năm.<sup>3</sup>



Theo Crestani B et al. *Lancet Respir Med* (2019); 7(1)

## QUẢN LÝ TÁC DỤNG NGOẠI Ý THƯỜNG GẶP TRONG ĐIỀU TRỊ XƠ PHỔI VÔ CĂN VỚI NINTEDANIB

- Nghiên cứu INPULSIS ghi nhận rối loạn đường tiêu hóa là tác dụng ngoại ý phổ biến nhất khi điều trị IPF với nintedanib. Hầu hết có mức độ từ nhẹ đến trung bình.<sup>3-5</sup>

**TỶ LỆ CÁC TÁC DỤNG NGOẠI Ý ĐƯỜNG TIÊU HÓA THƯỜNG GẶP TRONG NGHIÊN CỨU INPULSIS**

Tác dụng ngoại ý	Nintedanib (n = 638)	Giả dược (n =423)
Tiêu chảy	62.4%	18.4%
Buồn nôn	24.5%	6.6%
Nôn	11.6%	2.6%
Giảm ngon miệng	10.7%	5.7%

*Theo Richeldi L et al. N Engl J Med (2014);370*

- Tiêu chảy và buồn nôn là 2 triệu chứng thường gặp nhất ở nhóm bệnh nhân IPF điều trị với nintedanib.<sup>3-5</sup> Đa số các triệu chứng ở đường tiêu hóa đều có thể kiểm soát được.<sup>4</sup>
  - Trong nghiên cứu INPULSIS, chỉ 4.4% bệnh nhân IPF nhóm nintedanib phải ngừng điều trị do tiêu chảy.<sup>4</sup>
  - 44% bệnh nhân xảy ra tiêu chảy trong tháng điều trị đầu tiên và 67.1% xảy ra trong vòng 3 tháng đầu.<sup>7</sup> Hầu hết bệnh nhân tiêu chảy < 4 lần/ngày.<sup>5</sup>
- Tăng men gan được ghi nhận nhưng không thường gặp khi điều trị IPF với nintedanib.<sup>5</sup> Đa số bệnh nhân có giá trị men gan trở về bình thường khi giảm liều hoặc tạm ngưng điều trị ngắn hạn hoặc ở cuối đợt điều trị.<sup>5,7</sup>
- Kết quả theo dõi dài hạn trên bệnh nhân IPF (nghiên cứu INPULSIS-ON) đã cho thấy nintedanib có hồ sơ an toàn và dung nạp có thể kiểm soát được và không xuất hiện thêm biến cố an toàn mới sau một khoảng thời gian điều trị lên đến 68 tháng.<sup>3</sup>

## KIỂM SOÁT TRIỆU CHỨNG BUỒN NÔN & NÔN

Trong nghiên cứu INPULSIS, các trường hợp buồn nôn và nôn thường ở mức độ nhẹ và trung bình. Phần lớn bệnh nhân IPF điều trị với nintedanib chỉ xảy ra 1 lần buồn nôn (74.4%) và nôn (73.0%).<sup>5</sup>

### HƯỚNG DẪN XỬ TRÍ BUỒN NÔN VÀ NÔN TRÊN BỆNH NHÂN IPF ĐIỀU TRỊ VỚI NINTEDANIB

Đa số trường hợp, buồn nôn thường xuất hiện sớm, trong khi nôn xảy ra ở bất cứ thời điểm nào lúc bắt đầu điều trị.<sup>5</sup>

Kiểm soát triệu chứng

Các lựa chọn prokinetic như:

- kháng thụ thể dopamin D2 (metoclopramide), hoặc
- kháng thụ thể 5-HT<sub>2c</sub>, hoặc
- kháng thụ thể 5-HT<sub>3c</sub> (ondansetron).<sup>7</sup>

Có thể giảm liều điều trị nintedanib (100 mg ngày 2 lần) nếu triệu chứng buồn nôn không cải thiện với các liệu pháp trên.<sup>7</sup>

Khi tác dụng ngoại ý đã được giải quyết, liều nintedanib có thể điều chỉnh trở lại đến liều tối ưu mà không xảy ra tác dụng ngoại ý.<sup>7</sup>

## KIỂM SOÁT TRIỆU CHỨNG TIÊU CHẢY

Trong thực hành lâm sàng, bù nước và loperamide là lựa chọn thích hợp để điều trị tiêu chảy do tác dụng ngoại ý với nintedanib trên bệnh nhân IPF.<sup>5,7</sup>

### HƯỚNG DẪN XỬ TRÍ TIÊU CHẢY TRÊN BỆNH NHÂN IPF ĐIỀU TRỊ VỚI NINTEDANIB

Đi phân 4 – 6 lần, hoặc cần truyền dịch tĩnh mạch < 24 giờ; không ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày

Điều trị với thuốc chống tiêu chảy như loperamide khi cần thiết

**Nếu tiêu chảy vẫn dai dẳng  $\geq 8$  ngày mặc dù đã điều trị tối ưu:**

- Giảm liều nintedanib đến 100 mg ngày 2 lần hoặc ngưng điều trị cho đến khi hồi phục.
- Có thể ngưng điều trị tối đa đến 4 tuần; sau đó điều trị lại với liều 100 mg ngày 2 lần.
- Tăng liều trở lại trong vòng 4 tuần giảm liều.

**Nếu tiêu chảy xảy ra trong vòng  $\geq 8$  ngày liên tiếp mặc dù đã giảm liều và có trị liệu dự phòng hoặc điều trị triệu chứng tối ưu:** Chấm dứt điều trị và tiếp tục theo dõi.

📖 Nghiên cứu INPULSIS ghi nhận chỉ 55.3% bệnh nhân tiêu chảy phải điều trị triệu chứng bằng loperamide. Trong đó, phần lớn bệnh nhân không cần giảm liều hoặc ngừng điều trị với nintedanib.<sup>5</sup>



## KIỂM SOÁT TÌNH TRẠNG TĂNG MEN GAN

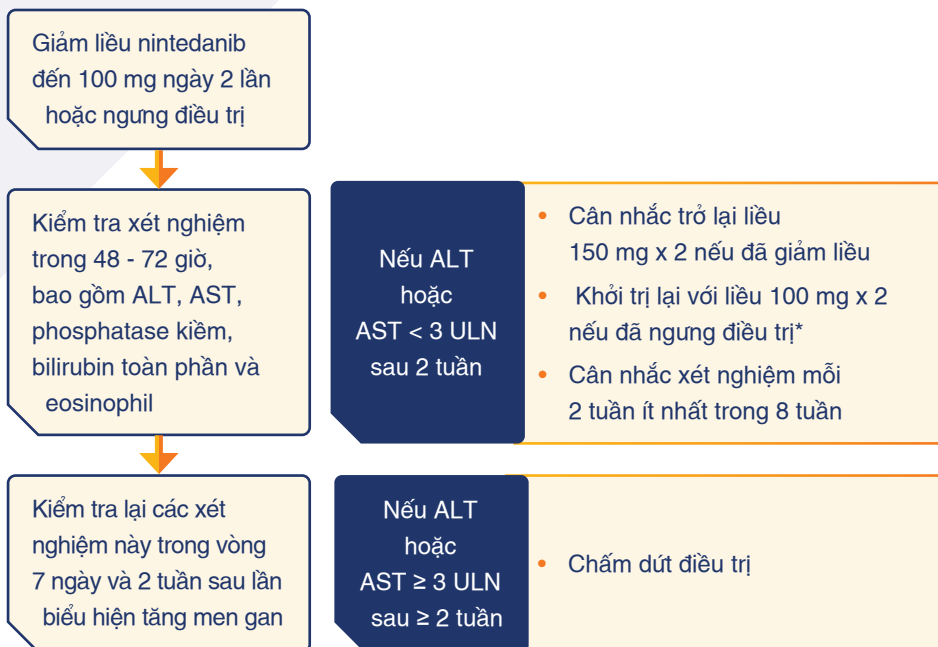
Trong nghiên cứu INPULSIS, tăng men gan (AST hoặc ALT) được định nghĩa là có giá trị  $\geq 3$  lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN).<sup>7</sup>

Các chuyên gia khuyến cáo nên đánh giá men gan và bilirubin máu trước khi bắt đầu điều trị với nintedanib và tái đánh giá mỗi 4 tuần trong 6 tháng đầu tiên và sau đó, mỗi 3 tháng hoặc khi cần thiết.<sup>5,7</sup>

### LƯU ĐỒ XỬ TRÍ TĂNG MEN GAN TRÊN BỆNH NHÂN IPF ĐIỀU TRỊ VỚI NINTEDANIB

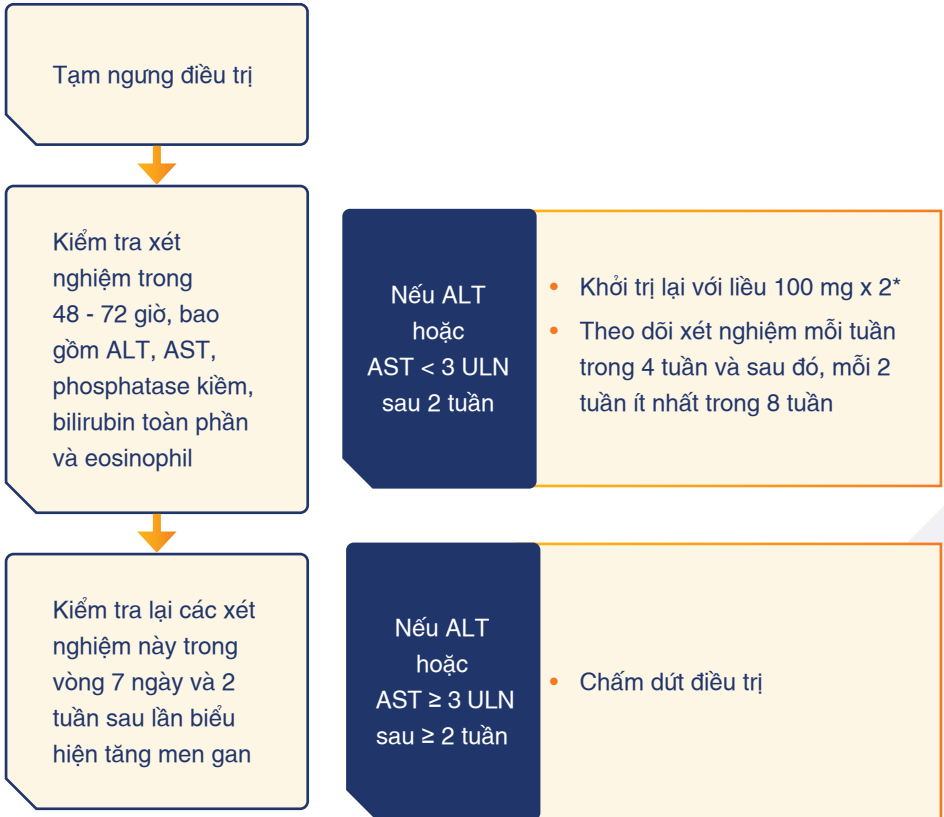
Chấm dứt điều trị trong trường hợp men gan tăng  $\geq 8$  ULN hoặc có biểu hiện tổn thương gan nặng. Bệnh nhân cần được tiếp tục theo dõi bao gồm các xét nghiệm (sinh hóa, huyết thanh, hormon kích thích tuyến giáp) và siêu âm bụng.

#### (1) Men gan tăng $\geq 3$ - $< 5$ ULN:



\* cân nhắc tăng liều tùy theo lâm sàng

## (2) Men gan tăng $\geq 5$ - $< 8$ ULN:



\* cần nhắc tăng liều tùy theo lâm sàng

Theo Corte T et al. *Respir Res* (2015); 16

Tài liệu tham khảo: 1. Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* (2018); 198 (5): e44–e68; 2. Martin Kolb and Harold R. Collard. *Eur Respir Rev* (2014); 23: 220–224; 3. Crestani B et al. *Lancet Respir Med* (2019); 7 (1):60–68; 4. Richeldi L et al. *N Engl J Med* (2014);370:2071–82; 5. Corte T et al. *Respir Res* (2015); 16: 116; 6. Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* (2015); 192(2):e3–19; 7. Bendstrup E et al. *Respiration* (2019);97(2):173–184.



PC-VN-100806

The opinions expressed in this publication are not necessarily those of the editor or publisher. Any liability or obligation for loss or damage howsoever arising is hereby disclaimed. © 2020 MIMS. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by any process in any language without the written permission of the publisher.



VN-BOE-062

6 Phùng Khắc Khoan, Lầu 2, Phường Đa Kao, Quận 1, TP. HCM  
ĐT: (84-28) 3829 7923 | Fax: (84-28) 3822 1765  
Email: enquiry.vn@mims.com

barcode

Lưu chiếu