

PIRFENIDONA

en Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
01/05/2012

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO	2
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	4
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	4
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	4
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	7
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones	9
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	10
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	13
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)	13
6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.....	14
6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.	14
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales	14
6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco	15
7. AREA ECONÓMICA	15
7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.....	15
7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.	17
7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados.....	17
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.	17
7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	17
7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	17
8.- AREA DE CONCLUSIONES.	17
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.	17
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital. .	19
8.3 Indicaciones y servicios aprobados.	19
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco. .	19
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).....	19
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	19
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía	20
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base	21
ANEXO APARTADO 5.2.b	22

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pirfenidona

Indicación clínica solicitada: Fibrosis Pulmonar Idiopática

Autores / Revisores: Inés María Montes Escalante, Francisco Sierra García, Bernardo Santos Ramos.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Pirfenidona

Nombre comercial: Esbriet®

Laboratorio: Intermune UK Limited

Grupo terapéutico. Denominación: Inmunosupresores, otros inmunosupresores (L04AX)

Código ATC: L04AX05

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Procedimiento centralizado. Está declarado medicamento huérfano por la EMA.

De momento no ha sido comercializado en España.

Está comercializado en algunos países europeos como Alemania, Austria, Noruega y Dinamarca.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Cápsulas de gelatina dura 267 mg	63	685364	-	-
Cápsulas de gelatina dura 267 mg	252	685365	-	-

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción de la pirfenidona no se conoce bien todavía. Sin embargo, los datos disponibles indican que la pirfenidona tiene propiedades tanto antifibróticas como antiinflamatorias in vitro y en modelos animales de fibrosis pulmonar.

La FPI es una enfermedad pulmonar fibrótica e inflamatoria crónica que se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), habiéndose demostrado que la pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

La pirfenidona atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de

crecimiento transformante beta (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Tratamiento de la FPI leve a moderada en pacientes adultos (28/02/2011).

EMA: Idem anterior.

FDA: No aprobado. En mayo de 2010 se rechazó la solicitud de comercialización hasta que no se confirmara su eficacia en un nuevo ensayo clínico.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis diaria recomendada para los pacientes con FPI es de tres cápsulas de 267 mg tres veces al día con alimentos, es decir, un total de 2.403 mg/día.

A esa dosis se llega de forma gradual durante un periodo de 14 días de la siguiente forma:

- Días 1 a 7: una cápsula, tres veces al día (801 mg/día)
- Días 8 a 14: dos cápsulas, tres veces al día (1.602 mg/día)
- A partir del día 15: tres cápsulas, tres veces al día (2.403 mg/día)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con un aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Los cápsulas deben tragarse enteras y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

4.4 Farmacocinética.

Absorción: La administración con alimentos reduce la C_{max} en un 50%, sin embargo, se recomienda la administración con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

Distribución: Se une principalmente a la albúmina sérica (porcentaje medio total de unión entre el 50% y el 58%). La distribución de la pirfenidona en los tejidos es modesta (volumen de distribución medio de 70 litros).

Biotransformación: Aproximadamente el 48% de la pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2. Otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1, contribuyen menos del 13%. En los estudios in vitro e in vivo realizados hasta la fecha no se ha detectado ninguna actividad del metabolito principal (5-carboxi-pirfenidona)

Eliminación: El aclaramiento de la pirfenidona parece ser modestamente saturable. Aproximadamente el 80% de la dosis de pirfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina en las 24 horas siguientes a su administración. La mayor parte de la pirfenidona se excreta en forma del metabolito 5-carboxi-pirfenidona (más del 95% del cual se recupera), excretándose intacta en la orina menos del 1%.

Pacientes con insuficiencia hepática

La pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2.

La pirfenidona está contraindicada en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

La pirfenidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	N-acetilcisteína	N-acetilcisteína + azatioprina + prednisona
Presentación	600 mg comp, sobres	

Posología	600 mg/ 8 horas	1800 mg;150 mg; 10-20 mg /24 h
Características diferenciales	Coste bajo No ha demostrado eficacia	No se recomienda su uso por recientes hallazgos de aumento de mortalidad y efectos adversos

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con los siguientes términos:
"pirfenidone" [Supplementary Concept] AND "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh]
Se obtuvieron 17 resultados, de los cuales se seleccionaron los ensayos clínicos:

- Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis (Taniguchi et al. Eur Respir J 2010;35:821-29): ensayo pivotal en fase III (SP3)
- Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials (Noble et al. Lancet 2011;377:176-69): publicación que engloba los resultados de dos ensayos pivotaes en fase III (PIPF-004 y PIPF-006).

En el EPAR publicado por la EMA se consideró también:

- SP2: Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Azuma et al. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1040-47) Se trata de un ensayo en fase II por lo que no se evaluará en este informe.

Además se ha localizado una publicación en la que se hace un análisis post-hoc de los resultados del ensayo de Taniguchi et al 2010:

- Azuma et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. Respiratory Research 2011;12:143-54

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Taniguchi et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010;35:821-29.

Breve descripción del ensayo:

- Nº de pacientes: 275 (grupo I: 110, Grupo II: 56, Grupo III: 109)
- Diseño: Multicéntrico, fase III, doble ciego, randomizado (2:1:2), controlado con placebo.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Grupo I: Pirfenidona 1800mg/día (inicio con 600mg/día y aumento paulatino durante 4 semanas hasta alcanzar los 1800mg/día). Grupo II: Pirfenidona 1200 mg/día (inicio con 600mg/día y aumento paulatino durante 4 semanas hasta alcanzar los 1200 mg/día). Grupo III: placebo.
- Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados de FPI según criterios ATS/ERS de edad entre 20-75 años. Diferencia $\geq 5\%$ en la saturación de oxígeno (SpO₂) en reposo y el menor valor SpO₂ durante DC6M; y con menor valor SpO₂ $\geq 85\%$ en prueba DC6M.
- Criterios de exclusión: disminución de la sintomatología en los últimos 6 meses, uso de inmunosupresores y/o corticoides orales a dosis $>10\text{mg/día}$ en los 3 meses previos al ensayo, hipertensión pulmonar, asma, tuberculosis, bronquiectasias, aspergilosis o infección respiratoria severa.
- Pérdidas: De los 275 pacientes randomizados se excluyeron 8 pacientes por no disponerse de datos una vez comenzado el estudio. Completaron el estudio grupo I (n=68, 63%), grupo II (n=40, 73%), grupo III (n=73, 70%)
- Tipo de análisis: ANCOVA (para determinar el cambio en CV y saturación de oxígeno), Análisis de Kaplan-Meier para las curvas de supervivencia, ANOVA para otros objetivos secundarios. Se emplea el método LOCF (reemplazar los datos perdidos por el valor obtenido en la última observación registrada).

Resultados*

Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona 1800 mg/día N = 108	Placebo N = 104	Diferencia	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal -Cambio (disminución) en la CV (en litros) a las 52 semanas	0,09	0,16	0,07	0,04	N.A.
Resultados secundarios de interés -Cambio en la menor saturación de oxígeno en la prueba DC6M	- 1,70	- 1,53	- 0,17	NS	N.A.

- Supervivencia libre de progresión** (definida como una disminución de la CV $\geq 10\%$)					
---	--	--	--	--	--

*Aunque las dosis de ambos brazos de tratamiento no corresponden con la aprobada en la ficha técnica, no se muestran los resultados del grupo III por tratarse de la de magnitud más alejada.

**sin datos, se incluye más abajo gráfica de Kaplan.-Meier

ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society)

DC6M (Distancia caminada en 6 minutos)

CV (Capacidad Vital)

LOCF (Last observation carried forward: última observación realizada)

Figura 1. Supervivencia libre de progresión. Taniguchi et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010;35:821-29.

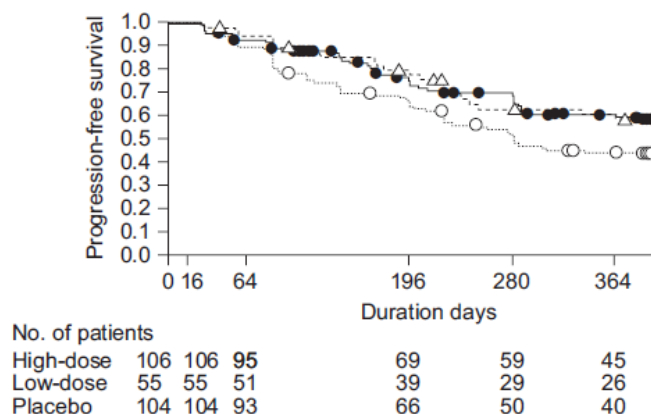


FIGURE 4. Kaplan-Meier plot of progression-free survival time among idiopathic pulmonary fibrosis patient groups. —: high dose; ---: low dose;: placebo. Symbols on the curve represent the censored points where patients discontinued the study treatment due to causes other than progression of the disease. Kaplan-Meier curves were compared with the log-rank test: $p=0.0280$ between the high-dose group and placebo group; $p=0.0655$ between the low-dose group and placebo group; $p=0.9106$ between the high-dose group and low-dose group.

Tabla 2. Noble et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011;377:176-69

Breve descripción del ensayo:

-Nº de pacientes: 435 (ensayo 004) + 344 (ensayo 006)

-Diseño: Fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Se midieron los resultados en las semanas 2, 4, 6 y 12 y luego cada 12 semanas. Duración del estudio 72 semanas.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Ensayo 004 hay tres grupos de tratamiento: pirfenidona 1197mg/día (N=87), pirfenidona 2403 mg/día (N=174) y placebo (N=174). Ensayo 006: pirfenidona 2403 mg/día (N=171) y placebo (N=173). En este informe no se tendrá en cuenta los resultados del brazo de pirfenidona 1197 mg/día.

-Criterios de inclusión: Pacientes entre 40-80 años con diagnóstico de FPI en los 48 meses anteriores y sin mejora de la enfermedad en el año previo al ensayo. CVF $\geq 50\%$, DLco $\geq 35\%$, DC6M de al menos 150 metros.

-Criterios de exclusión: enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, enfermedad del tejido conectivo, estar en lista de espera para trasplante pulmonar. Tratamiento concomitante para la FPI, excepto ciclos cortos de azatioprina, ciclofosfamida, corticoides o acetilcisteína para exarcebaciones agudas.

-Tipo de análisis:ITT

2.1 Resultados de los datos agregados de ambos estudios

Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona 2403 mg/día N = 345	Placebo N = 347	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal					
-Pacientes con cambio (disminución) en CVF $\geq 10\%$ en la semana 72	74 (21%)	106 (31%)	9,1 (4,3 a 13,9)	0,003	11 (6-39)
Resultados secundarios de interés					
- SLP			0,74 (0,57-0,96)	0,025	N.A.
- Cambio medio en DLco	- 8,8	- 9,6	0,7 (-1,1 a 2,5)	0,3	N.A.

- Empeoramiento de FPI (tiempo)			0,78 (0,54 a 1,14)	0,2	N.A.
- Mortalidad	27 (8%)	34 (10%)	HR 0,77 (0,47-1,28)	0,315	-
2.2 Resultados destacables del ensayo 004 respecto a los datos agregados					
Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona 2403 mg/día N = 174	Placebo N = 174	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal - Pacientes con cambio (disminución) en FVC $\geq$ 10% en la semana 72	35 (20%)	60 (35%)	14,4 (7,4 a 21,3)	0,001	7 (20 a 4)
Resultados secundarios de interés - SLP**			0,64 (0,44 a 0,95)	0,023	N.A.
2.3 Resultados destacables del ensayo 006 respecto a los datos agregados					
Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona 2403 mg/día N = 171	Placebo N = 173	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal - Pacientes con cambio (disminución) en FVC $\geq$ 10% en la semana 72	39 (23%)	46 (27%)	3,8 (-2,7 a 10,2)	0,44	N.A.
Resultados secundarios de interés - SLP			0,84 (0,58-1,22)	0,355	N.A.
- Cambio en el estadiaje de la FPI por HRCT***				0,894	N.A.

*Datos propios

**Progresión definida como tiempo hasta la disminución de la CVF $\geq$ 10%, disminución $\geq$ 15% del DLco o muerte.

***Esta variable sólo se estudió en el ensayo 006

Fig. 2 Media del cambio en la CV respecto a la basal. Noble et al. *Lancet* 2011; 377:176-69

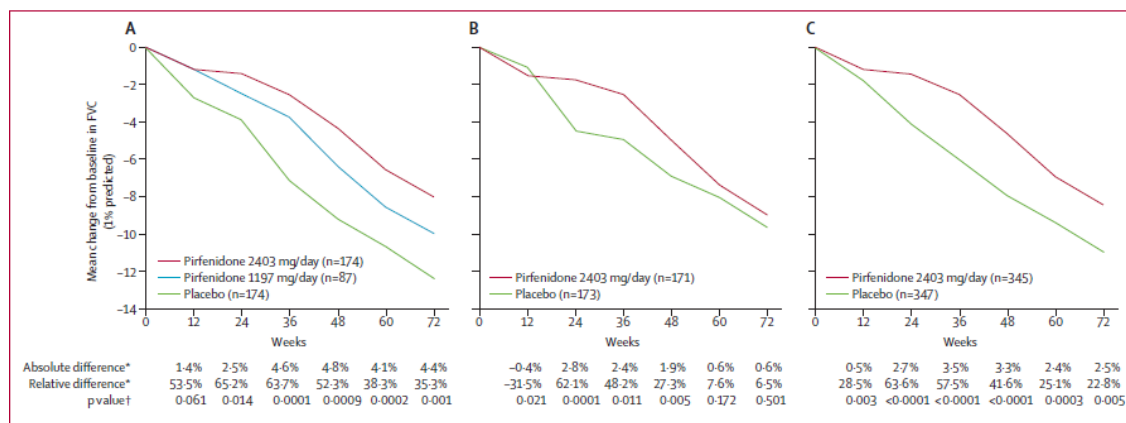
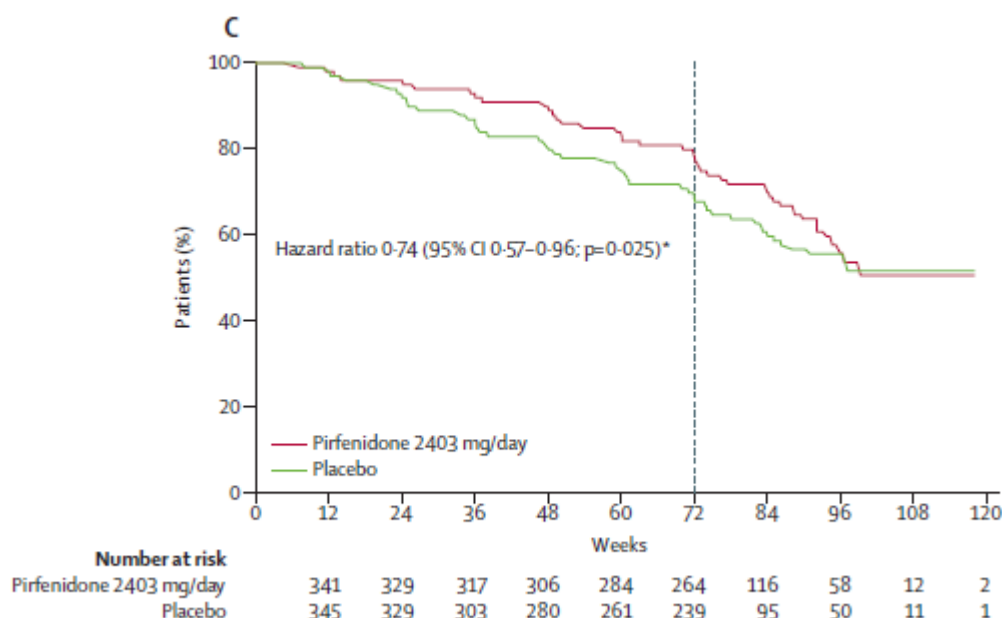


Figure 2: Mean change from baseline in percentage predicted FVC in study 004 (A), study 006 (B), and the pooled population (C)

FVCs=forced vital capacity. *Pirfenidone 2403 mg/day versus placebo. †Rank ANCOVA (pirfenidone 2403 mg/day vs placebo). 95% CIs were only calculated for absolute differences for the week 72 timepoint in study 004 (0.7 to 9.1) and study 006 (-3.5 to 4.7).

Fig.3. Curva de Kaplan-Meier de SPL para datos agregados. Noble et al. *Lancet* 2011; 377:176-69



Mortalidad

Se trata de la variable clínicamente más relevante. No hubo diferencias excepto en una ambigua clasificación de la mortalidad asociada a la fibrosis pulmonar que era asignada por el investigador y sólo en el subgrupo de pacientes “en tratamiento”, definida como aquella mortalidad que se producía entre la randomización y los 28 días después de la última dosis.

	Pirfenidone 2403 mg/day (n=345)	Placebo (n=347)	Hazard ratio* (95% CI)	p value†
Overall				
All-cause mortality	27 (8%)	34 (10%)	0.77 (0.47-1.28)	0.315
Idiopathic-pulmonary-fibrosis-related mortality‡	18 (5%)	28 (8%)	0.62 (0.35-1.13)	0.117
On-treatment§				
All-cause mortality	19 (6%)	29 (8%)	0.65 (0.36-1.16)	0.141
Idiopathic-pulmonary-fibrosis-related mortality‡	12 (3%)	25 (7%)	0.48 (0.24-0.95)	0.030

Data are number (%). *Based on the Cox-proportional hazard model. †Log-rank test (pirfenidone 2403 mg/day vs placebo). ‡Assessed by the investigator, who remained masked to treatment assignment. §Defined as the time from randomisation until 28 days after the last dose of study drug.

Table 3: All-cause and idiopathic-pulmonary-fibrosis-related mortality in the pooled population

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Taniguchi et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-29.

- El diseño del estudio se modificó durante el curso del mismo. Comenzó teniendo como objetivo primario el cambio en la saturación de oxígeno tras la prueba DCM6, para luego pasarlo a objetivo secundario y medir como primario la CV. Aunque es una decisión correcta,

pues la saturación de oxígeno es una prueba carente de validación y poco reproducible, debería haberse hecho antes de comenzar el estudio.

- Los criterios de inclusión definen que los pacientes incluidos presentan un FPI leve, por lo que, en principio no existen evidencias de la eficacia del medicamento en pacientes más graves.

- Las dosis empleadas en el ensayo para población japonesa no son las mismas que las aprobadas en ficha técnica. Aunque el EPAR de la EMA, considera que la dosis de 1800 mg/día empleada en la población japonesa es equivalente a la aprobada en ficha técnica², es un 11.9% inferior. La EMA lo justifica en base a las diferencias en el peso medio de la población japonesa respecto al conjunto de otros países occidentales donde se realizaron los estudios de Noble¹.

- Respecto a la SLP, la publicación no da más datos que los que aparecen en la figura 1. No se da el valor del HR ni de otros parámetros, simplemente se dice que existe una diferencia significativa entre el grupo de pirfenidona a altas dosis y placebo. Una posterior revisión Cochrane (ver más abajo) sí calculará los HR.

- En las características basales de los grupos una de ellas, de la cual no aparece comentario en el texto, es muy importante. Una desaturación por debajo del 88% en la prueba DCM6 es un factor de mal pronóstico que aumenta el riesgo de mortalidad⁵ (ver tabla 3). No aparece ningún valor de p en este dato y lo presentaron un 23% de los pacientes del grupo placebo y un 31% del grupo de pirfenidona a altas dosis.

- Aunque no es estadísticamente significativa la diferencia, en el grupo de pirfenidona 1800 mg/día había un 5% de fumadores, mientras que en el grupo placebo un 13%.

- La variación de la CV, según las guías de práctica clínica, indica progresión de la enfermedad y aumento del riesgo de mortalidad cuando disminuye en más un 10%⁵ (ver tabla 3). Como los resultados del estudio están dados en términos de disminución media de la CV en litros, no podemos dimensionar la importancia clínica del mismo.

- En la curva de SLP se aprecia que a partir de los 64 días de tratamiento las curvas del brazo placebo y del brazo pirfenidona 1800 mg/día comienzan a distanciarse.

Noble et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011; 377:176-69

- El diseño del estudio y las variables principal y secundarias son las correctas según las recomendaciones de las guías de expertos⁵.

- Es destacable el hecho de que la variable principal (disminución del CV $\geq 10\%$) resultara significativa en el ensayo 004 y en el análisis de grupos agregados pero no en el ensayo 006.

- Así mismo, la SLP también resultó significativa en ensayo 004 y en el análisis de datos agregados pero no en el ensayo 006.

Los autores explican el mal resultado del ensayo 006 por varios motivos:

- en el grupo placebo del ensayo 006 se observó una disminución de la CVF menor de la esperada. Este hecho se observa claramente en la figura 2, en la que el grado de disminución de la CVF para los grupos de tratamiento fue similar en los ensayos 004 y 006 pero no ocurre lo mismo en la curva placebo.

- la proporción de pacientes con diagnóstico reciente de FPI en el estudio 006 fue mayor que en el estudio 004

- el grupo placebo del estudio 006 tenía una mayor proporción de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, hecho que no queda del todo claro pues era uno de los criterios de exclusión del estudio.

Respecto a los datos de SLP, como se puede apreciar en la figura 2, a partir de la semana 12, el cambio en la CV es ya detectable en el ensayo 004 y para el análisis de datos agregados. El HR es de 0.74. Recientes publicaciones sobre la significación clínica de la SLP en la enfermedad metastásica en oncología estiman que el HR debe ser inferior a 0.5 y la mediana de SLP mayor de 4-6 meses¹¹.

La relevancia clínica de estos datos es discutible. En primer lugar no se ha comunicado en los trabajos la magnitud del periodo libre de progresión, es decir, cual es la mediana de meses en que un paciente con pirfenidona retrasa su caída de la CV un 10% respecto a los que tomen placebo. Una inspección visual de la curva de supervivencia permite apreciar que este valor no sería mayor de las 10-12 semanas, es decir de los 2-3 meses.

También destaca que la inmensa mayoría de los pacientes, (el 79% en el grupo de la pirfenidona y el 69% en el grupo placebo), mantienen una disminución de la capacidad vital inferior al 10% a lo largo de todo el periodo. Es decir, debido a que se incluyeron pacientes con enfermedad leve-moderada, la población susceptible de ser evaluada es una pequeña fracción de la población total.

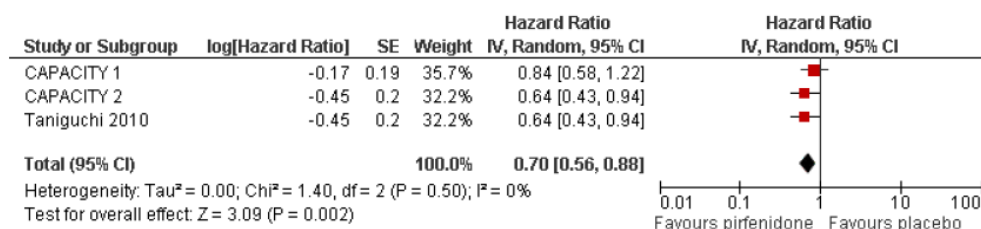
- Las variables secundarias (cambio en el DLco, cambio en la puntuación de disnea y modificación del estadiaje de FPI por HRCT) son variables relacionadas con un aumento en la mortalidad⁵ (ver tabla 3) y ninguna de ellas resultó significativa para ninguno de los tres análisis.
- No existe ningún efecto de pirfenidona sobre la mortalidad, la variable más relevante en una patología con un curso rápido y fatal.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, D'Amico R, Richeldi L. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD003134. DOI: 10.1002/14651858.CD003134.pub2.

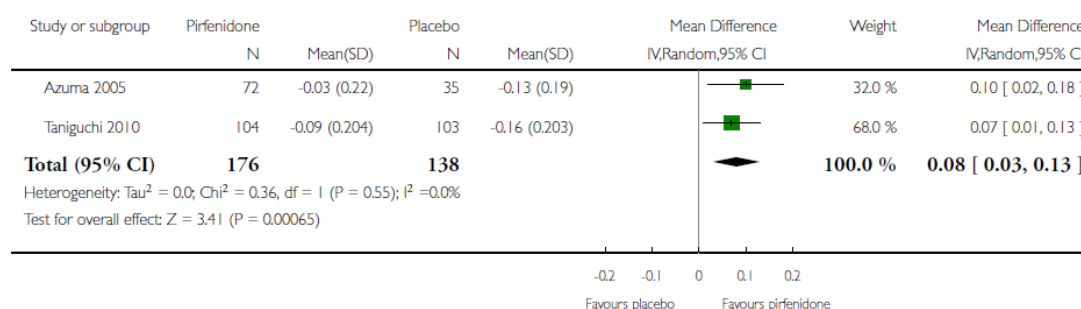
- Ensayos incluidos en la revisión: para el estudio de pirfenidona se tienen en cuenta en esta revisión los ensayos de Azuma 2005, CAPACITY 1 (correspondiente al ensayo 006 de Noble) CAPACITY 2 (correspondiente al ensayo 004 de Noble) y Taniguchi 2010.
- Variables estudiadas y resultados:
 - o **SLP**: se usan los datos de los ensayo CAPACITY 1 y 2 y Taniguchi (el ensayo de Azuma no recoge esta variable).

Fig 3. Supervivencia libre de progresión



- o **CV**: sólo se analizan los estudios de Azuma 2005 y Taniguchi 2010 que expresan los resultados de la variable en litros y no en porcentaje de disminución como ocurre en los ensayos CAPACITY.

Fig 4. Variación de la CV respecto a la basal



Conclusiones de la revisión Cochrane: los resultados sobre la CV se basan en dos trabajos que, como se comentó más arriba, presentan importantes problemas metodológicos y en la variación absoluta de su magnitud, por lo que, aunque los datos alcanzan significación estadística, se desconoce su significación clínica en relación al porcentaje de pacientes que se benefician y a la variación relativa del cambio respecto a la situación basal.

Respecto a la SLP (recordemos que definida la progresión como un empeoramiento superior al 10% de la capacidad vital), se muestra un efecto positivo de pirfenidona respecto a placebo. Sin embargo, se subraya en las conclusiones que los ensayos CAPACITY aún no habían sido publicados cuando se realizó la revisión y, por tanto, no se disponía de todos los datos. También se destaca la no autorización de pirfenidona para la FPI por parte de la FDA en espera de que se muestre un grado de evidencia mayor.

Se aconseja que, debido a la naturaleza progresiva de la FPI, los resultados relacionados con la supervivencia deben ser el centro de la investigación, y que son necesarios datos sobre mortalidad y supervivencia global, así como datos de calidad de vida.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- Guía de práctica clínica de las sociedades americana, europea, japonesa y de Latino América⁵.

Respecto al empleo de pirfenidona, no se recomienda su uso como práctica habitual en los pacientes con FPI, sólo en determinados casos (pero no se especifica qué criterios seguir). Especifican que aún así, el nivel de evidencia de la eficacia de pirfenidona es bajo. No se especifica ningún tratamiento estándar para la FPI.

Se exponen en la tabla las características tanto basales como durante el seguimiento del tratamiento que se asocian con un aumento de la mortalidad.

Tabla 3. Características asociadas con un aumento en el riesgo de mortalidad en FPI. 5
Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 183, 788–824 (2011).

Baseline factors*

Level of dyspnea[†]

D_{LCO} < 40% predicted

Desaturation ≤ 88% during 6MWT

Extent of honeycombing on HRCT[†]

Pulmonary hypertension

Longitudinal factors

Increase in level of dyspnea[†]

Decrease in Forced Vital Capacity by ≥ 10% absolute value

Decrease in D_{LCO} by ≥ 15% absolute value

Worsening of fibrosis on HRCT[†]

Definition of abbreviations: 6MWT = 6-minute-walk test; D_{LCO} = diffusion capacity for carbon monoxide; HRCT = high-resolution computed tomography.

* Baseline forced vital capacity is of unclear predictive value.

[†] Currently, there is no uniformity in approach to quantification.

- Solicitud de comercialización para la FDA elaborada por el laboratorio fabricante⁷.

De esta solicitud se destacan los siguientes datos no incluidos en la publicación de los ensayos de pirfenidona.

Fig. 4 Análisis por subgrupos de los resultados del ensayo 004. Variación en la CVF respecto a la basal en la semana 72.

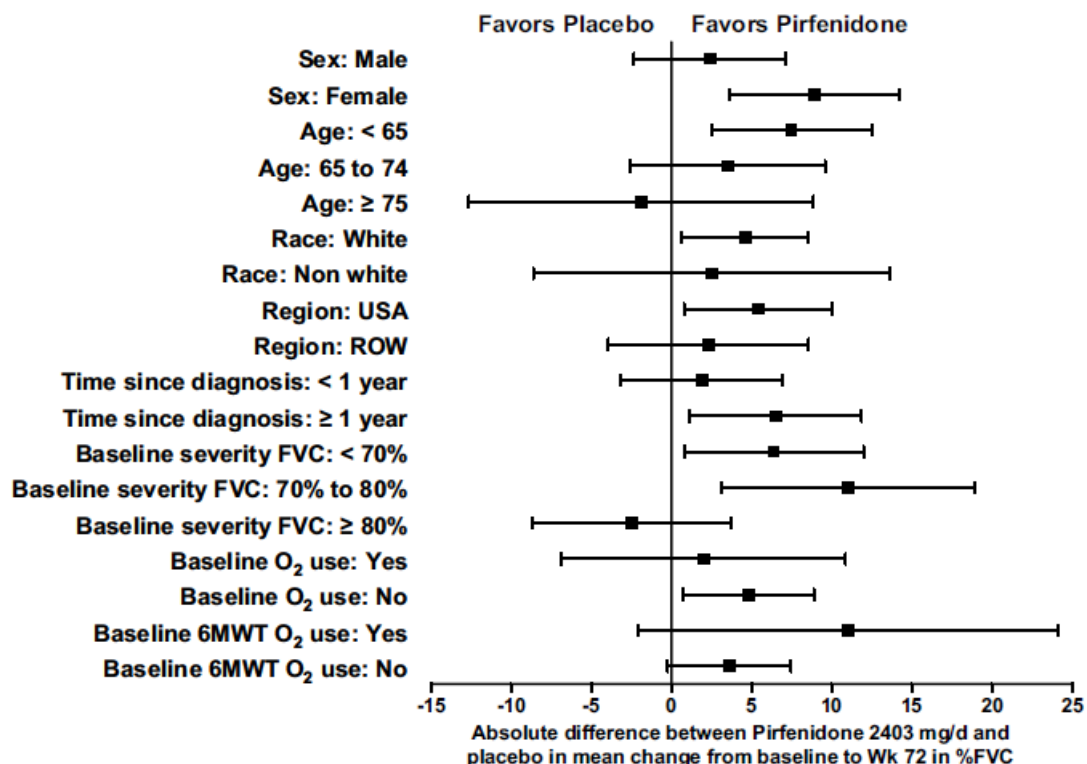


Fig. 5 Análisis por subgrupos de los resultados del ensayo 006. Variación en la CVF respecto a la basal en la semana 72.

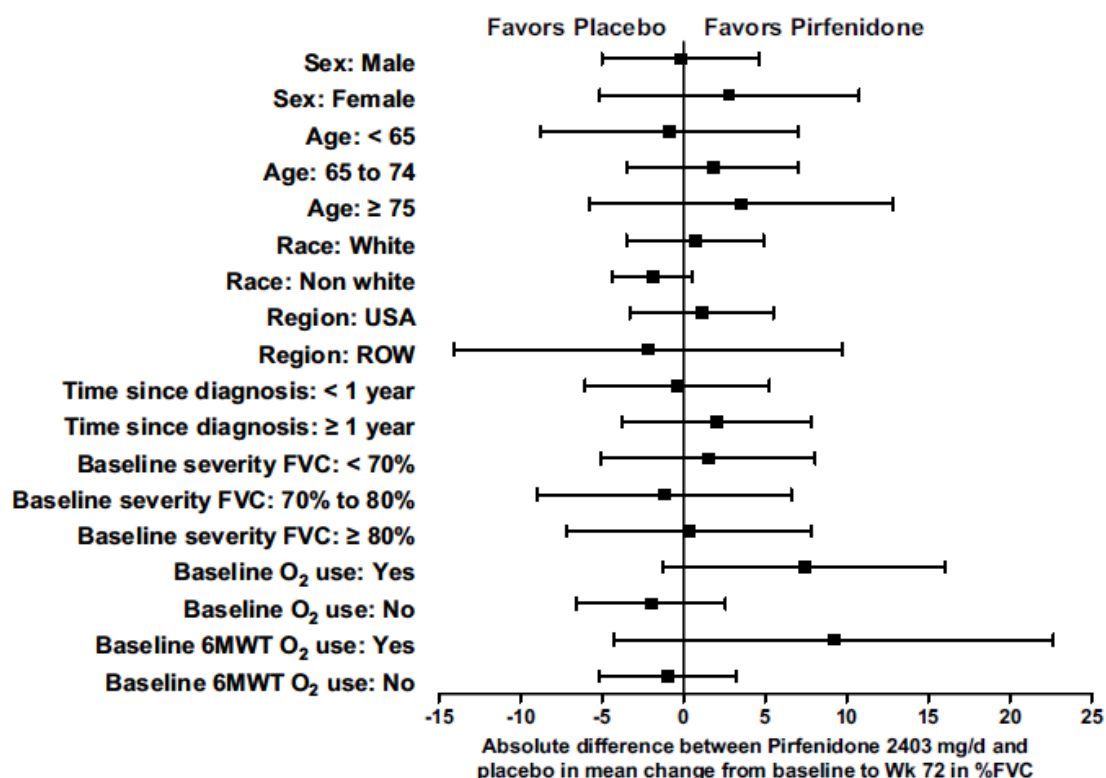
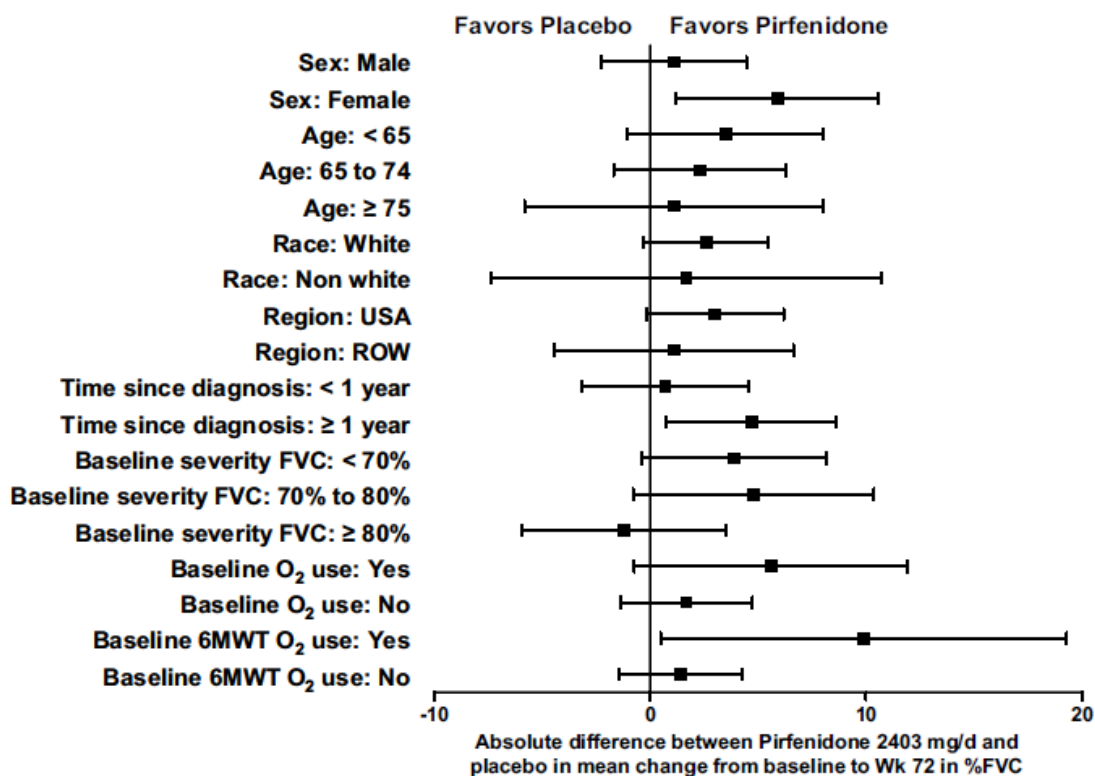


Fig. 6 Análisis por subgrupos de los datos agregados de los ensayos 004 y 006. Variación en la CVF respecto a la basal en la semana 72.



Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respiratory Research* 2011; 12:143-154

En esta publicación se realiza un análisis post-hoc del ensayo de Taniguchi et al. en el que se estratifican los pacientes según la CV%, PaO₂ y la saturación de O₂ (SpO₂) en la prueba de DC6M y se valora el cambio en la CV y en el %CV tras 52 semanas de tratamiento en los tres brazos del ensayo. Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 4. Disminución en la CV y el %CV en la semana 52 de subpoblaciones caracterizadas por valores basales de %CV y SpO₂.

Item	Category 1 SpO ₂	Category 2 Baseline %VC	High-dose Group		Low-dose Group		Placebo Group		P-value		
			LS mean (n)	SE	LS mean (n)	SE	LS mean (n)	SE	H vs P	L vs P	H+L vs P
Change in VC	6MWT SpO ₂ ≥90	%VC≥70	-0.072 (35)	0.033	-0.004 (16)	0.050	-0.090 (32)	0.035	0.7035	0.1595	0.2581
		%VC<70	-0.263 (9)	0.073	-0.185 (6)	0.090	-0.225 (9)	0.073	0.7181	0.7350	0.9919
	6MWT SpO ₂ <90	%VC≥70	-0.050 (36)	0.049	-0.016 (17)	0.071	-0.199 (36)	0.049	0.0359	0.0372	0.0131
		%VC<70	-0.148 (23)	0.051	-0.181 (15)	0.062	-0.168 (26)	0.048	0.7768	0.8735	0.9539
Change in %VC	6MWT SpO ₂ ≥90	%VC≥70	-2.083 (35)	1.070	-0.420 (16)	1.580	-2.801 (32)	1.114	0.6438	0.2209	0.2927
		%VC<70	-9.084 (9)	2.446	-7.340 (6)	2.963	-7.167 (9)	2.449	0.5902	0.9647	0.7427
	6MWT SpO ₂ <90	%VC≥70	-1.737 (36)	1.569	-0.590 (17)	2.264	-6.080 (36)	1.568	0.0555	0.0493	0.0213
		%VC<70	-4.143 (23)	1.637	-5.090 (15)	2.079	-5.669 (26)	1.567	0.5037	0.8280	0.6158

Se observan cambios estadísticamente significativos en la CV y el %CV en aquellos pacientes que tenían como datos basales SpO₂ <90 en la prueba DC6M y %CV ≥70.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

El perfil de seguridad descrito en el informe EPAR y en los ensayos clínicos es similar. Se muestra a continuación los efectos adversos descritos en el ensayo CAPACITY por frecuencia de aparición

Tabla. Efectos adversos de pirfenidona. Tomado de Noble et al. *Lancet* 2011; 377: 176-69.

	Pirfenidone 2403 mg/day (n=345)	Placebo (n=347)
Nausea	125 (36%)	60 (17%)
Rash	111 (32%)	40 (12%)
Dyspepsia	66 (19%)	26 (7%)
Dizziness	63 (18%)	35 (10%)
Vomiting	47 (14%)	15 (4%)
Photosensitivity reaction	42 (12%)	6 (2%)
Anorexia	37 (11%)	13 (4%)
Arthralgia	36 (10%)	24 (7%)
Insomnia	34 (10%)	23 (7%)
Abdominal distension	33 (10%)	20 (6%)
Decreased appetite	30 (9%)	10 (3%)
Stomach discomfort	29 (8%)	6 (2%)
Weight reduction	28 (8%)	12 (3%)
Abdominal pain	26 (8%)	12 (3%)
Asthenia	24 (7%)	13 (4%)
Pharyngolaryngeal pain	24 (7%)	16 (5%)
Pruritus	22 (6%)	14 (4%)
Hot flush	18 (5%)	4 (1%)

Data are number of patients (%). * Occurring in 5% or more of patients given pirfenidone 2403 mg/day in study 004 and study 006, and with an incidence 1-5 times greater than that in patients given placebo.

Respecto a variaciones en los datos de laboratorio, la ficha técnica refleja que de forma frecuente puede aparecer un aumento en los niveles de las enzimas hepatobiliares.

La reacción de fotosensibilidad tiene un marcado patrón estacional, siendo más frecuente en los meses con mayor radiación solar. Se recomienda evitar o reducir al mínimo la exposición solar para prevenir su aparición.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No procede

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No procede

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales¹

6.4.1. Precauciones:

- *Pacientes de edad avanzada:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 de edad o mayores.
- *Población pediátrica:* No debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI.
- *Función hepática:* Se han descrito elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con pirfenidona. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses.

Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST

- Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas ≤ 5 veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento y no volver a reanudarlo.
- Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas > 5 veces por encima del LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento y no volver a reanudarlo en ese paciente.

6.4.2 Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Uso concomitante de fluvoxamina.
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

6.4.3. Interacciones:

La pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2. Se debe evitar el uso simultáneo de pirfenidona con:

- zumo de pomelo
- fluvoxamina. Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con pirfenidona y durante todo el tiempo que dure éste
- Se recomienda especial precaución cuando se administren inhibidores de CYP1A2 conjuntamente con inhibidores potentes de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej., amiodarona, fluconazol), 2C19 (p. ej., cloranfenicol) y 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina).
- Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando otros inhibidores moderados o potentes de CYP1A2 (como ciprofloxacino, amiodarona o propafenona).

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No procede

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

En el momento de la redacción de este informe la especialidad aún no está comercializada en España, por lo que se desconoce el precio. Se hacen los cálculos con el precio de Alemania/Austria facilitado por el fabricante. La práctica habitual en España para la fijación de precios demuestra que los precios son similares a los fijados para otros países europeos con una ligera tendencia a la baja. Por ello, la utilización en este apartado de los precios en Alemania/Austria es una opción justificada.

La comparación con acetilcisteína tiene algunas limitaciones: la acetilcisteína no tiene indicación aprobada y no ha demostrado su eficacia.

Otra alternativa para el análisis económico hubiera sido comparar pirfenidona frente al no tratamiento. Sin embargo los autores del informe hemos decidido hacerlo frente a acetilcisteína por las siguientes razones:

- En octubre de 2009 se inició un ensayo clínico PANTHER-IPF (Prednisone, Azathioprine, and N-acetylcysteine: A Study that Evaluates Response in Idiopathic Pulmonary Fibrosis) para evaluar la eficacia de estos esquemas de tratamiento⁹. Los brazos son los siguientes: a) Azatioprina + prednisona + N-acetilcisteína, b) N-acetilcisteína sola y c) Placebo.

En octubre de 2011 se suspendió el brazo de triple terapia por encontrarse mayor mortalidad, mayor porcentaje de hospitalizaciones y de efectos adversos graves que en

el grupo placebo. Actualmente sigue en marcha con los brazos de N-acetilcisteína y placebo. Se espera que finalice a finales de 2013.

- Sin embargo, en la práctica clínica el tratamiento habitual es la **N-acetilcisteína en monoterapia**. De hecho, el ensayo anteriormente aludido continúa para los brazos de acetilcisteína y placebo. En el análisis interino la acetilcisteína presenta una tendencia hacia mayor eficacia que placebo, aun por demostrar.

COSTES

	PIRFENIDONA	ACETILCISTEINA
Precio unitario (PVL+IVA)	En Alemania/Austria - Pack starter (14 días): 692.31 € - Pack para 28 días (dosis estable): 2.769,23€ - Cada comprimido 11€	600 mg sobre: 0.088€(*)
Posología	Para dosis estable a partir del día 15: 3 cáp / 8h → 9 cáp/día	1200mg /12h
Coste día	Para dosis estable (+14 días) 99 €	0.35€
Coste tratamiento/año	36.135 €	128€
Coste incremental /año	+ 36.007 €	

(*) Coste para el hospital

Coste Eficacia Incremental (CEI)

Variables binarias

Referencia	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (Pirfenidona-placebo)	CEI (IC95%)
Noble et al.	Pacientes con cambio (disminución) en CVF $\geq$ 10% en la semana 72	Placebo	11 (6-39)	54.202€ (*)	596.222 € (325.212€ a 2.113.878)

(*) 54.202 € corresponde al coste de tratamiento de 72 semanas, periodo en el que se mide la variable

Es decir, es necesario invertir 596.222€ en tratar 11 pacientes para que uno sólo de ellos consiga llegar a la semana 72 con una reducción de la CV menor al 10%. En el mejor de los casos este objetivo se podría conseguir con un gasto de 325.212€ y en el peor de los casos podría ascender hasta 2.113.878€.

Impacto presupuestario en Andalucía

La incidencia de fibrosis pulmonar idiopática no está muy bien establecida. Según las fuentes oscila entre el 7 y el 16 por 100.000 habitantes⁵. De esta manera, para una población de Andalucía de 8.400.000 habitantes, existiría una población incidente de entre 588 y 1.344 pacientes.

De ellos, sólo un 60% tendría formas leves o moderadas, lo que arroja una horquilla de entre 350 y 800 pacientes a tratar.

	Pacientes	Coste /año
Escenario más favorable	350	12.647.000€
Escenario más desfavorable	800	28.908.000€

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No procede

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No procede

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No procede

7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede

7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

La FPI es una forma de enfermedad pulmonar progresiva con un mal pronóstico y sin un tratamiento claro establecido. Hasta ahora se había empleado para como tratamiento N-acetilcisteína (NAC) sola o combinada con inmunosupresores, pero los resultados del ensayo clínico PANTHER-IPF han hecho que el tratamiento actual sea la NAC en monoterapia o el no tratamiento.

El desarrollo clínico de pirfenidona, como se ha descrito más arriba, se basa en ensayos con problemas metodológicos (de dosis, de definición de la población, de variables estudiadas, de expresión de los resultados en los artículos científicos, etc.) y con un importante problema de consistencia, pues de los dos ensayos pivotaes uno fue favorable y el otro no lo fue.

Pirfenidona no disminuye la mortalidad de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática incluso con periodos de tratamiento superiores a los 2 años. Para una patología de rápido y fatal desenlace, éste debería ser el objetivo primario. Dado que en la literatura se asemeja el pronóstico de esta patología a las peores enfermedades tumorales, es necesario decir, que el tratamiento no modifica la supervivencia.

Sí se ha demostrado que pirfenidona enlentece de forma estadísticamente significativa la progresión de la enfermedad referida a la disminución de la capacidad vital. El porcentaje de pacientes en los que la capacidad vital disminuye por debajo del 10% al cabo de 18 meses (72 semanas) es menor para pirfenidona comparada con placebo, lo que es considerado clínicamente relevante por las sociedades científicas implicadas. Este efecto, que es pequeño en magnitud, se inicia en la semana 12 y se mantiene, por lo que el HR encontrado en un meta-análisis alcanza el valor de 0.7, aunque con un muy amplio intervalo de confianza, que en su límite superior casi alcanza la no significación.

La relevancia clínica de estos datos es discutible. En primer lugar, la inmensa mayoría de los pacientes (79% y 69% de los pacientes del grupo de la pirfenidona y del grupo placebo respectivamente), mantienen una disminución de la capacidad vital inferior al 10% a lo largo de todo el periodo. Es decir, debido a que se incluyeron pacientes con enfermedad leve-moderada, la población susceptible de ser evaluada es una pequeña fracción de la población total.

En segundo lugar, no se ha comunicado en los trabajos la magnitud del periodo libre de progresión, es decir, cual es la mediana de meses en que un paciente con pirfenidona retrasa su caída de la CV un 10% respecto a los que tomen placebo. Una inspección visual de la curva de supervivencia permite apreciar que este valor no sería mayor de las 10-12 semanas, es decir de los 2-3 meses. Recientes publicaciones sobre la significación clínica de la SLP en enfermedad metastásica en oncología estiman que el HR debe ser inferior a 0.5 y la mediana de SLP mayor de 4-6 meses¹¹.

No existe ninguna valoración sobre la calidad de vida, lo cual es muy llamativo en un fármaco que no ha demostrado disminuir la mortalidad, porque no contaba con la potencia suficiente, y que pese a demostrar un beneficio significativo en el retraso de la disminución de la CVF, lo que entendemos mejora el estado del paciente, no podemos saber si compensa los efectos adversos muy frecuentes que produce. (NNH de 5 de náuseas, de 5 de rash, de 8 de dispepsia, de 12 de mareos, de 10 de vómitos, de 10 de fotosensibilidad, de 16 de disconfort de estómago y de dolor abdominal...)

Del análisis de subgrupos es difícil deducir qué grupo de pacientes se ve más beneficiado por el tratamiento. En los datos agregados de los ensayos 004 y 006 se observa que a mayor grado de deterioro de la CVF basal, menor es el efecto de pirfenidona, situándose el límite en una CVF $\geq 80\%$. Es decir, según este razonamiento habría que tratar a los pacientes menos evolucionados. Sin embargo, como se ve en las curvas de SLP, en este tipo de pacientes el evento es de relativamente baja frecuencia, sólo una pequeña proporción de pacientes tienen una historia natural que les haga perder más de un 10% de CV a los 18 meses (un 31% del brazo del grupo placebo), por lo que sería necesario tratar a muchos pacientes para que sólo una pequeña fracción de ellos se beneficiaran.

En el análisis de subgrupos de datos combinados de los ensayos 004 y 006 se observan mejores resultados estadísticamente significativos en la variación de la CV en pacientes mujeres, con un tiempo de diagnóstico ≥ 1 año y que usaron oxígeno en la prueba basal de la DC6M. Sin embargo esto es difícil de trasladar a la práctica clínica.

El perfil de seguridad es aceptable y, por tanto, no determinante para su empleo en la FPI

El coste es el principal problema de este medicamento. Los estándares más o menos aceptados de coste efectividad están en torno a los 30.000 – 60.000 € por año de vida ajustado por calidad ganado.

Con este medicamento no hay ganancias en supervivencia. Los resultados se basan en variables subrogadas y el coste es muy alto. La cifra de casi 600.000€ de gasto, (aunque pendiente del precio final en España), para que un paciente llegue a la semana 72 sin haber deteriorado un 10% su CV, está muy por encima de los estándares antes aludidos para la supervivencia.

No existen datos que permitan evaluar cual es la mediana de meses que se retrasa este deterioro, pero podrían ser muy pocos. Incluso en medicamentos oncológicos la cifra de 600.000€ para obtener una SLP de pocos meses sin afectar a la supervivencia es considerada habitualmente como inasumible¹¹.

El fármaco ha sido rechazado por la FDA.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

☐ **A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque no es posible la evaluación por información insuficiente de la

solicitud.

- ☐ **A-2. NO SE INCLUYE EN LA GFT** por esta indicado en una patología que no requiere ser atendida desde la hospitalización o las unidades de día.
- ☒ **B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.
- ☐ **B-2.-NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital
- ☐ **C-1.-** El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios*. Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**
- ☐ **C-2.-** El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además *no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones
- ☐ **D-1.- SE INCLUYE EN LA GFT** con recomendaciones específicas
- ☐ **D-2.- SE INCLUYE EN LA GFT** con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.
- ☐ **E.- SE INCLUYE EN LA GFT** sin recomendaciones específicas.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Ficha técnica Esbriet® Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf [consultado 19-03-2012]

² Assessment report – Esbriet® (European Medicines Agency) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002154/WC500103073.pdf [consultado: 16-03-2012]

³ Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010;35:821-29

⁴ Noble P, Albera C, Bradford W. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011;377:176-69

⁵ Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 183, 788–824 (2011).

⁶ Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, D'Amico R, Richeldi L. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD003134. DOI: 10.1002/14651858.CD003134.pub2.

⁷ Sponsor's Briefing Document for the FDA Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee Meeting. PIRFENIDONE Capsules NDA 22-535. Disponible en: [acceso: 19/03/2012]

⁸ Azuma et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respiratory Research* 2011;12:143-54

⁹ Nota de prensa. NHLBI communications office. Commonly used three-drug regimen for idiopathic pulmonary fibrosis found harmful. Octubre 2011. Disponible en: <http://www.nih.gov/news/health/oct2011/nhlbi-21.htm> [acceso 16/03/2012]

¹⁰ King Jr T, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011;378:1949–61.

¹¹¹ Ocana A, Tannock IF. When are “positive” clinical trials in oncology truly positive?. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 16-20.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 07/02/2013

Decisión adoptada por el Comité: **B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

- No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.
- No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.
- No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Inés Montes, Francisco Sierra y Bernardo Santos

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

ANEXO APARTADO 5.2.b

Taniguchi et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010; 35:821-29.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Aunque existen tratamientos que se empleen en la práctica habitual no se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	Se desconoce la implicación práctica de los resultados.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	NO	Para medir la función pulmonar hubiese sido más válido emplear variables categóricas (nº pacientes con cambio en la FVC≥10%)
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Se modificó la variable principal una vez comenzado el ensayo, lo que puede afectar a su validez.

Noble et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011; 377: 176-69

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Aunque existen tratamientos que se empleen en la práctica habitual no se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos

¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI/NO	La variable principal es adecuada, pero no la variable de supervivencia. Se debería medir supervivencia global o mortalidad.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
SANTIAGO SÁNCHEZ MORALES DIRECTOR MÉDICO INTERMUNE SPAIN	Comentario 1 sobre el Apartado 4.2 "Indicaciones clínicas..", página 3. (...) <i>Tratamiento de la FPI leve a moderada.</i> Tratamiento de la FPI leve a moderada en pacientes adultos. (...) <i>En mayo de 2010 se rechazó la solicitud de comercialización por la FDA.</i> Para el registro en EMEA, las autoridades admitieron para la evaluación los cuatro estudios doble ciego controlados realizados hasta la fecha con Pirfenidona, incluyendo más de 1100 pacientes: Estudios 004 y 006 (Capacity), SP2 y SP3, los dos primeros como pivotaes y los dos últimos como estudios de soporte. La FDA solo admitió dos de los estudios (004 y 006) como pivotaes, pues los estudios SP2 y SP3 (realizados por Shionogi, quién obtuvo la licencia del fármaco para Japón, Corea y Taiwan de su propietario original, Marnac, independientemente de InterMune) no estaban disponibles en el formato de soporte electrónico requerido por la FDA para la evaluación. Tanto el estudio 004, como la agrupación de los datos de los estudios 004 y 006 (programa Capacity) cumplen el objetivo primario (% de variación de la CVF). Dado que el estudio 006 de forma individual no cumple con el objetivo primario en la semana 72 (aunque si lo hace en las evaluaciones hasta la semana 48), y a pesar de una recomendación favorable del PADAC (Pulmonary – Allergi Advisory Committe, quién recomendó la aprobación de Pirfenidona con una votación positiva de 9 a 3), la FDA tomo la decisión mas restrictiva en su evaluación (son necesarios dos estudios doble ciego controlados que cumplan el objetivo primario) y requirió a InterMune la presentación de datos adicionales; para la obtención de esos datos se ha puesto en marcha el estudio ASCEND, que incluirá 500 pacientes con FPI, que se presentara a la FDA para obtención de la aprobación. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1040–1047. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Eur Respir J 2010;35:821–829. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Lancet 2011;377:1760-1769..	Se corrige Se modifica parcialmente
SANTIAGO SÁNCHEZ MORALES DIRECTOR MÉDICO INTERMUNE SPAIN	Comentario 2 sobre el Apartado 5.2.b "Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados ", páginas 8 y 9. (...) <i>La relevancia clínica de estos datos es discutible. En primer lugar no se ha comunicado en los trabajos la magnitud del periodo libre de progresión, es decir, cual es la mediana de meses en que un paciente con pirfenidona retrasa su caída de la CV un 10% respecto a los que tomen placebo. Una</i>	No se discute que exista un beneficio, se duda de que dicho beneficio tenga una relevancia clínica, ya que

	<i>inspección visual de la curva de supervivencia permite apreciar que este valor no sería mayor de las 10-12 semanas, es decir de los 2-3 meses...</i> En CAPACITY se define el intervalo libre de progresión como el tiempo hasta la aparición del primer evento progresivo con una disminución de un 10 % de FVC o un 15 % de DLCo o muerte por cualquier causa. El riesgo de presentar uno de estos eventos se reduce en un 26 % (HR 0,74, p=0.025). La disminución de un descenso de un 10 % en FVC o de un 15% en la DLCo son predictores excelentes de un incremento de mortalidad en los próximos 12 meses. La inspección visual de la curva entre la semana 0 y 72 sugiere un beneficio del tratamiento con Pirfenidona en el rango de 6-9 meses. Es importante considerar que los datos correspondientes a los puntos posteriores a la semana 72 no deben tenerse en cuenta para la inspección visual o para el cálculo de beneficios en términos de tiempo, ya que la mayoría de los pacientes terminaron su tratamiento en la semana 72 y solo un número menor fueron monitorizados durante períodos mas prolongados en la fase de doble ciego del CAPACITY. Por tanto, la convergencia de las curvas no está relacionada con la proporción del efecto que se observa en la población del CAPACITY en estos puntos de evaluación. <i>(...) También destaca que la inmensa mayoría de los pacientes, (más del 60% en inspección visual de la curva), mantienen una disminución de la capacidad vital inferior al 10% a lo largo de todo el periodo. Es decir, debido a que se incluyeron pacientes con enfermedad leve-moderada, la población susceptible de ser evaluada en una pequeña fracción de la población total</i> Es correcta la observación de que el 30 % de los pacientes del CAPACITY tienen una disminución superior al 10 % de la CVF. Por consiguiente, es muy importante considerar que a pesar de la progresión relativamente estable del grupo placebo, se produjo un efecto altamente significativo del grupo pirfenidona (p<0.001). Podría esperarse que en una población más progresiva este efecto fuera superior. También se debe tener en cuenta que los pacientes que presentan un deterioro superior al 10 % de la CVF presentan un incremento en el riesgo de muerte de 5 a 8 veces superior en los próximos 12 meses. Como el objetivo del estudio se mide a las 72 semanas, alguna de estas muertes, obviamente, no se producirán antes del final del estudio y, por consiguiente, no son observables. Con respecto a la indicación de FPI leve a moderada es importante darse cuenta que el tratamiento con pirfenidona no debería comenzarse en estadios avanzados cuando el pulmón está mayoritariamente transformado a un tejido fibroso cicatricial. (...) <i>No existe ningún efecto de pirfenidona sobre la mortalidad, la variable más relevante en una patología con un curso rápido y fatal:</i>	retrasar entre 2-3 meses la disminución de un 10% de la CVF es menor que el retraso en un año en la misma que es el corte que se marca como predictor de aumento de mortalidad En sintonía con la anterior, el que sea significativo no entendemos que sea clínicamente significativo
--	---	---

-El diseño del programa de pirfenidona no contaba con la potencia suficiente para investigar la mortalidad como variable principal de eficacia.

-En la población por ITT (intención de tratar) de los estudios CAPACITY, el riesgo de mortalidad por cualquier causa en los pacientes tratados con pirfenidona comparado con los pacientes tratados con placebo se redujo en un 23% (HR 0,77, $p=0,315$) y en la población por ITT para todos los estudios aleatorizados lo hizo en un 29% (HR 0,71, $p=0,106$).

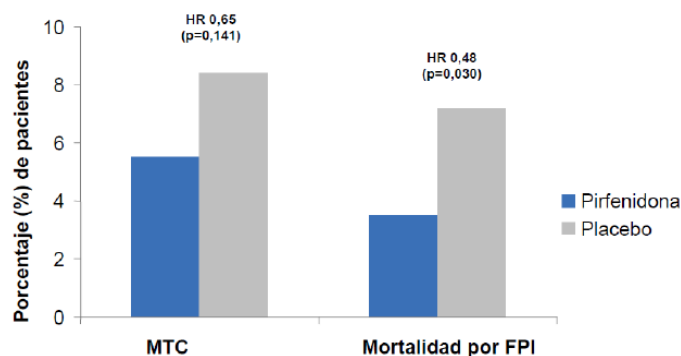
La mortalidad relacionada con la FPI fue una variable previamente especificada y predefinida, investigada con fase de enmascaramiento, en el programa CAPACITY. La mortalidad asociada a FPI se redujo significativamente en el grupo con pirfenidona en un 50% (HR: 0,48, $p=0,030$) comparado con el grupo placebo, durante la fase de tratamiento de los estudios.

-La mortalidad fue una variable predefinida y exploratoria de la eficacia en los estudios CAPACITY, a criterio ciego para los investigadores, quienes decidían si la muerte podía atribuirse a la FPI o a otras causas.

Además, la muerte se consideró a su vez como una variable relevante de seguridad, para garantizar que pirfenidona se podía emplear de manera segura en pacientes con FPI.

En los estudios CAPACITY se obtuvieron los siguientes resultados en cuanto a la mortalidad:

Figura 1: Mortalidad durante el tratamiento. Mortalidad por cualquier causa (MTC) y mortalidad relacionada con la FPI



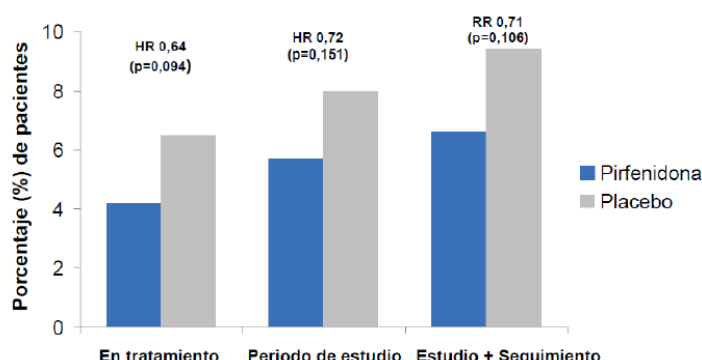
Existe un efecto significativo sobre la mortalidad por FPI en el grupo tratado con pirfenidona comparado con el grupo tratado con placebo: los pacientes tratados con pirfenidona a lo largo del estudio muestran una reducción del 50% de la mortalidad por FPI. Pirfenidona no mostró tener ningún efecto (ni positivo ni negativo) sobre la mortalidad por otras causas en los pacientes con FPI. Hubo un efecto clínicamente importante, pero no estadísticamente significativo, sobre la mortalidad por cualquier causa en el grupo pirfenidona observado en los estudios CAPACITY.

Los siguientes resultados de mortalidad (mortalidad por cualquier causa) se obtuvieron de un análisis de datos

Los datos del informe son lo datos globales, y debido al tamaño de la muestra, dicho análisis de subgrupos y subapartados está sujeto a un alto riesgo de sesgo

agrupados de los 4 ensayos clínicos aleatorizados realizados con pirfenidona:

Figura 2: Mortalidad por cualquier causa; datos agrupados de los 4 estudios, durante los periodos de tratamiento, observación y seguimiento posterior al estudio.



Existe un efecto constante y clínicamente relevante de pirfenidona sobre la mortalidad por cualquier causa y observado en el metanálisis de los 4 estudios aleatorizados controlados por placebo de pirfenidona frente a placebo, llevados a cabo en pacientes con FPI: se observa una reducción del riesgo de mortalidad del 36% (HR 0,64). El efecto beneficioso del tratamiento se mantuvo tras finalizar el periodo de tratamiento del estudio según reflejó el seguimiento de los pacientes en aquellos casos en los que éste tuvo lugar.

Además, cabe destacar que pirfenidona demostró un efecto clínica y estadísticamente significativo en la reducción del número de pacientes que mostraron bien un descenso >10% de la CVF o bien una disminución >50 metros en el 6MWT, comparado con placebo. Este descenso drástico en la CVF se ha validado y publicado como un fiable factor de predicción de un mayor riesgo de mortalidad en el periodo subsiguiente de 12 meses. Los pacientes con un descenso de la CVF >10% mostraron un incremento del riesgo de mortalidad de hasta 5 veces mayor en comparación con los pacientes de FPI que no mostraron dicho descenso. De manera similar, los pacientes que mostraron un descenso >50 m en el 6MWT mostraron un aumento del riesgo de mortalidad más de 4 veces mayor en los siguientes 12 meses

Pero ese retraso en el descenso de la CVF es únicamente de 2-3 meses, con lo que usando ese predictor, esa sería la ganancia que podría esperarse con el fármaco, de cuestionable relevancia clínica, más cuando en ningún ensayo se han producido, o al menos se han cuantificado, mejoras en la calidad de vida de los pacientes

	Figura 3: Reducción mayor o igual al 10% de la CVF en la Sem. 72, datos agrupados de los estudios PIPF-004 y PIPF-006 <table border="1"> <caption>Data for Figura 3</caption> <thead> <tr> <th>Estudio</th> <th>Pirfenidona (%)</th> <th>Placebo (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PIPF-004</td> <td>22%</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>PIPF-006</td> <td>25%</td> <td>18%</td> </tr> </tbody> </table> Figura 4: Análisis post-hoc: disminución de la distancia 6MWT ≥50 m en la Sem. 72 <table border="1"> <caption>Data for Figura 4</caption> <thead> <tr> <th>Estudio</th> <th>Pirfenidona (%)</th> <th>Placebo (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PIPF-004</td> <td>37%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>PIPF-006</td> <td>33%</td> <td>47%</td> </tr> </tbody> </table>	Estudio	Pirfenidona (%)	Placebo (%)	PIPF-004	22%	31%	PIPF-006	25%	18%	Estudio	Pirfenidona (%)	Placebo (%)	PIPF-004	37%	47%	PIPF-006	33%	47%	
Estudio	Pirfenidona (%)	Placebo (%)																		
PIPF-004	22%	31%																		
PIPF-006	25%	18%																		
Estudio	Pirfenidona (%)	Placebo (%)																		
PIPF-004	37%	47%																		
PIPF-006	33%	47%																		
SANTIAGO SÁNCHEZ MORALES DIRECTOR MÉDICO INTERMUNE SPAIN	Comentario 3 sobre el Apartado 5.3 “Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones”, página 9. <i>Conclusiones de la revisión Cochrane: los resultados.... se muestra un efecto positivo de pirfenidona respecto a placebo. De hecho, Pirfenidona reduce el riesgo de progresión con respecto a placebo en un 30% (HR0,70, 95% IC 0,56 a 0,88). Los resultados de este metaanálisis, tanto en supervivencia libre de progresión (SLP) como en función pulmonar (CV) indican un efecto relevante de Pirfenidona en pacientes con FPI</i> Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters E, D'Amico R, Richeldi L. Agentes no esteroideos para la fibrosis pulmonar idiopática. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 9. Art. No.: CD003134. DOI: 10.1002/14651858.CD003134																			
SANTIAGO SÁNCHEZ MORALES DIRECTOR MÉDICO INTERMUNE SPAIN	Comentario 4 sobre el Apartado 5.4 “Evaluación de fuentes secundarias”, página 10. <i>No se especifica ningún tratamiento estándar para la FPI. Esta guía de practica clínica se elabora en base a la revisión de trabajos publicados (la publicación del programa CAPACITY, así como la del estudio PANTHER es posterior a la de esta guía). En ella, por falta de evidencias preponderantes publicadas sobre la eficacia de ningún fármaco en el tratamiento de FPI, no se recomienda ningún tratamiento farmacológico de forma positiva, sino que las recomendaciones se hacen “en contra del uso de los distintos tratamientos”, en función de las evidencias negativas</i>	Entendemos y comprendemos que es frustrante no tener ningún fármaco eficaz para el tratamiento de esta enfermedad mortal, y que es triste que lo que más haya mejorado a los pacientes sea precisamente el dejar de recibir																		

	existentes, y con distinta magnitud en la recomendación, clasificando a los fármacos de la siguiente manera: 1.- STRONG NO (no recomendados): Bosentan, Esteroides en monoterapia, Esteroides e Inmunomoduladores, Colchicina, Ciclosporina, Etanercept, Interferón gamma 2.- WEEK NO (Recomendados en algunos casos pero con bajo nivel de evidencia): NAC, Triple terapia (esteroides,+azatioprina+NAC), Warfarina y Pirfenidona. De este último grupo (WEEK NO): A) tanto para warfarina como para la triple terapia se han publicado resultados negativos posteriores a la fecha de publicación de las guías; de hecho la rama de triple terapia del estudio PANTER demuestra mayor mortalidad que el placebo y se aconseja reevaluar la actitud terapéutica en los pacientes que lo estaban recibiendo. Estos datos seguramente harán que en próximas revisiones de la guía se actualice la clasificación de ambos fármacos, probablemente a un STRONG NO. B) Sobre NAC no se han publicado resultados, y sigue en marcha una rama del estudio PANTER que evaluará NAC frente a placebo. Por tanto, seguimos sin disponer de evidencias clínicas de peso a favor o en contra de NAC. C) Para Pirfenidona se han publicado los resultados del programa CAPACITY, que proporcionan evidencia clínica significativa que, a juicio de la Agencia Europea ha sido considerada suficiente para la aprobación del producto, y la obtención de la indicación de tratamiento de FPI, siendo el único tratamiento farmacológico aprobado para esta indicación. Los datos publicados hasta el momento seguramente harán que en próximas revisiones de las guías, se actualice la clasificación de Pirfenidona dándole una recomendación positiva en el tratamiento de FPI	uno de los tratamientos considerados estándar (caso de la triple terapia) debido no sólo a su ineficacia sino a su mala tolerabilidad, lo cual redundaría en nuestras dudas de aprobar un fármaco cuya eficacia aún no está suficientemente demostrada (tal y como indica la FDA) y si no es en aumento de supervivencia, que al menos lo fuera mejorando la calidad de vida, porque no estamos seguros de que el pequeño retraso en el deterioro de la CVF compense las molestias que origina el fármaco (NNH de 5 de náuseas, de 5 de rash, de 8 de dispepsia, de 12 de mareos, de 10 de vómitos, de 10 de fotosensibilidad, de 16 de disconfort de estómago y de dolor abdominal...)
--	--	--