

PIRFENIDONA

y fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

(Informe para la CEMAI)
Fecha 03/03/2015

Glosario:

Abreviaturas

- 1.- Identificación del fármaco y autores del informe
- 2.- Solicitud y datos del proceso de evaluación
- 3.- Área descriptiva del medicamento y del problema de salud
 - 3.1 Área descriptiva del medicamento
 - 3.2 Área descriptiva del problema de salud
 - 3.1.a Descripción estructurada del problema de salud
 - 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias
- 4.- Área de acción farmacológica
 - 4.1 Mecanismo de acción
 - 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.
 - 4.3 Posología, forma de preparación y administración
 - 4.4 Utilización en poblaciones especiales
 - 4.5 Farmacocinética
- 5.- Evaluación de la eficacia
 - 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada
 - 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos clínicos
 - 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos
 - 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilización práctica de los resultados.
 - A. Validez interna. Limitaciones de diseño y comentarios.
 - B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital.
 - C. Relevancia clínica de los resultados.
 - C.1. Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.
 - 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones
 - 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas
 - 5.4 Evaluación de fuentes secundarias
 - 5.4.1 Guías de Práctica clínica
 - 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes
 - 5.4.3 Otras fuentes
6. Evaluación de la seguridad.
 - 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica
 - 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos
 - 6.2 Fuentes secundarias sobre seguridad
 - 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales
7. -Área económica
 - 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste . eficacia incremental.
 - 7.2.a- Coste eficacia incremental estudios publicados.
 - 7.3. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico
- 8.- Evaluación de la Conveniencia
 - 8.1 Descripción de la conveniencia
 - 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento
- 9.- Área de conclusiones
 - 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas
 - 9.2 Propuesta de decisión
 - 9.3 Propuesta de condicionantes de uso
- 10.- Bibliografía

Citar este informe como: Virginia García Jiménez, Ana Isabel Rigueira García actualizado a partir del original: Montes Escalante IM, Sierra García F, Santos Ramos B. Pirfenidona En Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) Informe Para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales De Andalucía. 1/5/2012. Citado en: 9/10/2014

Abreviaturas

ATS/ERS American Thoracic Society/European Respiratory Society
CEI: coste-efectividad incremental
CV: capacidad vital
Cmax: concentración plasmática máxima
DL_{co}: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono
DC6M: distancia caminada en 6 minutos
EC: ensayos clínicos
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa
FPI: fibrosis pulmonar idiopática
FVC: capacidad vital forzada
HR: hazard ratio
IC: insuficiencia cardíaca
IVA: impuesto de valor añadido
LOCF: Last observation carried forward (última observación realizada)
MRC: Medical Research Council
NAC: N-acetilcisteína
NIU: neumonía intersticial usual
NNH: número necesario para tratar
NNT: número necesario para dañar (o padecer un efecto adverso)
PM6M: prueba de marcha de los 6 minutos
PVL: precio de venta de laboratorio
SLP: supervivencia libre de progresión
TCAR: tomografía axial computarizada de alta resolución

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pirfenidona

Indicación clínica solicitada: Fibrosis pulmonar idiopática

Autores / Revisores:

Tipo de informe: Actualizado

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: -

Servicio: -

Justificación de la solicitud: -

Posicionamiento terapéutico sugerido: -

Fecha recepción de la solicitud: 26/12/2014

Petición a título: Posicionamiento por Comité de Medicamentos de Alto impacto

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área 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

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

Tabla 1.-

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por envase*
Cápsulas de gelatina dura 267 mg	63	685364	600,96 "
Cápsulas de gelatina dura 267 mg	252	685365	2.403,85 "

PVL + 4% IVA-4% descuento

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Se ha considerado en este apartado la información más reciente de la Normativa de SEPAR¹, completada con otras fuentes.

Descripción del problema de salud	
Definición	Una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica, progresiva, limitada al pulmón, de causa desconocida, que afecta generalmente a adultos mayores de 50 años y asociada al patrón radiológico y/o histológico de neumonía intersticial usual (NIU).
Principales manifestaciones clínicas	Las manifestaciones clínicas son variables e impredecibles: Inicio asintomático / progresión lenta con deterioro clínico y funcional que ocasiona al final insuficiencia respiratoria crónica / alternancia de periodos de estabilidad con agudizaciones / progresión rápida. El cuadro clínico suele caracterizarse por disnea de esfuerzo progresiva, en ocasiones acompañada de tos improductiva. Se auscultan estertores crepitantes en el 90% de los pacientes y se objetivan acropaquías en el 50%. No hay alteraciones de laboratorio específicas. Están en estudio diversos biomarcadores.
Diagnóstico diferencial ^{2,3}	Existen al menos 200 enfermedades pulmonares que cursan con un patrón parenquimal difuso (gráfico 1), por lo cual es fundamental un diagnóstico diferencial bien hecho, ya que el abordaje terapéutico difiere. La comorbilidad (por ejemplo, EPOC, IC), que es frecuente en el rango de edad de los pacientes que padecen IPF, puede complicar y confundir el diagnóstico definitivo. El diagnóstico definitivo de FPI requiere: a) la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (exposición ambiental u ocupacional, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad por fármacos), y b) la presencia de un patrón histológico de NIU en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar quirúrgica, o bien la evidencia radiológica de patrón NIU en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR), que ofrece un diagnóstico de confianza en un 50-60% de los casos, o ambas. Una valoración multidisciplinar en el que participen neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el diagnóstico y manejo de las EPID consigue aumentar la precisión diagnóstica, y en el momento actual es una recomendación ampliamente aceptada para establecer el diagnóstico (gráfico 2). En la práctica clínica es posible encontrarse con pacientes con el diagnóstico de IPF %posible+o %probable+ que serían candidatos a hacer un diagnóstico diferencial, frecuentemente frente a Pneumonía Intersticial No específica fibrótica o frente a Pneumonitis por hipersensibilidad. También existe un número de pacientes en los que no se pueda llegar a un diagnóstico definitivo, por contraindicación para realizar biopsia pulmonar o por declinar el procedimiento.
Incidencia y prevalencia	La incidencia se sitúa entre 4,6 y 7,4/100.000 habitantes, y la prevalencia entre 13/100.000 en mujeres y 20/100.000 en varones. El número de casos diagnosticados muestra tendencia al alza en los últimos años, posiblemente por optimización de métodos diagnósticos y aumento de la esperanza de vida ¹ . En USA la incidencia se estima de 7-17/100.000 personas-año y prevalencia de 20-60/100.000 personas ⁴ .
Evolución / Pronóstico	La supervivencia media es de 2-5 años desde el inicio de los síntomas. Los factores asociados con peor evolución son: edad superior a 70 años, comorbilidades asociadas, grado de disnea basal y su incremento en el tiempo.

Grados de gravedad / Estadiaje	Se utilizan varias escalas para valorar la intensidad de la disnea, la más utilizada el la de Medical Research Council (MRC), la escala de Borg, el índice de disnea inicial y el índice de disnea de transición. Para valorar la intensidad de la tos se utiliza el cuestionario de Leicester. Para valorar la calidad de vida se utiliza el SF-36, EL St George Respiratory Questionnaire y el University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire. Se han hecho diversas propuestas de estadiaje de enfermedad pero ninguna ha ganado aceptación clínica amplia ⁴ . En Japón sí se utiliza una clasificación aceptada que se vincula con pronóstico y hallazgos clínicos de IPF ⁵ .
Carga de la enfermedad	Las personas que padecen FPI pueden padecer: <ul style="list-style-type: none"> - exacerbaciones agudas (incidencia 9-14% en un año, 21-24% en 3 años y mortalidad 60-70% en 3-6 meses) - hipertensión pulmonar: 30-45% en pacientes evaluados para trasplante pulmonar - enfisema pulmonar : 30-47%, especialmente en varones con antecedentes de tabaquismo - reflujo gastroesofágico: 66-87% - síndrome de apneas-hipopneas del sueño - cáncer de pulmón

Figura 1.- Esquema de las enfermedades pulmonares intersticiales (tomado de 3)

UpToDate® Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com ©2015 UpToDate®

Diffuse parenchymal lung diseases

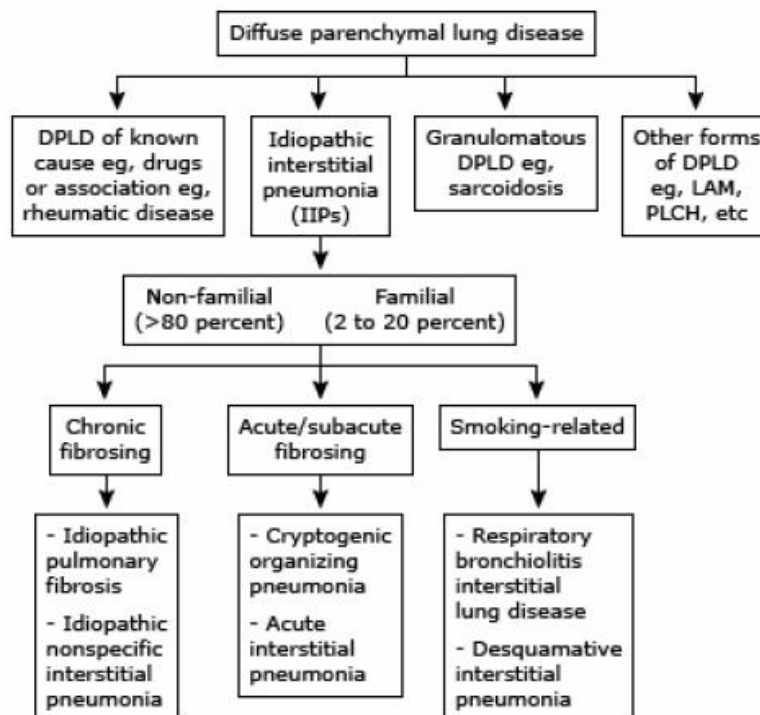
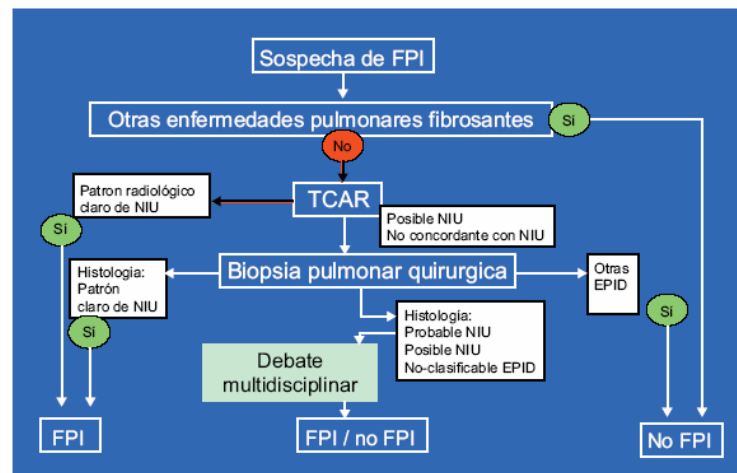


Figura 2.- Esquema de diagnóstico diferencial (tomado de 1)

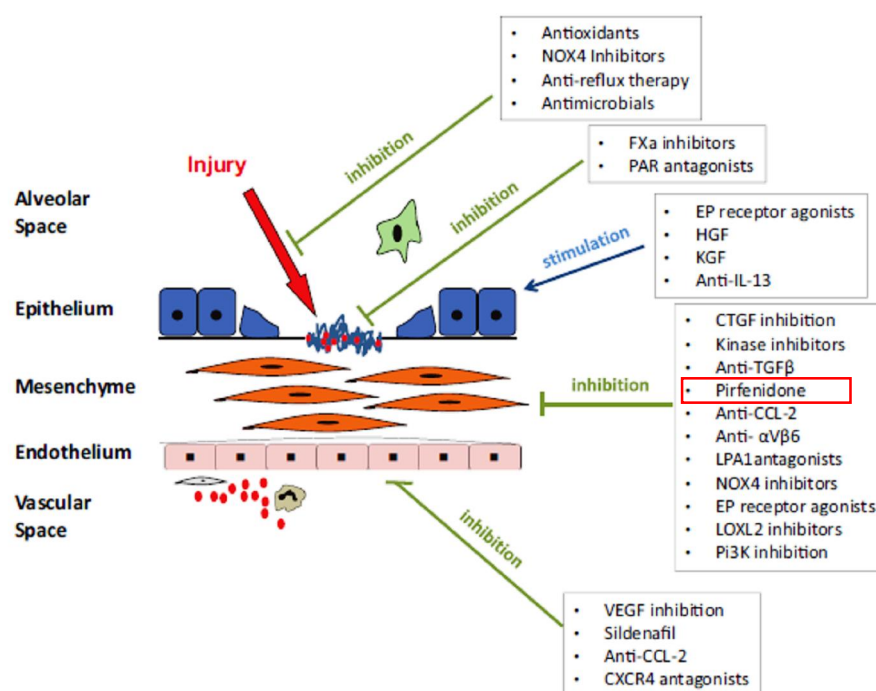
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El enfoque clásico ha consistido en la administración de corticoides sistémicos + azatioprina o ciclofosfamida para revertir la inflamación crónica, aunque se ha descartado por verificar efectos negativos sobre mortalidad de la combinación prednisona+ azatioprina+ n-acetilcisteína versus placebo. Este mismo estudio continuó con dos brazos (NAC y placebo) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos⁶.

Se ha descartado también la utilidad de anticoagulación, bosentán, esteroides en monoterapia, esteroides + terapia inmunomoduladora, colchicina, ciclosporina A, etanercept, imatinib, interferon gamma, penicilamina, sildenafil y macitentan.^{1,4,7}

La N-acetilcisteína nebulizada también ha sido descartada recientemente como terapia eficaz⁸.

Pirfenidona está aprobada en varios países europeos, Asia y Canadá (rechazado en inicio en USA, actualmente aprobada, al mismo tiempo que nintedanib). Están en marcha ensayos clínicos con nintedanib e inhibidores de fosfodiesterasa, y en USA se orienta a los pacientes a incluirse en ensayos clínicos de alguno de estos fármacos⁷.

Figura 3.- Dianas terapéuticas en el tratamiento de IPF (tomado de Woodcock et al, 2014⁹)

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

No procede .

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción¹⁰.

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-) y la interleucina-1 beta (IL-1), 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-) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS y EMA: Tratamiento de la FPI leve a moderada en pacientes adultos [28/2/2011]
FDA: Tratamiento de la FPI [23/11/2014]

4.3 Posología, forma de preparación y administración¹⁰.

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 Utilización en poblaciones especiales¹⁰.

Pediatría: no procede

Mayores de 65 años: No requiere ajuste de dosis

Insuficiencia renal: No requiere ajuste de dosis si enfermedad leve o moderada. Se debe ajustar si $\text{CICr} < 30 \text{ ml/min}$ o en enfermedad renal terminal que precise diálisis

Insuficiencia hepática: Puede requerir ajuste o suspensión de tratamiento

4.5 Farmacocinética¹⁰.

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.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed el 21 de enero de 2015 con los siguientes términos: "pirfenidone" [Supplementary Concept] AND "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh]. Se obtuvieron 59 resultados. Se establecieron los límites de Clinical Trial+y %Humans+y se redujeron a 8.

Se realizó búsqueda bibliográfica en tripdatabase el 2 de febrero de 2015 con los términos %pirfenidone Idiopathic Pulmonary Fibrosis" desde 2011 a 2015 con prioridad en calidad, y se detectaron 66 documentos (2 sinopsis basadas en pruebas, 5 revisiones sistemáticas, 6 guías de práctica clínica, 1 de investigación clínica clave, 36 ensayos controlados, 8 documentos de extensión de investigación primaria y 9 libros electrónicos)

Se realizó también una búsqueda en EMBASE el 19 de febrero de 2015, con los términos %Idiopathic Pulmonary Fibrosis+, que el thesaurus correspondiente es %fibrosing alveolitis+restringido as Major Topic y %Pirfenidone+(texto libre). Se obtuvieron 348 resultados. Se aplicaron los límites de fechas de publicación entre 2011 y 2015 y %Cochrane review+or %systematic review+or %Controlled Clinical Trial+or %randomized clinical trial+ or %meta análisis+se redujeron a 18.

De la búsqueda se seleccionaron los siguientes ensayos clínicos para revisar:

- Taniguchi et al, 2010¹¹: ensayo pivotal en fase III (SP3)
 - Noble et al., 2011¹²: Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials (publicación que engloba los resultados de dos ensayos pivotaes en fase III (PIPF-004 y PIPF-006).
 - Azuma et al, 2011¹³. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment.
 - King et al., 2014¹⁴: EC que se realizó por petición de la FDA de obtener una evidencia firme de los resultados de eficacia, tras los resultados contradictorios obtenidos en los EC 004 y 006.
- Hay una publicación descriptiva de datos clínicos de pacientes diagnosticados de IPF moderada o severa, publicado en 2013¹⁵ que se desechó por no ser ensayo clínico.
- Se localizó un EC abierto (RECAP) que era extensión de los publicados previamente (Costabel et al, 2014¹⁶).

Como publicación relevante también se localizó un metanálisis de efectos adversos publicado en 2012¹⁷.

Además se hizo una selección de las guías más actualizadas o documentos que los comentan (ninguna publicada con posterioridad al último ensayo clínico), y de publicaciones que comentan aspectos de interés relativos al medicamento y a su uso o investigación en IPF.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos**Tabla 2.-** Variables empleadas en los EC

EFICACIA	ENUNCIADO	DESCRIPCION	VARIABLE INTERMEDIA O FINAL
EC Taniguchi et al¹¹			
Variable principal	Cambio en la CV (litros)	Cambio en la CV desde el inicio hasta la semana 52.	Variable intermedia de significado incierto
Variables secundarias	SLP	Muerte y/o disminución ~ 10% de la CV	Variable compuesta (muerte es final, disminución de la CV es predictora intermedia)
	Cambio en la saturación de O ₂ en DC6M	Cambios en la saturación de oxígeno más bajo durante el test de la distancia caminada en 6 minutos	Variable intermedia predictora
EC Noble et al¹²			
Variable principal	Cambio en la CVF (%) prevista	Cambio en el porcentaje de la CVF prevista desde el inicio hasta la semana 72	Variable intermedia predictora
Variables secundarias	SLP	Muerte, disminución ~ 10% de la CV o disminución ~ 15% de la Difusión de CO prevista.	Variable compuesta (muerte es final, disminución de la CV y de la DLco son predictoras intermedias)
	DC6M	Distancia recorrida en 6 minutos	Predictora intermedia
	DLco	Cambio medio (%) en la capacidad de difusión de CO respecto al previsto.	Predictora intermedia
EC King et al¹⁴			
Variable principal	Cambio en la CVF (%)	Cambio en la semana 52 respecto al inicio en % de la CVF prevista.	Variable intermedia predictora
Variables secundarias	DC6M	Distancia recorrida en 6 minutos	Predictora intermedia
	SLP	Muerte, disminución ~ 10% de la CV o descenso ~ 50m en la distancia recorrida en 6 minutos	Variable compuesta (muerte es final, disminución de la CV y de la DC6M son predictoras intermedias)

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 3.- Descripción EC Taniguchi et al, 2010¹¹.

Breve descripción del ensayo:

-Nº de pacientes: 275 (grupo I: 110, Grupo II: 56, Grupo III: 109)

-Diseño: Multicéntrico, fase III, doble ciego, aleatorizado (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. Se realizó biopsia pulmonar quirúrgica en el 20,1% de pacientes con pirfenidona a dosis altas y en 26,9% de pacientes con placebo.-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 aleatorizados 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

(Para los datos sólo de la dosis alta y el placebo)

Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona (1.800 mg)	Placebo	Diferencia (IC 95%)	p-value	NNT
Principal Cambio en la CV (semana 52)	-0,09 \pm 0,02 L	-0,16 \pm 0,02 L	0,07 \pm 0,03 L	0,0416	NA
Secundarios -Cambios en la saturación de oxígeno más baja medida por oximetría en una marcha de 6 minutos (%)	-1,70 \pm 0,35	-1,53 \pm 0,35	-0,17 \pm 0,50	NS	NA
-Supervivencia libre de progresión*	HR= 0,45		[0,11, 0,79]	0,028	

*Definida como muerte y/o disminución $\geq 10\%$ en CV basal. Para este objetivo aportan curva de Kaplan-Meier. En análisis del NICE se encuentra el dato del HR, que no se indica en la publicación del EC.

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)

En la gráfica se observa una supervivencia libre de progresión significativa respecto a placebo para la dosis alta de pirfenidona.

Figura 4.- Supervivencia libre de progresión entre grupos (tomado de 11)

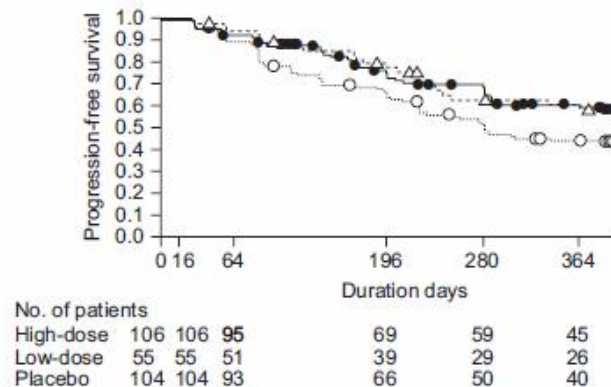


FIGURE 4. Kaplan-Meier plot of progression-free survival time among idiopathic pulmonary fibrosis patient groups. —: high dose; ---: low dose;: placebo. Symbols on the curve represent the censored points where patients discontinued the study treatment due to causes other than progression of the disease. 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 4.- Descripción EC Noble et al, 2011 (004 y 006)¹²

Breve descripción del ensayo:

-Nº de pacientes: 435 (ensayo PIPF-004) + 344 (ensayo PIPF-006)**-Diseño:** Fase III, multicéntrico, aleatorizado, 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 PIPF-004 hay tres grupos de tratamiento: pirfenidona 1197mg/día (N=87), pirfenidona 2403 mg/día (N=174) y placebo (N=174). Ensayo PIPF-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. Se consiguió un diagnóstico definitivo de FPI con TCAR en un 91% con pirfenidona con dosis altas y 94% con placebo (PIPF-004) y en 87% con pirfenidona y 91% con placebo (PIPF-006), y se realizó biopsia pulmonar quirúrgica en un 49% tanto en pirfenidona como con placebo (PIPF-004) y en 55% con pirfenidona y 54% con placebo (PIPF-006).**-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 exacerbaciones agudas.**-Tipo de análisis:** por intención de tratar (ITT)**Resultados**

(Para los datos agregados de ambos estudios)

Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona	Placebo	Diferencia (IC 95%)	p-value	NNT
Principal					
Cambio en la CVF (semana 72) prevista (%) VER NOTA(*)	- 8,5%	- 11,0%	2,5%	0,005	NA
Secundarios					
Pacientes con una disminución de la CVF \geq 10% en la semana 72	74 (21%)	106(31%)	9,1 (2,6- 15,6)	0,003	11 (6-38)
SLP** (Hazard Ratio)			0,74 (0,57-0,96)	0,025	
DC6M (metros)	-52,8	-76,8	24,0 (4,3-43,7)	0,0009	
Cambio medio en DLco (% previsto)	-8,8	-9,6	0,7 (-1,1-2,5)	0,301	

DC6M (Distancia caminada en 6 minutos)

DLco: difusión de CO

**SLP= se consideró progresión como una disminución mayor o igual al 10% en la CVF prevista, un declive en el DLco mayor o igual al 15% o la muerte

Esta tabla está adaptada del informe Génesis realizado por el Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío. El intervalo de confianza de la RAR del cambio en CVF \geq 10% se ha modificado en base al cálculo realizado por las autoras de este informe mediante la calculadora Caspe.**(*)** En el estudio PIPF-006 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para esta variable principal. Los resultados de los datos conjuntos se arrastran del resultado del estudio PIPF-004. **Excepto para el DC6M, no hay diferencias significativas para ninguna variable evaluada en el estudio PIPF-006.**

Otros objetivos secundarios evaluados fueron el cambio promedio en el índice de disnea (San Diego Shortness of Breath Questionnaire), cambio en la saturación de oxígeno durante el test de la marcha en 6 minutos o empeoramiento de la FPI (definida como tiempo hasta exacerbación aguda, muerte, trasplante de pulmón o ingreso hospitalario). Ninguno de ellos tuvo diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en el análisis conjunto ni en los EC por separado.

Análisis de la mortalidadEn los estudios PIPF-004 y PIPF-006 (CAPACITY) el análisis de las causas de mortalidad fue post hoc. Se muestran a continuación. Se define mortalidad %**Overall**+ como todas las muertes ocurridas durante toda la duración del estudio, independientemente de que el paciente hubiera finalizado o no el tratamiento. Las muertes %**On treatment**+son aquellas ocurridas desde la primera dosis de fármaco hasta 28 días tras el cese de la administración. La primera es más representativa de la capacidad del fármaco de prolongar la supervivencia y la segunda de la seguridad.

Figura 5.- Análisis de causas de mortalidad (tomado de 12)

	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

Como consecuencia de los resultados obtenidos en el estudio PIPF-006 según los cuales no hubo diferencias frente a placebo, la FDA solicitó la realización de un tercer ensayo clínico.

Tabla 5.- Descripción EC King et al.,2014 (016)¹⁴

Breve descripción del ensayo:

-Nº de pacientes: 555 (grupo pirfenidona: 278, grupo control: 277).

-Diseño: Multicéntrico, fase III, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo. Se midieron los resultados en las semanas 2, 4, 8 y 13 y luego cada 13 semanas. Duración del estudio 52 semanas

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Grupo I: Pirfenidona 2.403mg/día. Grupo II: placebo.

-Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados de FPI entre 6 y 48 meses antes de la randomización según consensos publicados de edad entre 40-80 años. FVC entre el 50-90% del esperado, capacidad de difusión del CO del 30-90% de la esperado, Ratio FEV1/FVC \geq 0,80, DC6M de al menos 150 metros. Se consiguió un diagnóstico definitivo de FPI con TCAR en un 95,7% con pirfenidona y 94,6% con placebo, y se realizó biopsia pulmonar quirúrgica en un 30,9% con pirfenidona y 28,5% con placebo.

-Criterios de exclusión: enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, enfermedad del tejido conectivo, estar en lista de espera para trasplante pulmonar, toma en los 28 días previos de cualquier terapia citotóxica, inmunosupresora o moduladora de citocinas, causa conocida causante de enfermedad intersticial pulmonar (radiación, asbesto, etc), infección activa (bronquitis, neumonía, urinaria, etc) entre otros.

-Pérdidas: Completaron el estudio 261 pacientes (93,9%) del grupo pirfenidona y 261 (94,2%) del placebo.

-Tipo de análisis: ANCOVA (para determinar el cambio en CVF), Hochberg para los objetivos secundarios y saturación de oxígeno). Los valores perdidos fueron reemplazados por el valor medio de los tres pacientes con menor diferencia al cuadrado de los valores en cada visita.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona (2.403 mg)	Placebo	Diferencia (IC 95%)	p-value	NNT
Principal					
Cambio en la CVF (semana 52)	-3,7%	-6,6%	2,9%	0,01	NA
Secundarios					
- Descenso DC6M (metros)	-33,6	-60,2	26,7	0,04	NA
- Supervivencia libre de progresión*	HR=0,57		[0,43- 0,77]	0,001	

DC6M (Distancia caminada en 6 minutos)

* Definida como tiempo transcurrido hasta cualquiera de los siguientes eventos: disminución \geq 10% en el %FVC, disminución \geq 50 m en la DC6M o muerte.

En el informe de la FDA¹⁸ se indica el porcentaje de pacientes con descenso de la CVF \geq 10% para pirfenidona y placebo, que fue del 17% de los pacientes y del 32% respectivamente. Los resultados de la DC6M no son robustos pues perdieron significación estadística en el análisis de sensibilidad.

El informe de la FDA¹⁸ expone un análisis detallado de las cifras de mortalidad de los estudios PIPF-004, PIPF-006 y 016.

Figura 6.- Análisis de causas de mortalidad (tomado de 18)**Table 4. Mortality analysis from Studies 004, 006, and 016**

	Number of events (%)		Hazard Ratio (95% CI), p-value*
	Pirfenidone 2403 mg/day	Placebo	
All cause death, vital status at end of study (72 weeks for 004 and 006 †, 52 weeks for 016) ‡			
Study 004	11 (6.3)	17 (9.8)	0.61 (0.28, 1.29), p=0.19
Study 006	16 (9.4)	17 (9.8)	0.95 (0.48, 1.87), p=0.87
Study 016	11 (4.0)	20 (7.2)	0.55 (0.26, 1.15), p=0.11
Study 004+006+016	38 (6.1)	54 (8.7)	0.69 (0.46, 1.05), p=0.08
All cause death, vital status at end of study (72 weeks for 004 and 006 †, 52 weeks for 016) §			
Study 004	14 (8.0)	20 (11.5)	0.65 (0.33, 1.29), p=0.22
Study 006	18 (10.5)	17 (9.8)	1.07 (0.55, 2.08), p=0.83
Study 016	12 (4.3)	21 (7.6)	0.57 (0.28, 1.16), p=0.11
Study 004+006+016	44 (7.1)	58 (9.3)	0.75 (0.50, 1.11), p=0.14
All cause death, 52 weeks for all studies			
Study 004	5 (2.9)	13 (7.5)	0.37 (0.13, 1.04), p=0.05
Study 006	6 (3.5)	9 (5.2)	0.66 (0.24, 1.87), p=0.44
Study 016	11 (4.0)	20 (7.2)	0.55 (0.26, 1.15), p=0.11
Study 004+006+016	22 (3.5)	42 (6.7)	0.52 (0.31, 0.87), p=0.01
* Hazard ratio based on the Cox proportional hazard model with geographic region (US and ROW) as a factor. P-value based on long-rank test stratified by geographic region (US and ROW)			
† Patients enrolled early were treated beyond 72 weeks till last patient finished 72 weeks treatment and mortality was followed toward the end of the study			
‡ The analysis conducted by InterMune had the following pre-specified censoring rules: the censoring date was defined as the earliest of the last available contact date, or time of lung transplantation (if that occurred), or the end of the treatment period.			
§ The analysis conducted by FDA statistical team only censored patients that were alive at the end of the follow-up period (120 weeks for Studies 004 and 006, 52 weeks for Study 016)			

El siguiente estudio se encontró también referenciado en la evaluación efectuada por el NICE¹⁹

Tabla 7.- Estudio abierto, Costabel et al, 2014 (RECAP)¹⁶.

Breve descripción del ensayo:

-Nº de pacientes: 178.

-Diseño: Multicéntrico, fase III, abierto. Se midieron los resultados en las semanas 12, 26 y 60 semanas. Duración del estudio 60 semanas

-Tratamiento grupo activo: Pirfenidona 2.403mg/día.

-Criterios de inclusión: Se trató a los pacientes de los EC Capacity que recibieron placebo en esos ensayos, y que cumplieran con los mismos criterios de inclusión.

-Criterios de exclusión: los mismos que en Capacity.

-Pérdidas: No se especifican.

-Tipo de análisis: ITT. Los valores perdidos fueron reemplazados por el valor medio de los tres pacientes con menor diferencia al cuadrado de los valores en cada visita.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona (RECAP)	Pirfenidona (CAPACITY)	Placebo	p-value	NNT
Cambio en la CVF (semana 60)	-5,9%	-7,0%	-9,4%	No se indica	NA
Pacientes con una disminución de la CVF 10% en la semana 60	16,3%	16,8%	24,8%		
Muertes (desde inicio hasta semana 60)	3,4%	5,2%	7,2%		

Sólo se dispone de los resultados de los pacientes que previamente habían recibido placebo, aunque en el diseño de este estudio también se seleccionaron a los pacientes que habían recibido previamente pirfenidona y que por tanto habrían estado recibiendo tratamiento activo durante 72+60 semanas.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios**

Para todos los EC podría pensarse que un objetivo principal debería de haber sido la disminución de la mortalidad. Así lo indica por ejemplo el Informe para la GFT de Hospitales de Andalucía²⁰. Sin embargo, son varios los autores que defienden el empleo de variables intermedias como la variación en la CVF o el Descenso DC6M pues para obtener potencia estadística en disminución de la mortalidad calculan que los EC deberían de incluir alrededor de 1500 pacientes, lo que resulta inabordable^{21,22}.

Taniguchi et al¹¹: EC aleatorizado y doble ciego. El porcentaje de abandonos fue elevado en todas las ramas de tratamiento, pero se especifica las causas. 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. Aclaran que se sigue manteniendo la potencia estadística sin tener que modificar el número de pacientes.

- 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 técnica, 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 Noble.

- Respecto a la SLP, la publicación no da más datos que los que aparecen el figura 4. 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 de NICE¹⁹ sí calculó los HR (ver apartado 5.2.c)

- En las características basales de los pacientes un 23% del grupo placebo y un 31% del grupo de pirfenidona a altas dosis presenta una desaturación por debajo del 88% en la prueba DCM6. No aparece ningún valor de p al respecto pese a ser un factor de mal pronóstico^{1,23}

- 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%. 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.

Noble et al.¹².- EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Análisis por ITT. El diseño del estudio y las variables principal y secundarias son las correctas según las recomendaciones de las guías de expertos^{1,18, 22}

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

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

Los autores explican el mal resultado del ensayo PIPF-006 porque se observó una disminución de la CVF menor de la esperada en el grupo placebo. La explicación a este hecho se atribuye a la diferencia en las características basales entre los grupos de tratamiento en dicho ensayo. En concreto, tanto la mayor proporción de pacientes de reciente diagnóstico de FPI y con enfermedad pulmonar obstructiva asociada en el grupo placebo podrían explicar el menor descenso en el FVC respecto al esperado. A la explicación de los autores cabría decir que no se indica si esa diferencia entre los grupos placebo y tratamiento en el porcentaje de pacientes de reciente diagnóstico de la FPI (que es del 4%) es significativa, y que la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva fue un criterio de exclusión del estudio.

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 las 72 semanas del estudio, cuando en general la supervivencia media es de 2-5 años desde el inicio de los síntomas. Por tanto, quizá se haya sido demasiado restrictivo en los criterios de inclusión, seleccionándose solamente una población con enfermedad leve o moderada.

King et al.¹⁴- EC aleatorizado y controlado con placebo. No se indica si los investigadores desconocen el tratamiento del paciente, que es asignado mediante un sistema de voz interactivo. Sí se indica que existe un grupo evaluador central, ciego al tratamiento, que revisa que todas las medidas de FVC para valorar su adecuación y repetitividad según los criterios de la Asociación Torácica Americana. Análisis por ITT. El diseño es muy similar a los estudios PIPF-004 y PIPF-006, siendo las principales diferencias la duración de 52 semanas en vez de 72, y la inclusión de pacientes con menor porcentaje de DLco previsto, mayor relación FEV1/FVC y mayor tiempo transcurrido desde el diagnóstico de FPI.

Costabel et al.¹⁶- Estudio de extensión, abierto, no aleatorizado. No hay un seguimiento exhaustivo de los pacientes pues solo se indica el porcentaje de pacientes que abandona el tratamiento, sin conocer la causa. Los datos de efectividad se expresan sin rigor estadístico, lo mismo que las comparaciones respecto al EC CAPACITY.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El comparador de los EC se considera adecuado pues en el momento de su realización no existía ningún fármaco con evidencia de beneficio clínico^{1,23}. Existía la posibilidad teórica de tener como comparador la N-Acetilcisteína, pero tras la publicación de los resultados de un EC recientemente publicado se confirma que en la actualidad ningún fármaco ha demostrado frenar la evolución de la enfermedad²⁴. Actualmente se espera que se diseñen estudios frente a nintedanib, aprobado en USA al mismo tiempo que pirfenidona.

- Taniguchi et al.¹¹

Los criterios de inclusión definen que los pacientes incluidos presentan un FPI leve. Solo son aplicables a este tipo de enfermos.

Variables medidas:

-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%^{1,23}. 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.

-Cambio en la saturación de oxígeno en la prueba DC6M. Es una prueba carente de validación y poco reproducible.

- Noble et al.¹²

Los criterios de inclusión definen que los pacientes incluidos presentan un FPI leve o moderada.

Variables medidas:

-Cambio en CVF⁻ 10%. Se considera la medida que mejor predice la mortalidad. Un descenso \sim 10% en 24 semanas multiplica por 5 el riesgo de fallecer en el año siguiente.

-Cambio en el % DLco previsto: la disminución \sim 15% de la DLco es un importante predictor de mortalidad.

-DC6M. La reducción de la misma en 50 metros o más en 24 semanas se asocia a un aumento de 4 veces el riesgo de muerte en un año. La variación mínima de relevancia clínica se establece en 24-45m.

-Desaturación en la DC6M. La saturación arterial periférica \geq 88% es un factor predictor de mortalidad.

- King et al.¹⁴, Costabel et al.¹⁶

Se puede aplicar lo descrito para PIPF-004 y 006.

C. Relevancia clínica de los resultados**C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.****CVF:**

El objetivo principal de los EC PIPF-004, 006 y 016 fue el cambio en la CVF. La siguiente tabla muestra los datos al respecto obtenidos²⁴.

Figura 7.- Variación de FVC en los EC 004, 006 y 016

Table 2. Mean change from baseline in percent predicted FVC to week 72 for studies 004 and 006 and week 52 for study 016 in all randomized patients (rank ANCOVA with imputation*)

	Pirfenidone 2403 mg/day	Pirfenidone 1197 mg/day	Placebo	Difference from Placebo	
				Absolute	p-value
Study 004	-8.0	-9.9	-12.4	4.4	0.01
Study 006	-9.0		-9.6	0.6	0.50
Study 016	-3.7		-6.6	2.9	<0.01

* Imputation of missing data: 0 if patient died; sum of squared mean difference method if patient alive

Se estima que la diferencia mínima clínicamente relevante en la variación de la CVF es del 2 al 6%. De los 3 principales EC sólo 2 alcanzan una diferencia frente a placebo que esté dentro de dicho intervalo, estando el PIPF-016 en el margen inferior de dicha diferencia (2,9%)¹.

Distancia caminada en 6 minutos.

Fue objetivo secundario de los EC PIPF-004, 006 y 016.

Tabla 8.- DC6M en los EC 004, 006 y 016

	Pirfenidona 2.403 mg/día	Placebo	Diferencia	
			Absoluta IC 95	p
Estudio 004	-60,4	-76,8	16,4 [-10,9, 43,7]	0,171
Estudio 006	-45,1	-76,9	31,8 [3,2, 60,4]	0,0009
Estudio 016	-33,6	-60,2	26,6*	0,04

* No se puede calcular el IC al no disponer de la desviación estándar. No se encuentra publicada en el EC original, ni en el informe de la FDA.

La diferencia mínima clínicamente importante se establece en una distancia de 24-45 metros. Ésta se consigue en los EC 006 y 016. En el primero de ellos el valor inferior del IC 95% es menor que dicha diferencia mínima relevante, por lo que **no puede concluirse que pirfenidona sea superior a placebo pese a que la media (31,8 m) se encuentra en el intervalo definido como de relevancia clínica.**

La diferencia media en el 016 (26,6m) entra justo en la definición de valor mínimo clínicamente relevante, pero no podemos calcular el IC. Se espera que estemos en el mismo caso que el EC 006.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones**5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas**

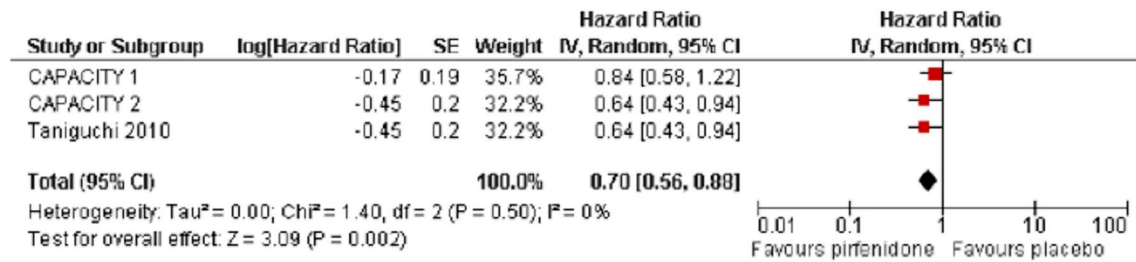
- **Revisión Cochrane, 2010²⁵.**

- Ensayos incluidos en la revisión: para el estudio de pirfenidona se tienen en cuenta en esta revisión los ensayos de Azuma 2005²⁶, CAPACITY 1 (correspondiente al ensayo 006 de Noble¹²) CAPACITY 2 (correspondiente al ensayo 004 de Noble¹²) y Taniguchi 2010¹¹.

- Variables estudiadas y resultados:

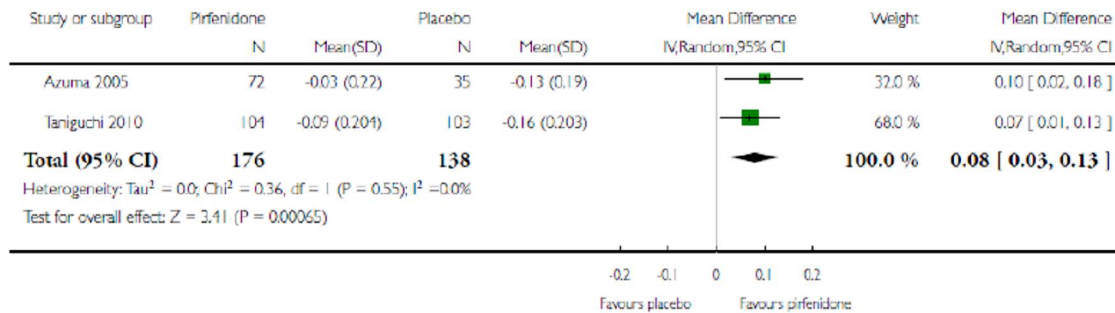
- SLP: se usan los datos de los ensayo CAPACITY 1 y 2 y Taniguchi (el ensayo de Azuma no recoge esta variable).

Figura 8.- Variación de SLP sobre basal tomado de 23



- 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.

Figura 9.- Variación de la CV respecto a la basal tomado de 23



- **Conclusiones:** los resultados sobre la CV se basan en dos trabajos que 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.

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.

- **Loveman et al, 2014²⁷.** Revisión sistemática de estudios eficacia clínica, calidad de vida y coste/eficacia de distintos tratamientos para FPI, con metanálisis en red de efectos fijos y aleatorios de los resultados de FVC y su relación en la progresión de enfermedad, con los datos de los estudios donde estaban disponibles. Para estimar el coste-efectividad se realizó un modelo de decisión analítico de Markov con la perspectiva del servicio de salud y de las prestaciones sociales personales. Los resultados se han expresado en coste por año de vida ganado ajustado por calidad, y se ha realizado análisis de sensibilidad.

Se ha hecho búsqueda en 23 bases de datos y se escogieron 15 publicaciones (14 EC) para la revisión que evaluaban: azatioprina (1) one evaluated azathioprine (1), N-acetilcisteína sola o combinada (3), pirfenidona (4), nintedanib (1), sildenafil (1), talidomida (1), rehabilitación pulmonar (2) y programa de gestión de enfermedad (1). Las pruebas científicas en general fueron de buena calidad. En el metanálisis en red sólo pirfenidona y nintedanib mostraron mejoras estadísticamente significativas. El modelaje de resultados muestra incremento de supervivencia para cinco tratamientos (NAC en triple terapia, NAC inhalada, nintedanib, pirfenidona y sildenafil) comparados con el mejor cuidado de soporte, con incremento de costo. Sólo NAC inhalada fue costo- efectiva con el dintel marcado de pago, pero podría no ser clínicamente eficaz. Concluye que existen po-

cas intervenciones con efectos estadísticamente significativos para el tratamiento de IPF, y que su coste-efectividad es incierta. Se identifica falta de estudios en tratamientos paliativos, que se precisa más investigación sobre rehabilitación pulmonar y talidomida, y además algún ensayo clínico aleatorizado para NAC inhalada.

Figura 10.- Efectos fijos del estudio de Loveman (tomado de 27)

Table 2 NMA Fixed effects results, SMDs converted to log odds ratios for slowing the decline in FVC

Comparator (vs. placebo)	N studies	Total N participants	Log odds ratios			Odds ratios		
			Mean	95% CrI	Mean	95% CrI	Mean	95% CrI
Azathioprine	1	19	0.44	-0.30	1.19	1.56	0.74	3.29
Nintedanib	1	170	-0.97	-1.52	-0.41	0.38	0.22	0.66
NAC triple therapy	2	294	-0.06	-0.60	0.48	0.94	0.55	1.62
Inhaled NAC	1	76	-0.42	-1.24	0.40	0.66	0.29	1.49
Pirfenidone	4	1006	-0.39	-0.62	-0.16	0.68	0.54	0.85
Sildenafil	1	180	-0.12	-0.65	0.41	0.89	0.52	1.51
<i>Head-to-head comparison</i>								
Nintedanib vs. Pirfenidone	-0.58			-1.18	0.03	0.56	0.31	1.03

Figura 11.- Valores de utilidad utilizados del estudio de Loveman (tomado de 27)

Table 3 EQ-5D utility values by model health state

Model health state	EQ-5D (SD)
Unprogressed IPF (corresponds with an FVC ~72%)	0.80 (0.20)
Progressed IPF (corresponds with an FVC ~59%)	0.74 (0.19)
Lung transplant	
0-6 months after transplant	0.71 (0.38)
7-18 months after transplant	0.72 (0.31)
19-36 months after transplant	0.70 (0.33)
>36 months after transplant	0.68 (0.38)
Acute exacerbation decrement	0.20 (not available)

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Xaubet A, et al, 2013². Revisión de las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de distintas guías europeas, incidiendo en las modificaciones habidas desde 2011 y las pruebas científicas que las han motivado

Figura 12.- Tabla comparativa de recomendaciones de tratamiento revisado en 2013 (tomado de 2)

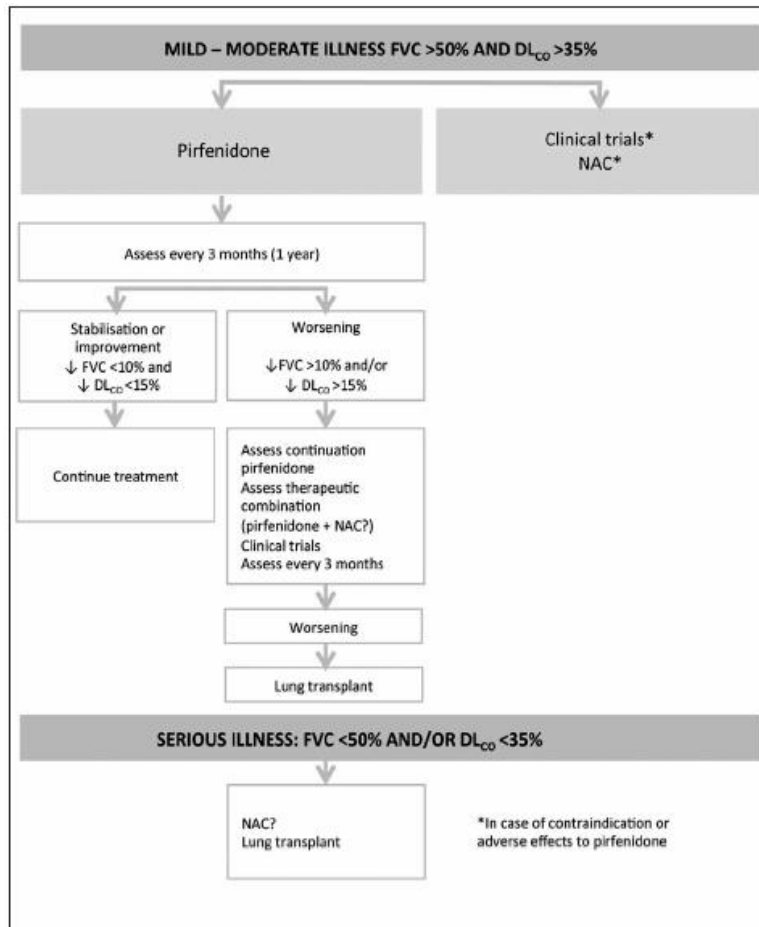
Table 2. Summary of national IPF treatment recommendations issued since 2011

Country	Type	Publication date	Treatment recommendation
Denmark	Guideline	2012	<ul style="list-style-type: none"> • Pirfenidone in patients with FVC >50% or DL_{CO} >35% • Strong recommendation against triple therapy in newly diagnosed patients • NAC monotherapy should be continued until new data become available
Ireland	Position statement	2012	<ul style="list-style-type: none"> • Pirfenidone weakly recommended (FVC <80% ≥50%; DL_{CO} >35%) • New patients should not be initiated on regimens containing prednisolone and azathioprine
Germany	Guideline	2013	<ul style="list-style-type: none"> • Pirfenidone weakly recommended • Triple therapy strongly disadvised in definitive IPF
Spain	Guideline	2013	<ul style="list-style-type: none"> • Pirfenidone first line for all patients with FVC >50% • In patients who progress, there is the possibility of designing pirfenidone combination regimens (4)
Sweden	Guideline	2013	<ul style="list-style-type: none"> • Pirfenidone is the first choice in patients with disease progression and FVC 50–80% and DL_{CO} >35% • Triple therapy should not be offered to any new patients • NAC monotherapy to be considered as an alternative in selected patients
Austria	Expert statement	2013	<ul style="list-style-type: none"> • Pirfenidone is the standard of care in mild-to-moderate IPF (FVC >50%, DL_{CO} >35%) • Triple therapy should not be offered to any new patients
UK	Health technology assessment	2013	<ul style="list-style-type: none"> • Pirfenidone recommended for idiopathic pulmonary fibrosis in patients with predicted FVC 50–80%
France	Practical management guidelines	2013	<ul style="list-style-type: none"> • Pirfenidone in patients with mild-to-moderate disease and FVC 50–80% and DL_{CO} >35% • NAC monotherapy to be considered in patients not eligible for pirfenidone or clinical trials • Triple therapy should not be offered to any new patients • Anti-coagulants, ERA not recommended

Abbreviations: DL_{CO}: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; ERA: endothelin receptor antagonist; FEV₁: forced vital capacity; NAC: N-acetylcysteine.

El algoritmo de tratamiento de las recomendaciones españolas¹ que se refleja en este documento de revisión es el siguiente:

Figura 13.- Algoritmo de tratamiento de IPF



Hay que tener en cuenta que ninguna de las guías disponibles contempla aún la información relativa al último ensayo clínico publicado (King et al¹⁴) ni las consideraciones actualizadas para N-acetilcisteína²⁴, que no ha demostrado eficacia, porque son anteriores a su publicación.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

- **Pirfenidona En Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) Informe Para La Guía Farmacoterapéutica De Hospitales De Andalucía , mayo 2012²⁰.** ó *Concluye: %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+*
- **Canadian Drug Expert Committee, marzo 2013²⁸.**- Considera que pirfenidona no debe de ser incluido en la lista debido a la inconsistencia de la eficacia demostrada en los ensayos clínicos CAPACITY, y a pruebas insuficientes para determinar beneficio clínico sobre la mortalidad o calidad de vida

5.4.3 Otras fuentes.

- **Rev Prescrire, 2012²⁹.**- Concluye (traducción propia) :
%B*Pirfenidona no ha demostrado impacto sobre las variables clínicas de interés para los pacientes. Basándose en resultados de variables subrogadas sólo uno de los dos ensayos clínicos muestra un efecto positivo, que fue modesto y de relevancia clínica cuestionable. En contraste, los efectos adversos de pirfenidona, especialmente los cutáneos, coronarios y sobre el tracto gastrointestinal, son frecuentes y potencialmente severos. Un efecto carcinogénico, notablemente sobre células de vejiga urinaria, también es plausible.*

En la práctica, sería preferible evitar el uso de pirfenidona y centrarse en la fisioterapia respiratoria con suplemento de oxígeno cuando la hipoxia se convierte en severa. Debe continuar la investigación de tratamientos eficaces.+

Esta publicación incluye la referencia de otra alemana que también hemos encontrado en la revisión y no hemos incluido por ser más antigua, cuyas conclusiones (reproducidas parcialmente con traducción) se expresan en idéntica línea.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se describe en el punto 5.1.a. Los estudios localizados y analizados son:

- Metanálisis de los efectos adversos recogidos en los ensayos clínicos publicados hasta octubre de 2011¹⁷.
- Ensayo clínico de King et al¹⁴, analizado aparte por su publicación posterior

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En la tabla adjunta se muestra a continuación los efectos adversos descritos la documentación citada

Tabla 9.- Metanálisis Jiang C et al.- Efectos adversos de pirfenidona en el tratamiento de la fibrosis pulmonar¹⁷

Estudios: se realizó búsqueda sistemática de ensayos clínicos en Pubmed, Embase, ClinicalTrial.gov y Cochrane Central Register of Controlled Trials entre enero 1999 y octubre de 2011. Se identificaron 44 estudios de los que se seleccionaron 6 ECA (5 artículos) que involucraban 1073 participantes.

Inclusión: Los estudios seleccionados son los que cumplían estas características 1) Participantes: adultos con enfermedad pulmonar fibrosa (IPF), síndrome Hermansky-Pudlak, fibrosis pulmonar asociado a enfermedades de tejido conectivo, y causadas por fármacos, radiación y otros 2) dosis de pirfenidona \geq 1800 mg/d3/ 3) Medida de resultados de efectos adversos, que luego se clasificaron en tres categorías (gastrointestinal, neurológicos, dermatológicos) 4) Tipo de publicación: Estudios completos que publican datos originales 5) Tipo de estudios: ensayos clínicos aleatorizados que comparan pirfenidona con placebo u otro fármaco antifibrosis

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Nº estudios	Pirfenidona (nº pac/ N total) (%)	Control (nº pac/ N total) (%)	RR (IC 95%)	NNH (IC 95%)	I ²
Discontinuación de tratamiento por efectos adversos	3	77/527 (14,6%)	39/490 (8%)	1,85(1,28 - 2,67)	16 (10 a 36)	0%
EA Gastrointestinales						
• Total		501/2587 (19,4%)	222/2450 (9,1%)	2,11 (1,71-2,61)	10 (9 a 12)	39%
- Malestar gástrico	6	66/561 (11,8%)	31/512 (6,1%)	1,58 (0,91-2,75)	18 (11 a 44)	40%
- Náusea	4	145/441 (32,9%)	63/395 (15,9%)	2,14 (1,64-2,78)	6 (5 a 9)	0%
- Vómitos	3	47/368 (12,8%)	17/359 (4,7%)	2,25 (0,81-6,26)	13 (9 a 26)	60%
- Dispepsia	2	66/345 (19,1%)	26/347 (7,5%)	2,55 (1,33-4,90)	9 (7 a 16)	55%
- Diarrea	2	99/345 (28,7%)	67/347 (19,3%)	1,49 (1,14-1,95)	11 (7 a 33)	0%
- Anorexia	3	78/527 (14,8%)	18/490 (3,7%)	3,57 (2,15-5,94)	9 (7 a 13)	0%

<u>EA Neurológicos</u>						
• Total		257/1403 (18,3%)	141/1296 (10,9%)	1,68 (1,39-2,03)	14 (10 a 21)	0%
- Mareos	5	77/488 (15,8%)	36/476 (7,6%)	2,07 (1,43-3,00)	13 (9 a 24)	0%
- Fatiga	5	126/452 (27,9%)	75/405 (18,5%)	1,59 (1,23-2,05)	11 (7 a 27)	0%
- Letargia	3	20/107 (18,7%)	6/58 (10,3%)	1,57 (0,72-3,42)	NS	0%
- Ansiedad	1	0/11 (0%)	1/10 10%	0,31 (0,01-6,74)	NS	0%
- Insomnio	2	34/345 (9,9%)	23/347 (6,6%)	1,49 (0,89-2,47)	NS	0%
<u>EA Dermatológicos</u>						
• Total		248/1050 (23,6%)	73/988 (7,4%)	2,88 (1,93-4,31)	22 (16 a 36)	42%
- Fotosensibilidad	6	133/562 (26,0%)	30/512 (5,9%)	2,07 (1,43-3,00)	5 (5 a 7)	56%
- Rash	4	114/477 (23,9%)	43/466 (9,2%)	2,25 (1,25-4,05)	7 (6 a 11)	60%
- Prurito	1	1/11 (9,1%)	0/10 (0%)	2,88 (1,93 . 4,31)	NS	-

Tabla 10.- Análisis de datos de efectos adversos del EC King et al¹⁴ .

Características: ver tabla 5

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio (eventos ocurridos en 5% o más de pacientes grupo tratamiento)	Pirfenidona 2403 mg/d (N=278) n° pac (%)	Placebo (N: 277) n° pac %	RAR (IC 95%)	NNH (IC 95%)
Discontinuación de tratamiento por efectos adversos*	40 (14,4%)	30 (10,8%)	3,6% (-2,0% a 9,1%)	NS
<u>Cutáneos</u>				
Rash	78 (28%)	24 (9%)	19,4% (13,2% a 25,6%)	6 (4 a 8)
<u>Gastrointestinales</u>				
Náusea	100 (36%)	37 (13%)	22,6% (15,9% a 29,5%)	5 (4 a 7)
Diarrea	62 (22%)	60 (22%)	-0,6% (6,20% a 29,5%)	5 (4 a 7)
Estreñimiento	32 (12%)	38 (14%)	2,1% (-3,4% a 7,6%)	NS
Dispepsia	49(18%)	17 (6%)	11,6% (6,2% a 17,8%)	9 (6 a 17)
Vómitos	36 (13%)	24 (9%)	4,3% (-0,9% a 6,4%)	NS
Reflujo gastroesofágico	33 (11%)	18 (7%)	2,1% (-3,4% a 7,6%)	NS
<u>Otros</u>				
Tos	70 (25%)	82 (30%)	-4,4% (-11,8% a 3%)	NS
Dolor de cabeza	72 (26%)	64 (23%)	2,8% (-4,4% a 9,9%)	NS
Infección respiratoria superior	61 (22%)	56 (20%)	1,7% (-5,1% a 8,5%)	NS
Fatiga	58 (21%)	48 (17%)	3,5% (-3,0% a 10,1%)	NS
Disnea	41 (15%)	49 (18%)	-2,9% (-9,1% a 3,2%)	NS
Mareos	49 (18%)	36 (13%)	-4,6% (-11,8% a 10,6%)	NS
Dolor de espalda	30 (11%)	37 (13%)	-2,6% (-8,0% a 2,9%)	NS
Nasofaringitis	33 (12%)	30 (11%)	-1,0% (-4,2% a 6,3%)	NS
Anorexia	35 (13%)	22 (8%)	-4,6% (-0,4% a 9,7%)	NS
Disminución de peso		4 (1%)	5,0% (1,8% a 8,2%)	20 (13 a 56)

NOTA: existen algunos efectos adversos que pudieran ser en realidad indicadores de ineficacia y/o empeoramiento o de la FPI (fatiga, disnea, tos...)

*: Los efectos adversos que fueron causa de discontinuación de tratamiento en al menos 1% de pacientes fueron la elevación de enzimas hepáticas, neumonía, rash, y descenso de peso

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.

Los efectos gastrointestinales parecen ser dosis dependientes y pueden minimizarse disminuyendo dosis, tomándolo en medio de la comida o usando procinéticos.

6.2 Fuentes secundarias sobre seguridad

- La revisión de **Revue Prescrire**²⁹ pone el acento en los problemas dermatológicos, cardíacos gastrointestinales y elevación de transaminasas, por su frecuencia y severidad, que podrían ser limitantes de su uso. También cita la plausibilidad de relación con cáncer de vejiga, detectado en el ensayo 006 aunque resulta imposible determinar una relación causal.
 - **Takeda Y. et al, 2014**³⁰.- Revisa los datos de seguridad disponibles hasta el momento, tanto de ensayos clínicos como de comunicaciones de estudios postcomercialización. Respecto a los efectos adversos confirma que las razones más importantes de la discontinuación del tratamiento son los efectos adversos gastrointestinales, incluyendo la disminución de apetito, por lo que es importante su manejo. No existe preocupación por el posible efecto supresor de la inmunidad humoral y celular de pirfenidona, pero sí de fotogenotoxicidad, aunque se considera una posibilidad remota.
 - **Costabel et al, 2014**³¹.- Realizan una revisión de todos los datos disponibles de los efectos adversos de pirfenidona y recomendaciones de prevención y tratamiento. El paciente debe de ser prevenido frente a los mismos, formársele de su prevención y tratamiento, y debe discutirse con él las posibilidades de resolución.
- En relación a los efectos gastrointestinales, recomienda:
 - tomar el fármaco con comida (entre platos) y tomar las cápsulas por separado en pacientes susceptibles.
 - Si se esperan problemas, sugieren alargar el periodo de titulación de dosis (hay un EC en marcha al respecto).
 - Reducción de dosis: a 1 ó 2 cápsulas, 2-3 veces al día con comidas, comenzando con la reducción de la del momento del día que se vea más afectado, con reescalado posterior a dosis previa si se tolera
 - Interrupción temporal de dosis hasta resolución de síntomas y luego reintroducción.
 - Medicamentos procinéticos como domperidona, o metoclopramida, e incluso inhibidores de bomba de protones.
 - En relación a los efectos dermatológicos, recomienda:
 - Evitación de exposición solar (directa, indirecta y lámparas UV) unas horas tras la toma y uso de cremas protectoras activas frente a UVA y UVB, uso de ropas amplias, sombrero y guantes si es necesario.
 - Reducción de dosis en una cápsula 3 veces al día durante 7 días o hasta resolución de síntomas (hasta desaparición de rojez).
 - Interrupción temporal de toma y reinstauración de dosis aproximadamente a los 15 días.
 - Tras un evento severo debe de tener un seguimiento por la posibilidad de reajuste de dosis o suspensión temporal
 - Posible beneficio de tratamientos tópicos de quemaduras (ej. sulfadiazina argéntica).
 - Si ocurre un rash que no parece guardar relación con exposición solar debe de ser discontinuada permanentemente e iniciarse uso de antihistamínicos así como consideración de corticoides..
 - Se debe recomendar a los pacientes que vayan haciendo fotos de las lesiones que vayan teniendo.

6.3 Precauciones de empleo en casos especiales

6.3.1. 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.

6.3.2 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 (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

6.3.3. 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).

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental. Coste Eficacia incremental

Tabla 11.- Coste de tratamiento con pirfenidona

	PIRFENIDONA
Precio unitario (PVL+IVA)	- Envase de inicio (14 días): 600,96 " - Envase para 28 días (dosis estable): 2403,85" - Cada comprimido 9,54"
Posología	Para dosis estable a partir del día 15: 3 cápsulas / 8h → 9 cápsulas/día
Coste día	85,85 "
Coste tratamiento/año	31.335,25 "

Tabla 12.- Coste eficacia incremental de pirfenidona

Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Variables binarias					
Referencia	Variable evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (Pirfenidona-placebo)	CEI (IC 95%)
Noble et al ¹²	Pacientes con disminución en la CVF ⁻ 10% en la semana	Placebo	11 (6,38)	42.667,46 " *	469.342,06 (256.004,76, 1.621363,4) "

*Corresponde al coste de tratamiento de 72 semanas, periodo en el que se mide la variable (con las dos primeras semanas en fase de escalada de dosis)

Es decir, es necesario invertir 469.342,06 " en tratar 11 pacientes para que uno sólo de ellos consiga llegar a la semana 72 con una reducción de la CVF menor al 10%. En el mejor de los casos este objetivo se podría conseguir con un gasto de 256.004,76" y en el peor de los casos podría ascender hasta 1.621363,4" .

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

- **Loveman et al²⁷**.- Estudio farmacoeconómico que evalúa el coste efectividad de diferentes terapias farmacológicas y no farmacológicas. Para la realización se buscó bibliografía en 11 bases de datos (incluida Cochrane, MEDLINE y EMBASE). Se seleccionaron EC aleatorizados y controlados, EC controlados, evaluaciones económicas y estudios de calidad de vida relacionada con la salud. La perspectiva del modelo fue del Sistema Nacional de Salud y Servicios Sociales Británico. El horizonte temporal fue a 30 años. Los costes incluidos en el estudio fueron los del tratamiento, monitorización del mismo, tratamiento de las exacerbaciones agudas, trasplante de pulmón y efectos adversos. Estos costes fueron tomados del Sistema de Salud Británico. La unidad de eficacia fue el coste/QALY ganado mediante el CEI respecto la mejor alternativa. La tasa de descuento anual en coste y beneficios fue del 3,5%.

Figura 14.- Resumen de estudio económico tomado de 27

Table 4 Summary of base case results

Treatment	Total costs (£)	Total QALYs	ICER vs. BSC (£/QALY)	ICER vs. next best option (£/QALY)
BSC	3,084	2.98	-	-
Azathioprine & prednisolone	4,313	2.66	Dominated	Dominated
NAC triple therapy	5,021	3.03	41,811	Extended Dominance
Inhaled NAC	5,029	3.37	5,037	5,037
Sildenafil	12,008	3.11	68,116	Dominated
Pirfenidone	70,118	3.34	190,146	Dominated
Nintedanib	139,613	4.01	132,658	209,246

NB: Nintedanib uses an assumed cost.

Como se puede observar, el coste del nintedanib fue una aproximación al no haber sido fijado su precio oficialmente.

Concluye que pirfenidona no es coste efectiva, tomando como referencia la disponibilidad a pagar de 30.000 libras/QUALY ganado. En concreto, el CEI/QUALY estimado fue de 190.146 libras vs placebo.

- Análisis de NICE¹⁹. - Hace referencia a un estudio de coste efectividad realizado por el laboratorio fabricante. Tras el análisis y correcciones establecidas por el NICE, se concluye que es posible que el CEI para la pirfenidona en el tratamiento de pacientes con FPI y CVF \approx 80% de la prevista respecto a placebo sea de 24.000 libras (aplicando un programa de acceso para pacientes, que es un descuento en definitiva, y del que no se tienen datos). Por tanto es recomendable su empleo en pacientes con FPI y CVF entre el 50%-80% del valor previsto. Indica que hay que tener en cuenta que no se han incluido los costes del tratamiento de los efectos secundarios y que existe cierta incertidumbre en las tasas de supervivencia generadas en el modelo económico, por lo que hay que ser cautos con el resultado del informe.

7.3 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico

No existen estudios a gran escala de incidencia o prevalencia de FPI en los que basarse para el cálculo del impacto económico que supondrá para el Sistema de Salud el uso de este fármaco. Si tomamos como referencia los datos publicados en la guía ATS/ERS podríamos hablar de una incidencia anual de entre 4 y 7 /100.000 habitantes. Asturias cuenta con una población aproximada de 1.061.000 habitantes, lo que supondría entre 40-70 casos nuevos anuales diagnosticados. Asumiendo que el 60% de los nuevos casos se consideren de gravedad leve-moderada, el número de pacientes a tratar oscilaría entre 24 y 42. El coste oscilaría entre los 752.046-1.316.080,5" al año.

Hay que tener en cuenta que el padecimiento de enfermedades pulmonares de Asturias es de los más altos de España (por ejemplo: EPOC³², o enfermedades profesionales). Por tanto, se debe contemplar el riesgo de una infraestimación del impacto económico autonómico global, bien por uso de pirfenidona en diagnósticos í posiblesí o í probablesí, debido a dificultades del diagnóstico diferencial, bien por extensión de uso en pacientes más graves, bien porque la incidencia utilizada en los cálculos no sea de aplicación en nuestro ámbito, ya que hay cierta variabilidad de información de incidencia y los valores tienen tendencia al alza.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Se trata de un fármaco de administración por vía oral, y por tanto de uso sencillo y cómodo a nivel ambulatorio.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

Debido a la comodidad de uso no se espera que la efectividad del medicamentos se vea condicionada por cuestiones de conveniencia.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

- La Fibrosis pulmonar Idiopática es una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica, progresiva, que causa una gran discapacidad y acortamiento de la expectativa de supervivencia, cuyo diagnóstico diferencial es de gran importancia a efectos del abordaje terapéutico.
- La pirfenidona es opción única de tratamiento actualmente para tratamiento de FPI en España.
- La pirfenidona ha demostrado algún efecto de relevancia clínica sobre la progresión de la enfermedad y por tanto la calidad de vida de los pacientes afectados, con efectos

desconocidos sobre la supervivencia. Se precisa tratar 11 pacientes para que uno tenga como beneficio una disminución de FCV inferior al 10% a las 72 semanas.

- La pirfenidona presenta alta probabilidad de efectos adversos, especialmente gastrointestinales (NNH: 10), dermatológicos (rash y fotosensibilidad) con NNH 5-6 y neurológicos con NNH 14. Por tanto, se debe advertir al paciente y establecer un seguimiento apropiado para minimizar estos efectos.
- Es preciso establecer un seguimiento de la eficacia del tratamiento una vez instaurado para establecer las condiciones de suspensión del mismo ante falta de respuesta o ante la aparición de efectos adversos intolerables.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

- Con los cálculos realizados, la pirfenidona tendría un coste-eficacia incremental de 469.342,06 (IC 95%: 256.004,76- 1.621363,4).
 - Con los datos de incidencia disponibles, se calcula para Asturias que el número de nuevos casos anuales de FPI de gravedad leve-moderada, con un diagnóstico definitivo, oscilaría entre 24 y 42. El coste oscilaría entre los 752.046-1.316.080,5" al año.
 - Se advierte del riesgo en la estimación del impacto presupuestario en Asturias por incertidumbres en la incidencia de la enfermedad, dificultades del diagnóstico diferencial y por su condición de única alternativa en la misma.

9.2 Propuesta de decisión

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: **D2- . SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.**

9.3 Propuesta de condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Las autoras de este informe consideran pertinente que el diagnóstico de IPF, la decisión de tratamiento con pirfenidona y de criterios para discontinuación del mismo sea dependiente de la valoración de un equipo multidisciplinar (neumólogo, radiólogo y anatomo-patólogo) experimentado en esta patología, conforme también a la opinión de expertos en esta patología², .

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

Ñ **Nombre y apellidos:** Ana Isabel Rigueira García

Ñ **Institución en la que trabaja:** SESPA

Ñ **Institución que le vincula al informe.** Comité de evaluación de medicamentos de alto impacto

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

FIRMA

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

È **Nombre y apellidos:** Virginia García

È **Institución en la que trabaja:** SESPA

È **Institución que le vincula al informe.** Comité de evaluación de medicamentos de alto impacto

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

FIRMA

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol. 2013; 49(8):343-53.
- ² Xaubet A, Behr J, Bendstrup E, Cottin V, Hirani N, Köhler CM, Sköld CM. Review of idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis and management recommendations in Europe. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2013; 30:249-61. Disponible en: <http://www.mattioli1885.com/onlinejournals/index.php/sarcoidosis/article/view/3136> (accedido el 20/2/2015)
- ³ King TE. Approach to the adult with interstitial lung disease: clinical evaluation. Uptodate, 2015. [accedido el 22/2/2015]
- ⁴ Ryu JH, Moua T, Daniels ce, Hartman TE, Yi ES, Utz JP, Limper AH. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evolving Concepts. Mayo Clin Proc. 2014;89(8):1130-1142. doi:10.1016/j.mayocp.2014.03.016
- ⁵ Homman S , Sugino K, Sakamoto S. The usefulness of a disease severity staging classification system for IPF in Japan: 20 years of experience from empirical evidence to randomized control trial enrolment. Respiratory Investigation. 2015;53: 7. 12
- ⁶ Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014 (accedido el 2/2/2015); 370(22): 2093. 2101. doi:10.1056/NEJMoa1401739. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4116664/pdf/nihms606624.pdf>
- ⁷ King TE. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Uptodate®. 2015. [accedido 27/1/2015].
- ⁸ The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2014(accedido el 21/1/2015); 370:2093-2101. Doi: 10.1056/NEJMoa1401739 . Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1401739>
- ⁹ Woodcock HV, Maher tm. The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis F1000Prime Reports 2014(accedido el 20/2/2015), 6:16. doi: 10.12703/P6-16 Disponible en: <http://f1000.com/prime/reports/m/6/16/>
- ¹⁰ Centro de información de medicamentos de la AEMPS . CIMA- Laboratorio InterMune UK Ltd . Ficha técnica Esbriet® [accedido el 5/1/2015] . Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf
- ¹¹ Taniguchi et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Resp J.2010;35:821-829
- ¹² Noble et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY); two randomised trials. Lancet. 2011;377:1760-69
- ¹³ Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, 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 (accedido el 21/1/2015);12:143-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3216874/pdf/1465-9921-12-143.pdf>
- ¹⁴ King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, et al. 016 - Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2014; 370: 2083-92. P1PF-016.
- ¹⁵ Okuda R, Hagiwara E, Baba T, Kitamura H, Kato T, Ogura T. Safety and efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. Respiratory Medicine. 2013 (accedido el 21/1/2015); 107: 1431-7. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0954611113002230/1-s2.0-S0954611113002230-main.pdf?_tid=771e9832-bced-11e4-81c5-00000aab0f02&acdnat=1424869062_f32439ac18f5b2d3347a8e7e72acbc9b [accedido el 9/2/2015]
- ¹⁶ Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, Kina TE, Noble PW, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2014; 31: 198-205.
- Jiang C, Huang H, Liu J, Wang Y, Lu Z, et al. Adverse Events of Pirfenidone for the Treatment of Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE. 2012 (accedido el 19/2/2015); 7(10): e47024. doi:10.1371/journal.pone.0047024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3467250/pdf/pone.0047024.pdf>
- ¹⁸ Pirfenidone. Summary Review de la FDA (accedido el 20/1/2015). Reference ID: 3642437 Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/022535Orig1s000SumR.pdf
- ¹⁹ Landells L, Naidoo B, Pye R, Hirani N et al. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis NICE technology appraisal guidance 282. © NICE 2013 (accedido el 20/2/2015). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA282>
- ²⁰ Montes Escalante IM, Sierra García F, Santos Ramos B. Pirfenidona En Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) Informe Para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales De Andalucía. 1/5/2012. Citado el: 9/10/2014
- ²¹ Wells AU, Behr J, Costabel U, Cottin V, Poletti V. Hot off the breath: mortality as a primary end-point in IPF treatment trials: the best is the enemy of the good. Thorax 2012 (accedido el 21/1/2015);67:938-40. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202580. Disponible en: <http://thorax.bmj.com/content/67/11/938.full.pdf>
- ²² King TE, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Leff JA et al. All-Cause Mortality Rate in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Implications for the Design and Execution of Clinical Trials. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2014;189:825-31. doi: 10.1164/rccm.201311-1951OC.
- ²³ Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, 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. 2011;183:788. 824.
- ²⁴ Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE, Raghu G, for the Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet) Randomized Trial of N-acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis N Engl J Med. 2014 (accedido el 20/2/2015); 370(22): 2093. 2101. doi:10.1056/NEJMoa1401739. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1401739>
- ²⁵ 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
- ²⁶ Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(9):1040-7
- ²⁷ Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J, O'Reilly KMA et al. The effectiveness and cost effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic

evaluation. BMC Pharmacology and Toxicology. 2014 (accedido el 20/2/2015);15:63. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/2050-6511/15/63>

²⁸ Canadian Drug Expert Committee. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pirfenidone (Esbriet . InterMune International AG) Indication: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. March 20, 2013 (accedido el 2/2/2015). Disponible en: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Esbriet_April-24-13.pdf

²⁹ Anon. Pirfenidone. First no to harm. Rev Prescrire. 2013; 22(138): 117-9 (traducción de Rev Prescrire.2012; 32 (350):888-91.

³⁰ Takeda Y, Tsujino K, Kijima T, Kumanogoh A.. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. Patient Preference and Adherence. 2014 (accedido el 21/1/2015):8 361. 370. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968083/pdf/ppa-8-361.pdf>

³¹ Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, Dewint P, Egan JJJ, Ferguson J et al. Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Expert Panel Discussion on the Management of Drug-Related Adverse Events. Adv Ther . 2014 (accedido el 21/1/2015); 31:375. 391 DOI 10.1007/s12325-014-0112-1. Disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4003341/pdf/12325_2014_Article_112.pdf

³² Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran-Tauleria E, García Río F, Martínez J et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. Archivos de Bronconeumología. 2010;46(10): 522. 530.

ANEXO 1. Impacto económico calculado con el precio financiado

A continuación se ofrecen los cálculos económicos descritos en el informe pero tomando como referencia el precio financiado.

Tabla 1.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por envase*
Cápsulas de gelatina dura 267 mg	63	685364	420,67 "
Cápsulas de gelatina dura 267 mg	252	685365	1.682,60 "

Tabla 11.- Coste de tratamiento con pirfenidona

PIRFENIDONA	
Precio unitario (PVL+IVA)	- Envase de inicio (14 días): 420 " - Envase para 28 días (dosis estable): 1680,01" - Cada comprimido 6,67"
Posología	Para dosis estable a partir del día 15: 3 cápsulas / 8h → 9 cápsulas/día
Coste día	60,03 "
Coste tratamiento/año	21.910,95 "

Tabla 12.- Coste eficacia incremental de pirfenidona

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias					
Referencia	Variable evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (Pirfenidona-placebo)	CEI (IC 95%)
Noble et al ¹²	Pacientes con disminución en la CVF 10% en la semana	Placebo	11 (6,38)	30.255,12*	332.806,32 (181.530,7, 1.149.694,5)

*Corresponde al coste de tratamiento de 72 semanas, periodo en el que se mide la variable

Es decir, es necesario invertir 332.806" 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 181.530,7" y en el peor de los casos podría ascender hasta 1.149.694,5" .

7.3 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico

No existen estudios a gran escala de incidencia o prevalencia de FPI en los que basarse para el cálculo del impacto económico que supondrá para el Sistema de Salud el uso de este fármaco. Si tomamos como referencia los datos publicados en la guía ATS/ERS podríamos hablar de una incidencia anual de entre 4 y 7 /100.000 habitantes. Asturias cuenta con una población aproximada de 1.061.000 habitantes, lo que supondría entre 40-70 casos nuevos anuales diagnosticados. Asumiendo que el 60% de los nuevos casos se consideren de gravedad leve-moderada, el número de pacientes a tratar oscilaría entre 24 y 42. El coste oscilaría entre los 525.862-920.260" al año.