



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pirfenidona (Esbriet®) en el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

IPT, 53/2016

Versión 1

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016[†]

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica, limitada a los pulmones, de etiología desconocida, que afecta generalmente a adultos mayores de 50 años y que se caracteriza clínicamente por un deterioro progresivo de la función pulmonar con disnea como síntoma principal (1). Se trata de una enfermedad rara, con una incidencia estimada de entre 4,6 y 7,4 por cada 100.000 habitantes, y una prevalencia de 13/100.000 en mujeres y 20/100.000 en hombres. De acuerdo con estos datos, se calcula que actualmente esta enfermedad podría estar afectando a unas 7.500 personas en España (2). Para su diagnóstico definitivo se requiere la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (exposición ambiental u ocupacional, enfermedades del tejido conectivo o toxicidad por fármacos), así como la evidencia radiológica de patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) y/o la presencia de un patrón histológico de NIU en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar quirúrgica (2).

El cuadro clínico de la FPI es de comienzo insidioso y suele caracterizarse por disnea de esfuerzo progresiva, en muchas ocasiones acompañada de tos improductiva, crepitantes bibasales en la auscultación y acropaquias. La historia natural es variable e impredecible en el momento de su diagnóstico, presentando un mal pronóstico, con una supervivencia media estimada de 2 a 5 años desde el inicio de los síntomas (2).

Hasta la fecha, existen dos principios activos autorizados para el tratamiento de la FPI: pirfenidona (Esbriet®), aprobado en noviembre de 2011 (3,4) y nintedanib (Ofev®), que lo fue en marzo de 2015 (5).

Durante años el tratamiento con glucocorticoides y/o inmunomoduladores (azatioprina o ciclofosfamida) y/o N-acetilcisteína (NAC) ha sido considerada una opción de tratamiento, si bien en la actualidad no se recomienda su uso debido a su falta de eficacia demostrada (6-9). En estadios evolucionados, el trasplante pulmonar es el único tratamiento para la FPI que ocasiona una importante mejoría funcional e incremento de la supervivencia a 1, 5 y 10 años del 74%, 45% y 22%, respectivamente (10).

PIRFENIDONA (ESBRIET®)

Esbriet (pirfenidona) está indicado en adultos para el tratamiento de la FPI de leve a moderada.

Se trata de un medicamento cuyo tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la FPI. Fue designado medicamento huérfano en noviembre de 2004 (11).

Se presenta en cápsulas duras que contienen 267 mg de principio activo (3,4).

La posología recomendada es de una cápsula, tres veces al día (801 mg/día) durante los primeros 7 días de tratamiento, que debe aumentarse a dos cápsulas, administradas tres veces al día (1.602 mg/día) entre los días 8 y 14 de tratamiento y, a partir de los 15 días, de tres cápsulas, tres veces al día (2.403 mg/día).

Los pacientes que dejen de tomar pirfenidona 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, puede reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Farmacología

Pirfenidona pertenece al grupo terapéutico de los inmunosupresores, código ATC: L04AX05. Aunque su mecanismo de acción no se conoce muy bien todavía, los datos disponibles indican que posee propiedades antifibróticas y antiinflamatorias en una serie de sistemas *in vitro* y en modelos animales de fibrosis pulmonar (fibrosis inducida por bleomicina y trasplante) (3,4).

La FPI 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 pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

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).

Eficacia

La eficacia clínica de pirfenidona se ha estudiado en cuatro estudios de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con FPI (3,4, 12-14). Tres de ellos (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016) (12,14) fueron multinacionales, y uno (SP3) (13) se realizó en Japón.

Estudios PIPF-004 (n=435) y PIPF-006 (n=344) (Estudios CAPACITY) (12)

El objetivo de estos estudios fue evaluar la eficacia y seguridad de pirfenidona administrada a la dosis de 2.403 mg/día en comparación con placebo en pacientes con FPI. Ambos estudios fueron casi idénticos en su diseño, aunque con algunas diferencias, como la presencia de un grupo de dosis intermedia (1.197 mg/día) en el estudio PIPF-004.

Los pacientes incluidos debían tener un diagnóstico radiológico y clínico establecido y evidencia de progresión de la FPI, de acuerdo a los siguientes criterios: a) Síntomas clínicos consistentes con FPI, incluyendo disnea inexplicada de inicio insidioso durante el esfuerzo; b) Diagnóstico de FPI en los 48 meses previos; c) Edad entre 40 y 80 años, ambos incluidos; d) Capacidad vital forzada (CVF) \geq 50% del valor esperado; e) Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco) corregida por hemoglobina \geq 35% del valor predicho; f) Ausencia de evidencias de mejoría en la gravedad de FPI en el año anterior al inicio del estudio; g) Distancia recorrida $>$ 150 metros con saturación de oxígeno \geq 83% en el test de la marcha de los seis minutos (TM6M).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 13 de septiembre de 2016

Los principales criterios de exclusión, entre otros, fueron: a) Disminución de los síntomas en los seis meses previos; b) Características clínicas de neumonía intersticial idiopática distintas a FPI; c) Evidencia conocida de hipertensión pulmonar, asma, tuberculosis, bronquiectasias, aspergilosis o infección respiratoria severa coexistente.

Durante el estudio, no se permitió el uso de corticosteroides, medicamentos citotóxicos, agentes inmunosupresores e inmunomoduladores y antagonistas de los receptores de la endotelina para tratar la FPI de manera continuada. No obstante, sí se permitió el uso aislado durante periodos cortos de tiempo de azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides o acetilcisteína para tratar exacerbaciones agudas de la FPI, descompensación aguda respiratoria o progresión de la enfermedad, todas ellas previamente definidas en el protocolo.

En ambos estudios la variable principal fue la variación en el porcentaje de la capacidad vital forzada (CVF) esperada a la semana 72 con respecto a los valores iniciales.

Las variables secundarias más importantes fueron: a) Supervivencia libre de progresión, definida como la primera ocurrencia de un descenso absoluto del 10% en el porcentaje de la CVF o del 15% en el DLCO corregido por hemoglobina, ambos con respecto a los valores iniciales o muerte; b) Cambio absoluto medio en el porcentaje del valor esperado de la DLco, en la puntuación de disnea (estudiada mediante el Cuestionario de disnea de la Universidad de San Diego, California (UCSD SOBQ) y en la distancia recorrida en el TM6M; c) Tiempo hasta empeoramiento de la FPI, definido como la aparición de la primera exacerbación aguda de FPI, muerte relacionada con la FPI, trasplante pulmonar u hospitalización por causas respiratorias.

Como variables exploratorias se analizaron la tasa de muerte por cualquier causa y la tasa de muerte por FPI.

En el estudio PIPF-004, la mayoría de pacientes eran hombres (68% en el grupo tratado con la dosis alta de pirfenidona y 74 % en el que recibió placebo) con una media de edad de 66 años en ambos grupos.

La CVF era del 74,5% en el grupo que recibió la dosis alta de pirfenidona y del 76,2% en el grupo placebo, con respecto a los valores esperados. El porcentaje del valor predicho de DL_{CO} era del 46% en ambos grupos. La distancia recorrida en el TM6M era de 411 metros y 410 metros, respectivamente.

El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la aleatorización fue de $1,3 \pm 0,96$ años en el grupo tratado con 2.403 mg/día de pirfenidona, mientras que en el grupo que recibió placebo fue de $1,4 \pm 1,12$ años. El 48% y 47% de los pacientes, respectivamente, habían sido diagnosticados de FPI en el año anterior a su inclusión en el estudio.

En el segundo estudio (PIPF-006), el 72% de los pacientes incluidos eran hombres, con una media de edad de 67 años en ambos brazos.

La CVF fue del 74,9% en el grupo aleatorizado a recibir pirfenidona y del 73,1% en el grupo placebo, en ambos casos con respecto al valor predicho. El DL_{CO} era del 47,8% en el grupo tratado con pirfenidona y del 47,4% en el grupo que recibió placebo, ambos con respecto al valor predicho. La distancia media recorrida en el TM6M era de 378 metros y 399 metros, respectivamente.

El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la aleatorización fue de $1,2 \pm 1,09$ años en el grupo tratado con pirfenidona, mientras que en el grupo que recibió placebo fue de $1,1 \pm 0,99$ años. El 58% y 62% de los pacientes, respectivamente, habían sido diagnosticados de FPI en el año anterior a su inclusión en el estudio.

Variable principal y evaluación por categorías

En el estudio PIPF-004, la diferencia absoluta respecto a placebo en la variación del porcentaje de la CVF esperada fue del 4,4% (IC 95%: 0,7% a 9,1%; p=0,001).

El tratamiento con pirfenidona redujo significativamente menos el porcentaje de la CVF esperada con respecto a placebo entre el momento basal y la semana 24 (diferencia absoluta: 2,5%; p=0,014), semana 36 (diferencia absoluta: 4,6%; p<0,001), semana 48 (diferencia absoluta: 4,8%; p<0,001) y semana 60 (diferencia absoluta: 4,1%; p<0,001).

En términos absolutos, la CVF (media) a las 72 semanas empeoró 318 ml con pirfenidona y 475 ml con placebo, con una diferencia de 157 ml (menos empeoramiento) a favor de pirfenidona (p =0,004) (14).

A continuación se muestra la evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1. Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio PIPF-004

	Pirfenidona 2.403 mg/día (n = 174)	Placebo (n= 174)
Disminución \geq 10%, muerte o trasplante pulmonar	35 (20%)	60 (35%)
Disminución menor del 10%	97 (56%)	90 (52%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

En el estudio PIPF-006, la diferencia absoluta respecto a placebo en la variación en el porcentaje de la CVF esperada fue de 0,6% (-3,5 a -4,7; p=0,501).

El tratamiento con pirfenidona redujo menos el porcentaje de la CVF esperada con respecto a placebo entre el momento basal y la semana 24 (diferencia absoluta: 2,8%; p<0,001), semana 36 (diferencia absoluta: 2,4%; p<0,011) y semana 48 (diferencia absoluta: 1,9%; p=0,005), mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas a la semana 60 (diferencia absoluta: 0,6%; p=0,172).

En términos absolutos, los pacientes tratados con pirfenidona presentaron un menor empeoramiento de la CVF a la semana 24 versus el valor basal (pirfenidona -70 ml vs. placebo -175 ml; Dif.: 105 ml; p<0,001), semana 36 versus el valor basal (pirfenidona: -108 ml vs. placebo -190 ml; Dif.: 82 ml; p= 0,021) y semana 48 (pirfenidona: -220 ml vs placebo -274 ml; Dif.: 54 ml; p=0,006), pero no así a las 72 semanas versus el valor basal (pirfenidona -379 ml vs placebo -373 ml; Dif.: -5,4 ml; p =0,5333) (14). En la tabla 2 se recoge la evaluación por categorías de la variable principal.

Tabla 2. Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio PIPF-006

	Pirfenidona 2.403 mg/día (n = 171)	Placebo (n= 173)
Disminución \geq 10%, muerte o trasplante pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Disminución menor del 10%	88 (52%)	89 (51%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

Variables secundarias

A continuación se muestran los resultados obtenidos en las variables secundarias para el estudio PIPF-004, que fueron estadísticamente significativos únicamente para la supervivencia libre de progresión.

Tabla 3. Variables secundarias en el estudio PIPF-004

	Diferencia absoluta pirfenidona 2.403 mg/día vs. placebo (IC 95%)	valor p
Supervivencia libre de progresión	0,64 (0,44 – 0,95)	0,023
Cambio medio en la distancia en el TM6M (metros)	16,4 (-10,9 – 43,7)	0,171
Cambio medio en Dlco (% del valor predicho)	2,0 (-0,4 – 4,4)	0,145
Cambio medio en la puntuación de disnea	-3,1 (-8,5 – 2,3)	0,509
Tiempo hasta empeoramiento en la FPI	0,84 (0,50 – 1,42)	0,515

Los resultados para las variables secundarias obtenidos en el estudio PIPF-006 se recogen en la tabla 4, que fueron estadísticamente significativos sólo para el cambio medio en el test de la distancia recorrida en 6 minutos.

Tabla 4. Variables secundarias en el estudio PIPF-006

	Diferencia absoluta pirfenidona 2.403 mg/día vs. placebo (IC 95%)	valor p
Supervivencia libre de progresión	0,84 (0,58 – 1,22)	0,355
Cambio medio en la distancia en el TM6M (metros)	31,8 (3,2 – 60,4)	0,0009
Cambio medio en Dlco (% del valor predicho)	-0,5 (-3,2 – 2,2)	0,996
Cambio medio en la puntuación de disnea	-2,0 (-7,6 – 3,6)	0,604
Tiempo hasta empeoramiento en la FPI	0,73 (0,43 – 1,24)	0,248

Estudio SP3 (n=275) (13)

El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia y seguridad de la administración oral de pirfenidona en pacientes con FPI durante un año de tratamiento. En total se incluyeron a 275 pacientes de entre 25 y 75 años, con un diagnóstico de FPI determinado según los criterios de las guías europea y americana de 2010 (16) así como de la sociedad respiratoria japonesa (17).

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir pirfenidona a dosis de 1.800 mg/día, dosis de 1.200 mg/día y placebo, con un ratio 2:1:2, respectivamente. Se permitió durante el tratamiento el uso concomitante de corticoides orales a dosis ≤ 10 mg/día.

La variable principal fue el cambio en la capacidad vital respecto a los valores iniciales a la semana 52.

Como variable secundaria se evaluó la supervivencia libre de progresión, definiéndose la progresión como la muerte y/o descenso del 10% o más en la capacidad vital con respecto a los valores iniciales.

La mayoría de pacientes eran hombres (79% en el grupo que recibió pirfenidona a la dosis alta, 85,5% en el que recibió la dosis intermedia y 78% en el grupo placebo), con una media de edad de 65, 64 y 65 años, respectivamente. La capacidad vital inicial fue en torno a los 2,4 L en los tres grupos. El 7,4% y 10,9% de los pacientes aleatorizados a recibir la dosis alta o intermedia de pirfenidona, respectivamente, utilizaron de manera concomitante corticosteroides orales, en comparación al 4,8% en el grupo placebo.

Se observaron diferencias en las características basales de la población de estudio en relación a los antecedentes de tabaquismo (4,6% de pacientes en el grupo que recibió pirfenidona a altas dosis frente al 12,5% en el grupo placebo), si bien un análisis posterior no reveló un efecto significativo del tabaquismo sobre el cambio en la capacidad vital. También hubo diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes con niveles de desaturación inferiores al 88% en el TM6M (31,5% en el grupo pirfenidona a altas dosis frente a 23,1% en el grupo placebo).

Los cambios medios ajustados en la capacidad vital en la semana 52 con respecto a los valores iniciales (variable principal), fueron de -0,09 L en el grupo que recibió la dosis alta de pirfenidona en comparación con -0,16 L en el grupo placebo. La diferencia (0,07 L) fue estadísticamente significativa ($p=0,0416$).

En cuanto a la supervivencia libre de progresión, se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó la dosis superior con respecto a placebo ($p=0,0280$), sin que se apreciaran con la dosis inferior ($p=0,0655$).

Estudio PIPF-016 (n=555) (Estudio ASCEND) (14)

El objetivo de este estudio fue confirmar la eficacia y seguridad de pirfenidona, administrada a la dosis de 2.403 mg en comparación con placebo.

Los pacientes a incluir debían tener edades comprendidas entre los 40 y 80 años así como un diagnóstico de FPI, con evidencia radiológica de patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) y/o la presencia de un patrón histológico de NIU en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar quirúrgica. Otros criterios de inclusión fueron un rango de la CVF entre el 50 y 90% de la CVF y un rango entre el 30 y 90% de la DL_{CO}, ambos con respecto a los valores esperados, ratio CVF entre volumen espiratorio forzado (VEF₁) de 0,80 o mayor y TM6M de 150 metros o más.

Entre los criterios de exclusión se encontraban, entre otros, empeoramiento clínico significativo en la FPI entre el momento del screening y el primer día, respuesta broncodilatadora, definida como un aumento mayor o igual al 12% así como un aumento de 200 ml en el VEF₁ predicho, uso de tabaco en los 3 meses anteriores al screening, historia de asma o EPOC. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o pirfenidona a la dosis de 2403 mg/día.

La variable principal fue la variación en el porcentaje de la capacidad vital forzada (CVF) esperada a la semana 52 con respecto a los valores iniciales.

Como variables secundarias clave se estudiaron el cambio en el TM6M y la progresión libre de enfermedad, definida como el tiempo hasta la primera ocurrencia de cualquiera de los siguiente: descenso de 10 puntos porcentuales o más en el porcentaje de la CVF sobre el valor esperado, descenso confirmado de 50 metros o más en el TM6M o muerte.

Como variables secundarias adicionales se evaluaron los cambios en la disnea, evaluada con el Cuestionario de disnea de la Universidad de San Diego, California (UCSD SOBQ), la tasa de muerte por cualquier causa y la tasa de muerte por FPI, todas ellas analizadas a la semana 52.

Se cribaron a un total 1.562 pacientes, de los cuales 1.007 (64%) fueron excluidos por no cumplir los criterios establecidos en la TACAR o biopsia pulmonar (n=445 pacientes), por presentar una CVF <50% o >90% (n=200) ó una DLco <30% o >90% (n=171) o un ratio VEF₁/CVF <0,80 (n=152) o por tener un mayor grado de enfisema que de fibrosis (n=130). Finalmente, 555 pacientes fueron aleatorizados (278 a pirfenidona y 277 a placebo).

La mayoría de pacientes eran hombres (79,9% y 76,9% del total en los grupos pirfenidona y placebo, respectivamente), con una media de edad de 68 años en ambos casos. En general, los grupos estaban bien balanceados con respecto a las características basales, excepto en el sexo (79,9% de hombres incluidos en el grupo pirfenidona y 76,9% en el grupo placebo), y en los antecedentes de tabaquismo (66,2% y 61,0%, respectivamente), si bien éstas no fueron significativas.

Con respecto a los ensayos PIPF-004 y PIPF-006, se modificaron ciertos criterios de inclusión con lo que se incluyeron pacientes con mayor riesgo de progresión (14).

El porcentaje de la capacidad vital forzada era del 67,8% en el grupo que recibió pirfenidona y del 68,6% en el grupo que recibió placebo, en ambos casos respecto al valor predicho. La media en la distancia recorrida en el TM6M era de 415 y 421 metros, respectivamente.

Variable principal

El porcentaje de la CVF esperada empeoró menos entre la situación basal y la semana 52 de tratamiento en los pacientes que recibieron pirfenidona (n=278) que en los pacientes que recibieron placebo (n=277; p<0,001, ANCOVA por rangos).

En términos absolutos, la CVF [media (desviación estándar)] a las 52 semanas empeoró 235 ml (457 ml) con pirfenidona y 428 ml (679 ml) con placebo, con una diferencia de 193 ml (menos empeoramiento) a favor de pirfenidona (p <0,001) (15).

En la semana 52 se observó una reducción con respecto a la situación basal del porcentaje de la CVF esperada $\geq 10\%$ o la muerte en el 17% de los pacientes que recibieron pirfenidona, frente a un 32% de los que recibieron placebo (p<0,001) (Tabla 5).

Tabla 5. Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 52 de tratamiento en el estudio ASCEND

	Pirfenidona 2.403 mg/día (n = 278)	Placebo (n= 277)
Disminución $\geq 10\%$ en CVF o muerte	46 (17%)	88 (32%)
Disminución en CVF < 10%	169 (61%)	162 (58%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

Variables secundarias

La distancia recorrida en el TM6M se redujo significativamente menos en los pacientes tratados con pirfenidona respecto a los pacientes que recibieron placebo entre el momento basal y la semana 52 (p=0,036, ANCOVA por rangos); esta distancia se redujo ≥ 50 metros en el 26% de los pacientes que recibieron pirfenidona y en el 36% de los que recibieron placebo.

En comparación con placebo, pirfenidona redujo el riesgo relativo de muerte o progresión de la enfermedad en un 43% (HR: 0,57; IC95%: 0,43-0,77; p<0,001).

La proporción de pacientes con uno de los componentes de esta variable como primer evento fue inferior en el grupo tratado con pirfenidona en comparación con placebo.

El análisis del Cuestionario de disnea de la Universidad de San Diego, California (UCSD SOBQ), no mostró diferencias significativas entre grupos con respecto a la disnea, con una puntuación de 20 puntos o más (indicando empeoramiento o muerte) en 81 pacientes del grupo pirfenidona (29,1%) vs. 100 pacientes en el grupo que recibió placebo (36,1%)- diferencia absoluta del 7%, p=0,16).

Mortalidad en estudio PIPF-016 (variable secundaria)

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre pirfenidona y placebo, tanto en la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,55, IC 95%: 0,26-1,15; p=0,10) como en la mortalidad relacionada con FPI (HR: 0,44, IC 95%: 0,11-1,72; p=0,23), mientras que sí se observaron en el caso de la supervivencia libre de progresión (HR: 0,57; IC95%: 0,43 - 0,77; p<0,001).

Análisis combinados de estudios

• Análisis combinado de mortalidad de los estudios PIPF-004, PIPF-006

En el análisis exploratorio conjunto de ambos estudios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de muertes por cualquier causa (HR: 0,77; IC95%: 0,47-1,28; p=0,315) y la mortalidad relacionada con FPI (HR: 0,62; IC95%: 0,35-1,13) (3, 4). Por el contrario, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio en el porcentaje de CVF, en la distancia recorrida en el TM6M y la supervivencia libre de progresión.

• Análisis combinado de mortalidad de los estudios PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016

En un análisis combinado especificado previamente de los estudios PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016 en el mes 12, la mortalidad por cualquier causa fue significativamente menor en el grupo que recibió 2.403 mg/día de pirfenidona (3,5%, 22 de 623 pacientes) que en el grupo con el placebo (6,7%, 42 de 624 pacientes), lo que supuso una reducción del 48% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa durante los 12 primeros meses [HR 0,52 (IC 95%: 0,31-0,87), p=0,01] (3).

Seguridad

La seguridad de pirfenidona se ha evaluado en 1.650 voluntarios y pacientes, realizándose seguimiento a más de 170 pacientes en estudios abiertos por un periodo superior a cinco años, llegando, en algunos casos, a diez (3,4).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la experiencia en los estudios clínicos que compararon pirfenidona a una dosis de 2.403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,4% vs. 12,2%), erupción cutánea (26,2% vs. 7,7%), diarrea (18,8% frente al 14,4%), cansancio (18,5% vs. 10,4%), dispepsia (16,1% vs. 5,0%), anorexia (11,4% vs. 3,5%), cefalea (10,1% vs. 7,7%) y reacción por fotosensibilidad (9,3% vs. 1,1%).

Efectos gastrointestinales

El tratamiento con pirfenidona se asocia con una relación dosis respuesta a efectos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea.

Asimismo, se ha descrito pérdida de peso y falta de apetito en los pacientes tratados con pirfenidona, motivo por el cual debe vigilarse el peso de los pacientes y realizar las recomendaciones oportunas

respecto a la ingesta calórica en caso de que se considere que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Función hepática

Se han observado elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad en pacientes que recibieron tratamiento con pirfenidona. Por esta razón, es necesario realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con pirfenidona a los intervalos recogidos en la ficha técnica y realizar los ajustes de dosis necesarios en los pacientes con tales incrementos.

Fotosensibilidad

Se ha observado fotosensibilidad con pirfenidona que se manifiesta como erupción cutánea que es transitoria. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que sea necesario ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.

Angioedema

Asimismo, se han recibido notificaciones de angioedema (algunas de ellas graves) tales como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración sibilante, relacionadas con el uso de pirfenidona tras su comercialización, siendo estas reacciones poco frecuentes. Estos pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento y ser tratados de acuerdo a los protocolos asistenciales. Pirfenidona no debe emplearse en pacientes con antecedentes de angioedema debido al tratamiento.

Mareos y cansancio

Se ha descrito mareos y astenia en pacientes tratados con Pirfenidona (3, 4). En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días.

Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que sea necesario realizar ajuste de dosis o interrumpir el tratamiento.

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con pirfenidona. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

DISCUSIÓN

Pirfenidona fue el primer principio activo que se autorizó para el tratamiento de la FPI de leve a moderada. Con los datos presentados para la autorización inicial, pirfenidona mostró diferencias modestas aunque relevantes frente a placebo en la tasa anual de deterioro de la CVF: dos de los tres estudios (004 y SP3) (12, 13) mostraron superioridad de pirfenidona en reducir el deterioro en la CVF, pero un tercer estudio (006) no mostró diferencias a las 72 semanas (12). Por ello, se llevó a cabo un cuarto estudio confirmatorio (ASCEND, PIPF-016), tras la autorización inicial europea, el cual confirmó la superioridad de pirfenidona sobre placebo en enlentecer el deterioro en la CVF (14).

En cuanto a variables secundarias, los estudios CAPACITY (12) no mostraron diferencias significativas de pirfenidona en comparación con placebo en la mayoría de las mismas, y con disparidad de significación estadística en supervivencia libre de progresión (diferencias significativas en el PIPF-04 pero no en el

PIPF-06) y la mejora de la distancia recorrida a los 6 minutos (diferencias significativas en el estudio PIPF-006, pero no en el PIPF-004). No obstante, el estudio ASCEND (14) demostró una mejora en diversas variables secundarias relevantes, tales como la progresión de la enfermedad o el test de distancia recorrida a los 6 minutos, aunque no así en la calidad de vida.

No existe un consenso para definir la FPI leve-moderada, correspondiendo aproximadamente a una CVF de entre el 50% y el 80% del valor esperado (NICE) (18).

Debido a que en los ensayos clínicos se incluyó a una población con FPI de leve a moderada, existe incertidumbre sobre si la eficacia puede extrapolarse a los pacientes más graves (CVF < 50% del valor previsto) o a pacientes con obstrucción de la vía aérea con un ratio $VEF_1/CVF < 0,8$ o con enfisema asociado (excluidos en el estudio ASCEND) (19) (1).

Con respecto a resultados en subgrupos, un análisis integrado de estudios 004, 006 y 016 mostró resultados consistentes en la variable principal de cambio en la CVF en los diversos subgrupos analizados (edad, sexo, raza, región, CVF basal, estatus de fumador), excepto por una interacción con tendencia a un mayor efecto en los pacientes con tiempo desde diagnóstico mayor de un año que en los de diagnóstico en el último año (15).

En otro análisis integrado de los estudios 004 y 006, llevado a cabo por el NICE (18), se observó una mayor eficacia en las variables que estudiaron la capacidad vital forzada, la supervivencia libre de progresión y la distancia recorrida en el TM6M en los pacientes con una CVF < 80% del valor esperado, en comparación con aquéllos que tenían una CVF > 80%.

El perfil de efectos adversos de pirfenidona incluye reacciones adversas gastrointestinales (náuseas, diarrea), cutáneas (erupción, fotosensibilidad), e inmunológicas (angioedema). También puede haber sintomatología general (cansancio, mareos, anorexia, cefalea) y alteraciones hepáticas (elevación de transaminasas) que requieren control de la función hepática antes y durante el tratamiento.

Los únicos tratamientos autorizados hasta la fecha para el tratamiento de esta patología son pirfenidona (3, 4) y nintedanib (5). Ambos medicamentos han mostrado, en estudios aislados, una tendencia a mejorar la supervivencia en comparación con placebo. Con pirfenidona, además, se observó, en un análisis combinado de tres estudios, una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de mortalidad durante los 12 primeros meses (HR: 0,52 [IC 95%: 0,31-0,87], $p=0,01$) (3, 4). No obstante, otro análisis exploratorio de los estudios PIPF-004 y PIPF-006 no mostró diferencias significativas. Asimismo, las muertes (incluyendo las relacionadas con FPI) no fueron adjudicadas por un comité de adjudicación de eventos, en ambos estudios. Por todo ello, es difícil extraer conclusiones definitivas al respecto (15).

Según los resultados procedentes de un meta-análisis con comparación indirecta, no puede establecerse de manera concluyente que existan o no diferencias entre nintedanib y pirfenidona en relación a la eficacia (20). Esta afirmación va en línea con una comparación indirecta ajustada realizada por el GCPT.

Tampoco pueden extraerse conclusiones respecto a la eficacia y seguridad de la administración concomitante de ambos principios activos, debido a las limitaciones del único estudio disponible al respecto (focalizado en variables farmacocinéticas, escaso número de pacientes y corta duración) (21).

Finalmente, desde la autorización inicial de pirfenidona se han publicado diversos estudios en condiciones normales de uso. Un estudio en 502 pacientes en Japón mostró aproximadamente un tercio de abandonos por falta de tolerabilidad durante el primer año (principalmente debida a efectos adversos gastrointestinales y fotosensibilidad), aunque se previno el deterioro de la CVF en más

de la mitad de los pacientes a los 3 años (22). Dichos resultados son consistentes con el perfil de eficacia y seguridad observado con pirfenidona en los estudios que apoyaron su autorización inicial.

CONCLUSIÓN

Esbriet® (pirfenidona) es un medicamento autorizado para el tratamiento de la FPI en adultos.

Ha demostrado disminuir el deterioro de la CVF en pacientes con FPI de leve a moderada, existiendo incertidumbres respecto a su eficacia en los grupos más graves debido a la ausencia de datos.

No puede establecerse si existen diferencias con nintedanib, el otro principio activo autorizado hasta el momento para el tratamiento de la FPI.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez evaluada la relación coste/ eficacia de pirfenidona y nintedanib y estimado el impacto presupuestario que supone su introducción en terapéutica, se recomienda priorizar la utilización de pirfenidona en aquellos pacientes en los que la evidencia clínica muestra un claro beneficio: FPI leve-moderada, con solicitud para trasplante pulmonar o no candidatos al mismo, patrón no obstructivo ni borderline -con una razón FEV1/CVF superior a 0,8-, y DLCO predicho de 35%-90%.

Una vez instaurado el tratamiento, se debe realizar una evaluación a los 6-12 meses, por si existe falta de respuesta (reducción de CVF >10% o de DLCO \geq 15% en un periodo interanual o inferior) en ese caso habría que suspender el tratamiento y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas.

En la selección de pirfenidona o nintedanib se tendrán en cuenta criterios de eficiencia. Es preciso recordar que no existen datos clínicos para recomendar su uso secuencial.

REFERENCIAS

1. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192: e3-19.
2. 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: 343-53.
3. Ficha técnica autorizada Esbriet® (pirfenidona). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf [Acceso marzo de 2016].
4. Informe de Evaluación Público Europeo (EPAR) de Esbriet® (pirfenidona). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002154/WC500103073.pdf [Acceso marzo de 2016].
5. Ficha técnica autorizada. Ofev® (nintedanib) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf [acceso marzo de 2016].
6. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco I. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 3: CD002880.
7. Davies HR, Richeldi L, Waltwers EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 3: CD003134.
8. Spagnolo P, del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walter ER, et al. Nonsteroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 9: CD003134.
9. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2093-101.
10. George TJ, Arnaoutakis GJ, Shah AS. Lung transplant in idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Surg*. 2011; 146: 1204-9.
11. Public summary of opinion on orphan designation. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006133.pdf [acceso julio de 2016].
12. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-9.
13. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010; 35: 821-9.
14. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370: 2083-92.
15. US Food and Drug Administration. Esbriet® (pirfenidone) statistical review. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/022535Orig1s000StatR.pdf [Acceso abril de 2016].
16. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 646-64.
17. Japanese Respiratory Society's Committee formulating diagnosis and treatment guideline for diffuse lung diseases. Clinical diagnostic and treatment guidance for idiopathic interstitial pneumonias. Tokyo, Nankodo, 2004; pp. 63-65.
18. NICE technology appraisal guidance [TA282]. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta282> [Acceso abril de 2016].
19. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
20. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2016; 14: 18.
21. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015; 45: 1382-92.
22. Bando M, Yamauchi H, Ogura T, Taniguchi H, Watanabe K, Azuma A, et al. Clinical Experience of the long-term use of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2016; 55: 443-8.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación de Familiares y Enfermos de Fibrosis Pulmonar Idiopática, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Este protocolo fármaco-clínico ha sido elaborado a petición de la Comisión Interministerial de Precios.