

EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA PIRFENIDONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición de la Dirección Médica del Hospital Universitario Dr. Negrín.

Fecha de informe: 23 de julio de 2012

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Autores: M^a del Mar Trujillo Martín, Lidia García Pérez, Leticia Cuéllar Pompa

Resumen:

Tecnología evaluada: PIRFENIDONA

Indicación: Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) leve-moderada

Eficacia clínica: Las pruebas científicas disponibles actualmente parecen indicar un efecto clínicamente relevante de la pirfenidona en los pacientes con FPI leve-moderada. Específicamente parece disminuir la progresión de la enfermedad, definida por parámetros funcionales respiratorios (capacidad vital forzada y la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos). Sin embargo, se considera que no existe la evidencia científica suficiente.

Seguridad clínica: En general, la pirfenidona es un fármaco con un elevado perfil de seguridad y tolerancia.

Coste: En las bases de datos consultadas no se localizaron evaluaciones económicas de la pirfenidona para la FPI. Además, no disponemos de datos sobre la presentación y precio de la pirfenidona en España, por lo que no es posible realizar una estimación del coste del tratamiento ni un análisis de impacto presupuestario.

Recomendación: Teniendo en cuenta el contexto actual de escasos recursos, las limitaciones del conocimiento científico disponible sobre efectividad, así como, el previsible impacto presupuestario esperado, estimado a partir de los precios del fármaco en otros países europeos, se recomienda administrar pirfenidona a los pacientes adultos afectados de FPI leve o moderada únicamente en condiciones controladas de uso y mediante la suscripción de un contrato de riesgo compartido. Es necesario disponer de los resultados de los estudios actualmente abiertos así como de una evaluación económica y de una aproximación válida sobre el impacto presupuestario esperable en el ámbito español para considerar la inclusión de la pirfenidona en la cartera de servicios de prestación farmacéutica para el tratamiento de la FPI, teniendo en cuenta el contexto actual de escasos recursos.

Abreviaturas

CD _{CO}	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
CDPD	Capacidad de difusión del pulmón disminuida
CPT	Capacidad pulmonar total
CV	Capacidad vital
CVF	Capacidad vital forzada
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
ECA	Ensayo clínico aleatorizados
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	Food and Drug Administration
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática
IC	Intervalo de confianza
KL-6	Glucoproteína Krebs von den Lungen-6
6MWT	Test de la marcha de 6 minutos
Pa _{O2}	Presión arterial de oxígeno
Sp _{O2}	Saturación de oxígeno
SP-D	Proteína surfactante D
SSP	Supervivencia sin progresión
TCAR	Tomografía computerizada de alta resolución

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar crónica cuya historia natural puede variar de unos pacientes a otros y se cree que pueden existir diferentes fenotipos de la enfermedad, si bien la evolución clínica suele ser implacable, con un deterioro progresivo de la función pulmonar y del intercambio gaseoso [1].

Se trata de la más frecuente de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas, afectando a 80.000-85.000 personas en Europa [2] y con una prevalencia estimada en España de 20/100.000 habitantes en varones y de 13/100.000 en mujeres [3]. Su etiología es desconocida y, dentro de las neumonías intersticiales idiopáticas, es la de peor pronóstico, con una supervivencia media de 3-4 años tras el diagnóstico, una tasa de supervivencia peor que la de la mayoría de los tipos de cáncer, por lo que la FPI constituye un reto para el especialista en Neumología [4].

La precisión del diagnóstico de FPI mejora con la valoración multidisciplinar entre neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el diagnóstico y manejo de las enfermedades pulmonares difusas, esto es, con una aproximación dinámica integrada multidisciplinar [1,6]. Además, se considera que el abordaje diagnóstico-terapéutico de la FPI debería llevarse a cabo en unidades especializadas de referencia.

Durante décadas el tratamiento convencional de la FPI ha estado dirigido a combatir la inflamación mediante el uso de corticosteroides, asociados o no a inmunodepresores. Sin embargo, a pesar de los efectos realmente favorables de estos fármacos en varios procesos inflamatorios, en el momento actual, según una revisión sistemática de la literatura publicada en 2010 por la organización Cochrane que investigó la función de los corticoides en la FPI, no hay pruebas científicas suficientes de que los corticosteroides tengan un efecto beneficioso en el tratamiento de estos pacientes [6], posiblemente porque la FPI no es consecuencia de una inflamación sino de una alteración reparativa epitelio-mesenquimal.

El estudio PANTHER, cuyos resultados preliminares han sido publicados muy recientemente en la revista *New England Journal of Medicine*, proporciona además evidencia en contra del uso de la triple terapia (prednisona, azatioprina y N-acetilcisteína) en pacientes con FPI [7]. El análisis provisional programado, con aproximadamente el 50% de los datos recogidos (77 pacientes en el grupo de tratamiento combinado y 78 en el grupo placebo), pone de manifiesto que en el grupo de tratamiento combinado, en comparación con el grupo placebo, hubo un aumento significativo de la tasa de mortalidad (11% vs. 1%, $P=0,01$), de hospitalización (29% vs. 8%, $P<0,001$) y de efectos adversos (31% vs. 9%). Estos resultados, junto con la falta de pruebas de beneficio fisiológico o clínico para la terapia combinada, provocaron que se detuviera el brazo con este régimen de tratamiento con una media de seguimiento de 32 semanas frente a las 60 semanas de tratamiento previstas. Como consecuencia de estas pruebas de riesgo real de toxicidad y mayor deterioro de la salud de los pacientes, el *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), organismo del Departamento de Salud de los EE.UU. cofinanciador de este estudio, ha recomendado la retirada inmediata de los tratamientos con la terapia combinada que estaban instaurados fuera del ensayo en pacientes con FPI. El ensayo continúa para los brazos de N-acetilcisteína en monoterapia (otra terapia habitual en la práctica clínica) y placebo, presentando la N-acetilcisteína, en análisis preliminares aun por confirmar, una tendencia hacia una

mayor eficacia en comparación con el placebo. Este estudio permitirá conocer con exactitud la eficacia de la N-acetilcisteína frente a placebo.

De entre los numerosos fármacos que se han probado para la FPI, la PIRFENIDONA es el que más expectativas ha generado. Se trata de un derivado de la piridona disponible por vía oral que pertenece al grupo farmacoterapéutico de agentes inmunosupresores. Presenta propiedades anti-inflamatorias, anti-oxidantes y anti-fibróticas aunque su mecanismo de acción no ha sido completamente establecido [8].

El efecto antifibrótico de la pirfenidona ha quedado demostrado en diversos estudios tanto *in vitro* [9] así como en múltiples condiciones fibróticas, incluyendo los de pulmón, el riñón y el hígado, en modelos animales [10,11].

En 1999, Raghu *et al.* publicaron los resultados de un ensayo clínico no controlado en fase II en el cual se administró pirfenidona (40 mg/Kg hasta un máximo de 3600 mg/día en dosis repartidas) como uso compasivo a 54 pacientes en estadio avanzado de FPI que presentaban deterioro a pesar del tratamiento convencional o bien intolerancia a éste [12]. La supervivencia a 1 y 2 años fue del 78% (IC 95%: 66-89%) y 63% (IC 95%: 50-76%), respectivamente. Tras el tratamiento con pirfenidona, en la mayoría de los pacientes se observó una estabilización de la enfermedad y, en algunos, una mejoría de la oxigenación. El fármaco se toleró relativamente bien y permitió disminuir la dosis de corticoides e inmunodepresores en la mayoría de los pacientes sin que esto supusiera un deterioro de la función pulmonar. Estos resultados, nada concluyentes pero alentadores, propiciaron estudios posteriores para investigar el efecto real de la pirfenidona en la supervivencia.

Posteriormente, un estudio japonés realizado por Nagai *et al.* analizó el efecto de la pirfenidona oral (40 mg/Kg) como uso compasivo en 8 pacientes con FPI avanzada y 2 con enfermedad intersticial asociada a esclerosis sistémica difusa [13]. El tratamiento no demostró un efecto terapéutico definitivo sobre la supervivencia pero, durante el año que duró el tratamiento, no se observó un deterioro significativo radiológico ni de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial. El fármaco fue bien tolerado con efectos adversos mínimos y las concentraciones plasmáticas de pirfenidona no se relacionaron con la aparición de efectos adversos ni con las diferencias en los efectos terapéuticos.

La pirfenidona fue designada como medicamento huérfano el 16 de noviembre de 2004 y aprobado y comercializado por primera vez en Japón en 2008. Más recientemente, el 3 de marzo de 2011, a partir de la recomendación del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la *Agencia Europea del Medicamento* (EMA), la Comisión Europea concedió la autorización de comercialización en la Unión Europea de la pirfenidona, con el nombre de Esbriet® (InterMune). La indicación aprobada es el tratamiento de la FPI leve o moderada en adultos [14]. Actualmente ya se comercializa en varios países europeos como Alemania, Noruega, Dinamarca, Austria y, muy recientemente, en Suecia (28 Junio 2012), mientras que, en España se prevé su comercialización para el presente año 2012. Sin embargo, en EE.UU., la FDA declinó recientemente la aprobación de la pirfenidona para el tratamiento de la FPI y ha pedido un último ensayo clínico que actualmente está en marcha en EE.UU también en pacientes con FPI leve-moderada (ver apartado “Alegaciones de la industria” del presente informe).

Descripción de la tecnología

Nombre comercial: Esbriet®

Principio activo: pirfenidona (5-metil-1-fenil-2(1H)-piridona)

Indicación terapéutica: Tratamiento en adultos de la fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada

Laboratorio: InterMune

Presentación: cápsulas de gelatina dura de 267 mg

Administración y dosis: oral

Fecha de autorización en España: 3 de marzo de 2011 (aún sin comercializar)

OBJETIVO DEL INFORME

Evaluar críticamente y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la efectividad, seguridad, utilidad clínica y coste-efectividad de la pirfenidona en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

METODOLOGÍA

Para intentar dar respuesta al objetivo del presente informe, se realizó una revisión sistemática rápida de artículos científicos publicados y de otra documentación relevante.

Inicialmente se realizó una búsqueda preliminar para localizar posibles informes de evaluación de tecnología sanitaria emitidos por otras agencias y/o revisiones sistemáticas previas para lo que se consultó el meta-buscador Trip Database y las siguientes bases de datos: DARE y HTA del Centre for Reviews and Dissemination (CRD), *Cochrane Library*, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA).

Posteriormente, con la finalidad de identificar estudios relevantes publicados para la evaluación de la efectividad y seguridad clínica de la pirfenidona, consultamos las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, PreMEDLINE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), a través de la plataforma OvidSP, EMBASE, a través de Elsevier, y el Registro del Grupo Especializado Cochrane de Vías Respiratorias. Las búsquedas se realizaron el 3-4 de abril de 2012 y se limitaron a los artículos publicados a partir de diciembre de 2010. Esta restricción de fecha se debió a los resultados obtenidos en la búsqueda de revisiones sistemáticas. Se utilizó una estrategia de búsqueda compuesta por descriptores (vocabulario controlado) y términos en texto libre de la patología pulmonar intersticial (“interstitial lung disease”, “pulmonary fibrosis”, “interstitial pneumonia”, “alveolitos”) combinados con otros referidos al medicamento (“pyridones”, “pirfenidone”, “antifibrotic drugs”). También se revisó la bibliografía de los estudios seleccionados para evaluar la existencia de otras referencias de interés no localizadas previamente.

Se seleccionaron aquellos trabajos originales que cumplieron los siguientes criterios:

- *Diseño de estudios:*
Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)
- *Participantes:*
Pacientes adultos con diagnóstico de FPI
- *Intervención:*
Tratamiento con pirfenidona
- *Comparación:*
Placebo o tratamiento estándar
- *Medidas de resultado:*
Al menos una medida objetiva de efectividad clínica (p.e. muerte, supervivencia global, supervivencia sin progresión, cambio en la función pulmonar medida como capacidad vital o capacidad vital forzada) o de CVRS mediante un instrumento validado
- *Idioma:*
Inglés o español

El proceso de selección de estudios fue llevado a cabo por dos revisores teniendo en cuenta los mencionados criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio.

Para la búsqueda de posibles evaluaciones económicas, consultamos la base de datos NHS EED del CRD siguiendo la misma estrategia anterior. Seleccionamos evaluaciones económicas completas en las que se compara el tratamiento de la FPI con pirfenidona con cualquier otro tratamiento o placebo.

Consultamos la página Web del grupo de trabajo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos), creado en 2005 en el seno de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) para la realización de informes técnicos de nuevos medicamentos.

También establecimos contacto con la compañía farmacéutica responsable de la comercialización de pirfenidona (nombre comercial Esbriet®) en España (InterMune Spain, S.L.) para conocer los costes del tratamiento y la existencia de posibles análisis coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario realizados en España.

Con el objetivo de localizar posibles ECA sobre el tratamiento de la FPI con pirfenidona que estén en la actualidad planificados o en ejecución, se consultaron los siguientes portales de registro de ensayos clínicos: USA ClinicalTrial.gov, ICTRP de la OMS, ENCePP, IFPMA Clinical Trials Portal y el ANZCTR.

RESULTADOS

Se identificó una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, publicada por primera vez en 2003 y actualizada en 2010 (fecha de búsqueda: marzo 2010), que evalúa la eficacia de los fármacos no esteroideos en adultos con FPI considerando las pruebas de mejor calidad científica [15]. De los 15 ECA incluidos (que estudian 10 fármacos diferentes), 4 compararon pirfenidona con placebo: uno en fase II, Azuma *et al.* 2005 [16], y 3 en fase III, Taniguchi *et al.* 2010 [17], CAPACITY 1 y CAPACITY 2, si bien los datos de los dos últimos estaban sin publicar. Por este motivo, los autores

de la revisión reconocían cierto grado de incertidumbre en sus conclusiones sobre los efectos de la pirfenidona en la FPI.

También se recuperó un informe rápido de abril de 2009 elaborado por el National Horizon Scanning Centre del NHS del Reino Unido que considera únicamente los ensayos CAPACITY y recoge el estudio RECAP, un estudio abierto, aún en curso, de extensión de la seguridad a largo plazo de la pirfenidona en los pacientes con FPI que completaron los estudios CAPACITY [18].

Igualmente tenemos conocimiento de que el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) prepara un informe, previsto para octubre del presente año 2012, sobre la pirfenidona en el tratamiento de la FPI [19].

La actualización de la búsqueda bibliográfica no permitió encontrar nuevos ECA que estudien los efectos de la pirfenidona en el tratamiento de la FPI, si bien se recuperó una publicación con el metanálisis de los resultados de los ECA concurrentes CAPACITY 1 y CAPACITY 2 [20].

En definitiva, hasta el momento actual, la eficacia y seguridad de la pirfenidona para el tratamiento de la FPI ha sido evaluada en un total de 4 ECA doble ciego, multicéntricos publicados, incluyendo más de 1100 pacientes. Para la evaluación de la solicitud del registro en EMA, las autoridades admitieron los estudios CAPACITY 1 y CAPACITY 2 [20] como pivotaes (los que aportan las pruebas necesarias para tomar una decisión), mientras que, Azuma *et al.* 2005 [16] y Taniguchi *et al.* 2010 [17] se consideraron estudios clínicos de soporte. Los estudios de Azuma *et al.* y Taniguchi *et al.* se realizaron en pacientes japoneses y fueron financiados por la empresa Shionogi & Co., Ltd., quien obtuvo la licencia del fármaco para Japón, Corea y Taiwán de su propietario original, Marnac Inc. El programa CAPACITY fue financiado por InterMune quien posee la licencia para el desarrollo y comercialización de pirfenidona en el resto del mundo.

Las características principales de estos 4 ECA disponibles se muestran en unas tablas al final del presente informe. Hemos llevado a cabo una reevaluación de los datos de los ensayos CAPACITY 1 y CAPACITY 2 después de su publicación completa en la revista *The Lancet* en el año 2011 [20]. A continuación, se exponen de manera narrativa los resultados más importantes de estos 4 ECA así como la síntesis cuantitativa mediante meta-análisis que se realiza en la mencionada revisión sistemática de la Colaboración Cochrane.

En la revisión Cochrane determinaron la calidad metodológica de los ensayos evaluando si se evitaron o minimizaron los potenciales sesgos de selección, detección y seguimiento. En concreto, evaluaron la generación de la secuencia de aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento (si es un ensayo abierto, si se describe como simple-cego o doble-cego, si se describe el método de cegamiento) y el seguimiento (si la proporción de seguimiento completo fue $\geq 90\%$ y si las pérdidas se describieron adecuadamente). Al final del presente informe se muestra una tabla con los resultados obtenidos de la evaluación de la calidad de los 4 ECA mencionados.

Efectividad clínica

Azuma *et al.*, el primer ECA que se llevó a cabo para examinar el uso de la pirfenidona en la FPI, reclutó a 107 pacientes que fueron asignados a recibir

pirfenidona (dosis máxima 1800 mg/día) o placebo [16]. El criterio principal de eficacia de este ensayo en fase II fue el cambio en la saturación de oxígeno (Sp_{O_2}) más baja, medida mediante oximetría, durante un test de marcha de 6 minutos (6MWT).

El estudio fue suspendido prematuramente debido al alto número de episodios de exacerbaciones agudas de la enfermedad manifestados durante 9 meses en el grupo placebo (5/35) comparado con ninguno en el grupo tratado con pirfenidona (0/72) ($P=0,0031$). A pesar de que no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la evaluación del criterio principal de eficacia a los 6 meses, la pirfenidona se mostró significativamente superior al placebo en términos de capacidad vital (CV) a los 9 meses ($P=0,0366$). Los cambios entre los dos grupos en las pruebas CPT, CDPD, Pa_{O_2} no fueron estadísticamente significativos ni a los 6 ni a los 9 meses. A los 9 meses, tampoco se observaron cambios entre los grupos en las medidas de los marcadores séricos SP-D o KL-6, ni la disnea ni la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), evaluada mediante el cuestionario específico validado *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRQ), se vieron afectadas por la medicación.

Posteriormente se realizó el ECA en fase III de **Taniguchi *et al.***, publicado en 2010 y realizado igualmente en Japón [17]. En este estudio se aleatorizó a los pacientes a recibir dosis altas de pirfenidona de 1800 mg/día, dosis bajas de 1200 mg/día o placebo ($n=108$, $n=55$ y $n=104$, respectivamente).

El tratamiento con pirfenidona redujo de forma significativa el deterioro medio de la CV en la semana 52 (criterio principal de evaluación del estudio) comparado con placebo, tanto con la dosis alta como con la baja ($P=0,0416$ y $P=0,0394$, respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos con pirfenidona. Se obtuvo también un aumento estadísticamente significativo del tiempo de supervivencia sin progresión (SSP) en el grupo pirfenidona a dosis alta en comparación con el grupo placebo ($P=0,028$). Al comparar el grupo de dosis baja con el grupo placebo se observa igualmente un aumento pero sin llegar a la significancia estadística ($P=0,0655$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos en el cambio medio en la Sp_{O_2} más baja durante 6MWT ni en la incidencia de exacerbación aguda durante el estudio o durante 28 días después de la terminación del tratamiento. Aunque los cambios medios de CPT en la semana 52 fueron estadísticamente diferentes entre el grupo de pirfenidona a dosis baja y el grupo placebo ($P=0,0408$), no se obtuvieron diferencias significativas en los cambios del resto de pruebas de función pulmonar ni en los marcadores séricos entre los tres grupos.

El programa **CAPACITY** consistió en dos ensayos concurrentes en fase III de 72 semanas de duración que incluyeron a un total de 779 pacientes [20]. Ambos ensayos fueron multinacionales y diseñados para evaluar la seguridad y la eficacia de la pirfenidona en pacientes con FPI con alteración leve a moderada de la función pulmonar ($CVF \geq 50\%$ del valor predicho, $CDCO \geq 35\%$ del valor predicho y distancia recorrida en el 6MWT ≥ 150 metros). Los participantes fueron aleatorizados a recibir pirfenidona 2403 mg/día (comparable a los 1800 mg/día utilizados en la población japonesa en base a la normalización del peso) o placebo en el estudio CAPACITY 1, y pirfenidona 2403 mg/día, 1197 mg/día o placebo en CAPACITY 2. Se midieron resultados en las semanas 2, 4, 6, 12 y, después, cada 12 semanas. El criterio

principal de valoración en ambos estudios fue el cambio absoluto de la capacidad vital forzada (CVF) prevista desde la evaluación basal hasta la semana 72.

Los resultados de CAPACITY 2 mostraron un efecto estadísticamente significativo a favor de la pirfenidona en el criterio principal, este efecto fue evidente desde la semana 24 y persistente hasta la semana 72. El tratamiento con pirfenidona también redujo la proporción de pacientes con una reducción de la CVF igual o mayor del 10% y prolongó de manera significativa la SSP ($P=0,023$), obteniéndose una reducción del 36% del riesgo de muerte y progresión de la enfermedad (ver Tabla 1).

Por el contrario, en CAPACITY 1, la pirfenidona no fue significativamente superior en comparación con el placebo en el objetivo primario en la semana 72, aunque sí en las semanas 24, 36 y 48 ($P=0,005$) y en el análisis de todos los puntos del estudio ($P=0,007$). Tampoco se obtuvo un efecto significativo de la pirfenidona ni en la SSP ($P=0,355$) ni en el cambio categórico de la CVF (ver Tabla 1). No obstante, el tratamiento con pirfenidona redujo de manera significativa la distancia recorrida en 6MWT en la semana 72 en CAPACITY 1 pero no en CAPACITY 2.

Esta poca consistencia en los resultados de ambos ensayos es explicado por sus autores por una lenta evolución de la enfermedad en el grupo placebo del estudio CAPACITY 1 debida a una proporción más alta de pacientes con diagnóstico reciente que en el estudio CAPACITY 2.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en ninguno de los estudios en: porcentaje de capacidad de difusión de monóxido de carbono (CD_{CO}) prevista, disnea, peor Sp_{O_2} durante el 6MWT, tiempo transcurrido hasta empeoramiento de la FPI, fibrosis diagnosticada mediante tomografía computarizada de alta resolución (TCAR).

El grupo de dosis baja de pirfenidona se incluyó en CAPACITY 2 con fines descriptivos exploratorios. Los análisis de los parámetros de eficacia clínica en los tres brazos de tratamiento de dicho estudio revelaron una clara relación dosis-respuesta, teniendo la dosis baja de pirfenidona un efecto más modesto que la dosis alta. Esta relación dosis-respuesta observada proporciona apoyo adicional a las observaciones de eficacia clínica generales de los estudios CAPACITY 1 y 2.

En el análisis de los datos combinados de ambos estudios (informado en el mismo artículo), el tratamiento con pirfenidona es significativamente superior al placebo en la variable principal del estudio (ver Tabla 1), así como en las variables secundarias CVF categórica, distancia recorrida en el 6MWT y SSP, obteniendo una prolongación del tiempo de supervivencia del 26% en comparación con el placebo ($P=0,025$). En cuanto a la mortalidad, no hubo diferencia significativa entre los grupos salvo en la clasificación de muerte asociada a FPI durante el tratamiento (hasta 28 días antes de la última toma), evaluada mediante investigadores cegados al tratamiento recibido ($P=0,03$). La relevancia clínica de esta variable tan artificial está en discusión.

Tabla 1. Principales resultados del programa CAPACITY²⁰

\ Estudio Variable \	CAPACITY 1		CAPACITY 2		Grupos combinados	
	Pirfenidona	Placebo	Pirfenidona*	Placebo	Pirfenidona*	Placebo
	n = 171	n = 173	n = 174	n = 174	n = 345	n = 347
Cambio CVF prevista [†] , %	-9,0±19,6	-9,6±19,1	-8,0±16,5	12,4±18,5	-8,5	-11,0
	P = 0,001		P = 0,001		P = 0,005	
Disminución de CVF ≥10% [‡]	39 (23)	46 (27)	35 (20)	60 (35)	74 (21)	106 (31)
	P = 0,440		P = 0,001		P = 0,003	
Distancia 6MWT [§] , m	-45,1	-76,9	-60,4	-76,8	-52,8	-76,8
	P = 0,0009		P = 0,171		P = 0,0009	

†: media ± DE; ‡: n° de pacientes (%); §: media; *: grupo dosis 2403 mg/día; CVF: capacidad vital forzada; SSP: supervivencia sin progresión; 6MWT: prueba de marcha de 6 minutos

En la revisión de la Cochrane [15], tres de estos estudios (n=1046) fueron incluidos en un meta-análisis de la SSP, un resultado importante para el paciente. Sus estimaciones combinadas sugieren que la pirfenidona reduce significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad en un 30% en comparación con el placebo (ver Tabla 3). En cuanto a resultados de función pulmonar, únicamente los dos estudios japoneses (n=314) pudieron combinarse en un meta-análisis de la reducción de la CV, obteniéndose un efecto significativamente beneficioso de la pirfenidona en comparación con el placebo (ver Tabla 2). Estos resultados sobre la SSP y la función pulmonar parecen indicar un efecto clínicamente relevante de la pirfenidona en los pacientes con FPI.

Tabla 2. Resultados del meta-análisis de la revisión Cochrane:¹⁵ pirfenidona vs. placebo

Estimación del efecto combinado para SUPERVIVENCIA SIN PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD				
Estudio	log [HR] (ES)	Ponderación	HR (IC al 95%)	Meta-análisis*
Taniguchi <i>et al.</i> ¹⁵	-0,45 (0,2)	32,2 %	0,64 (0,43 a 0,94)	0,70 (0,56 a 0,88) Z=3,09; P=0,002 Test heterogeneidad: $\chi^2=1,40$ (g.l.=2) P=0,50; I ² = 0%
CAPACITY 1 ¹⁸	-0,17 (0,19)	35,7 %	0,84 (0,58 a 1,22)	
CAPACITY 2 ¹⁸	-0,45 (0,2)	32,2 %	0,64 (0,43 a 0,94)	
Estimación del efecto combinado para CAMBIO ABSOLUTO DE LA CV DESDE LINEA BASAL				
Estudio	Media ± DE	Ponderación	Diferencia media (IC al 95%)	Meta-análisis*
Azuma <i>et al.</i> ¹⁴	GP: -0,03±0,22 GC: -0,13±0,19	32,0 %	0,10 (0,02 a 0,18)	0,08 (0,03 a 0,13) Z=3,41; P=0,00065 Test heterogeneidad: $\chi^2=0,36$ (g.l.=1) P=0,55; I ² = 0,0%
Taniguchi <i>et al.</i> ¹⁵	GP: -0,09±0,204 GC: -0,16±0,203	68,0 %	0,07 (0,01 a 0,13)	

(*) Efecto combinado calculado mediante modelo de efectos aleatorios; CV: capacidad vital; DE: desviación estándar; ES: error estándar; GC: grupo control; GP: grupo pirfenidona; g.l.: grados de libertad; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza

Seguridad clínica

Los eventos adversos asociados con la pirfenidona y con el placebo observados en cada uno de los ECA incluidos se muestran en la Tabla 3. La pirfenidona fue segura y, en general, bien tolerada desapareciendo la mayoría de eventos adversos con una disminución de la dosis o una retención temporal del tratamiento.

En el ensayo de Azuma *et al.* [16], los eventos adversos que se observaron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo pirfenidona en comparación con el grupo placebo fueron: fotosensibilidad, malestar estomacal, anorexia, náuseas, fatiga y elevación de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT). Los eventos adversos fueron los responsables de la interrupción del tratamiento de 11 pacientes (15,1%) en el grupo pirfenidona y de 2 (5,6%) en el grupo placebo a los largo de 9 meses, pero no hubo diferencia significativa entre los dos grupos. La fotosensibilidad cutánea fue el evento adverso mayoritario responsable de la interrupción (5 pacientes) o de la reducción de la dosis de pirfenidona.

Fotosensibilidad, anorexia, mareo y elevación de γ -GTP se produjeron significativamente con más frecuencia en el grupo dosis alta de pirfenidona que en el grupo placebo en el ensayo de Taniguchi *et al.* [17], mientras que, a parte de fotosensibilidad ($P<0,01$), en el grupo dosis baja de pirfenidona se produjeron significativamente más casos de eccema asteatósico ($P=0,04$), malestar abdominal ($P=0,01$) y descenso de glóbulos blancos en sangre ($P=0,04$) en comparación con el grupo placebo. Por el contrario, las infecciones del tracto respiratorio fueron más comunes en el grupo placebo. La fotosensibilidad, que fue el evento adverso más frecuente entre los pacientes con pirfenidona tanto en el grupo dosis alta (51%) como en el de dosis baja (53%), fue leve en la mayoría de los casos (el ~70% y 80% de los pacientes que desarrollaron fotosensibilidad en cada grupo, respectivamente) y moderada en el resto. La interrupción del estudio debido a eventos adversos (sin considerar las exacerbaciones agudas) ocurrió en 20 pacientes (18,3%) del grupo pirfenidona dosis alta, 11 pacientes (20%) del grupo dosis baja y en 14 pacientes (13,1%) en el grupo placebo, sin diferencias significativas entre los grupos.

En ambos estudios CAPACITY, los efectos adversos informados más frecuentemente entre los pacientes tratados con pirfenidona fueron la erupción cutánea por fotosensibilidad, síntomas gastrointestinales tales como náuseas y dispepsia, y mareos [20]. Los eventos adversos graves derivados del tratamiento ocurrieron en 113 de los 345 pacientes de los grupos pirfenidona combinados (33%) y en 109 de los 347 pacientes en los grupos placebo combinados (31%). En los grupos pirfenidona, 51/345 pacientes (15%) frente a 30/347 pacientes (9%) en los grupos placebo suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos. Los autores del trabajo no aportan análisis estadístico de estos resultados.

A los pacientes que completaron los estudios CAPACITY se les permitió inscribirse en RECAP, un estudio abierto de extensión para evaluar la seguridad a largo plazo de la pirfenidona en pacientes con FPI y que, actualmente, está finalizando (ver Tabla 4).

Tabla 3. Efectos adversos relacionados con el tratamiento

Efecto secundario	Azuma <i>et al.</i> [†]			Taniguchi <i>et al.</i> [‡]			CAPACITY 1+2 [§]		
	Pirfenidona (n=73)	Control (n=36)	P	Pirfenidona* (n=109)	Control (n=107)	P	Pirfenidona (n=345)	Control (n=347)	P
Fotosensibilidad	32 (43,8)	0 (0,0)	0,000	56 (51,4)	24 (22,4)	<0,01	42 (12)	6 (2)	ni
Anorexia	23 (31,5)	2 (5,6)	0,003	18 (16,5)	3 (2,8)	<0,01	37 (11)	13 (4)	ni
Malestar estomacal	22 (30,1)	3 (8,3)	0,014	3 (2,8)	0 (0,0)	0,25	29 (8)	6 (2)	ni
Nausea	16 (21,9)	2 (5,6)	0,031				125 (36)	60 (17)	ni
Mareo				8 (7,3)	1 (0,9)	0,04	63 (18)	35 (10)	ni
Vómitos							47 (14)	15 (4)	ni
Astenia/Fatiga	16 (21,9)	1 (2,8)	0,010				24 (7)	13 (4)	ni
Dispepsia							66 (19)	26 (7)	ni
Erupción							111 (32)	40 (12)	ni
Artralgia							36 (10)	24 (7)	ni
Insomnio							34 (10)	23 (7)	ni
Distensión abdominal							33 (10)	20 (6)	ni
Infecciones TRA	12 (16,4)	3 (8,3)	0,377	1 (0,9)	9 (8,4)	<0,01			
Nasofaringitis				54 (49,5)	70 (65,4)	0,02			
Disminución apetito							30 (9)	10 (3)	ni
Reducción peso							28 (8)	12 (3)	ni
Dolor abdominal							26 (8)	12 (3)	ni
Dolor faringolaríngeo							24 (7)	16 (5)	ni
Prurito							22 (6)	14 (4)	ni
Sofocos							18 (5)	4 (1)	ni
Acidez	12 (16,4)	1 (2,8)	0,057						
Modorra	17 (23,3)	6 (16,7)	0,467						
Fiebre	6 (8,2)	4 (11,1)	0,727						
Elevación γ -GTP				25 (22,9)	10 (9,3)	<0,01			
Elevación AST	4 (5,5)	6 (16,7)	0,078						
Elevación ALT	20 (27,4)	3 (8,3)	0,023						
Elevación CRP	15 (20,5)	10 (27,8)	0,469						
Sangre en orina	6 (8,2)	4 (11,1)	0,727						

Los datos son número de pacientes (%); †: frecuencia $\geq 10\%$; ‡: significativos con una frecuencia $\geq 5\%$; §: frecuencia $\geq 5\%$ de pacientes con pirfenidona 2403 mg/día y con una incidencia 1,5 veces mayor que la de los que recibieron placebo; *: grupo dosis alta; ni: no informado; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CRP: proteína C-reactiva; γ -GTP: glutamil transpeptidasa; TRA: tracto respiratorio alto

Coste y coste-efectividad de pirfenidona

En las bases de datos consultadas no se localizaron evaluaciones económicas de la pirfenidona para la FPI.

Dado que la pirfenidona no está aún comercializada en España, no disponemos de datos sobre su precio, por lo que no es posible realizar una estimación del coste del tratamiento ni un análisis de impacto presupuestario.

En la base de datos del grupo GENESIS-SEFH se identificó un informe de evaluación de la pirfenidona en la FPI con fecha muy reciente (01/05/2012), en el que se realiza un cálculo de los costes del tratamiento en comparación con la alternativa N-acetilcisteína y un análisis del impacto presupuestario del tratamiento en Andalucía [21], utilizando el precio de Alemania/Austria facilitado por el fabricante. El coste estimado del tratamiento por paciente durante un año se estimó en 36.135 € para la pirfenidona y en 128 € para la N-acetilcisteína. La pirfenidona para el tratamiento de los pacientes con formas leves o moderadas de FPI de Andalucía tendría un impacto presupuestario de entre 12.647.000 € al año en el escenario más favorable y 28.908.000 € al año en el más desfavorable, puesto que la prevalencia de la FPI no está bien establecida y se toma un rango.

InterMune Spain S.L. expresó su total desacuerdo con esta evaluación realizada en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, lo que se recoge en el apartado “Alegaciones de la industria” del presente informe.

Estudios en fase de ejecución

En los portales internacionales consultados, se encontraron registrados 5 estudios prospectivos, de los cuales 2 son ECA, que evalúan el tratamiento de la FPI con pirfenidona y que, en la actualidad, se están llevando a cabo. Sus datos principales se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4. Estudios en desarrollo. Pirfenidona en la FPI.						
Nombre/título estudio	PIPF 002	PIPF 016, ASCEND	PIPF 012, RECAP	PIPF 025, PASSPORT	KAWIN-001	PIONEER
Nº registro	NCT00080223	NCT01366209	NCT00662038	Sin nº en ENCePP	NCT01504334	CTRI/2012/05/002707
Localización	EEUU	EEUU, Australia	UE, EEUU, Nueva Zelanda	Reino Unido, Francia, Alemania, Italia, España	China	India
Diseño	Estudio abierto, fase II	ECA doble ciego, fase III	Estudio abierto de extensión, fase III, multicéntrico	Est. observacional, fase IV, multicéntrico (100)	ECA doble ciego, fase II, multicéntrico	Estudio abierto, multicéntrico (9)
Tipo de evidencia	Eficacia y seguridad a largo plazo	Eficacia y seguridad	Seguridad	Seguridad a largo plazo	Seguridad y eficacia	Seguridad, tolerabilidad y eficacia
Muestra prevista	90 FPI y FP	500	750 que completaron CAPACITY	1000	80	150
Comparación	No controlado	Placebo	No controlado	No controlado	Placebo	No controlado
Medida resultado principal	Eventos adversos	CVF	Eventos adversos	Eventos adversos	CVF	CV y CVF
Marco tiempo	Aprox. 8 años	52 semanas	No informado	2 años	48 semanas	48 semanas
Estado actual	Activo, no reclutando	Reclutando	Activo, no reclutando	Reclutando	Reclutando	Reclutando
Fecha prevista finalización	Diciembre 2014	Diciembre 2013	Diciembre 2015	Octubre 2017	Marzo 2013	No informado
Patrocinador	InterMune	InterMune	InterMune	InterMune	Beijing Kawin Tech. Share-Holding Co.Ltd.	Cipla Ltd.

Los estudios de seguimiento PIPF 002 (ya en su octavo año), PIPF 012 (RECAP) y PIPF 025 (PASSPORT) tratan de determinar los efectos de la pirfenidona a largo plazo. El estudio ASCEND que se está llevando a cabo en América y Australia trata de obtener las pruebas científicas definitivas solicitadas por la FDA para la aprobación de la pirfenidona.

Aunque no se encuentra registrado en los portales consultados, tenemos conocimiento del PIPF-017, un estudio farmacogenético en fase I sobre la pirfenidona que está actualmente activo y que se lleva a cabo en sujetos sanos.

Alegaciones de la industria

La compañía farmacéutica InterMune Spain S.L. realizó los siguientes comentarios a un primer borrador del presente informe:

- En referencia a la no aprobación de la pifenidona por parte de la FDA:

La FDA solo admitió dos de los estudios CAPACITY como pivotaes, pues los estudios Azuma *et al.* y Taniguchi *et al.* no estaban disponibles en el formato de soporte electrónico requerido por la FDA para la evaluación. Tanto CAPACITY 2, como la agrupación de los datos de CAPACITY 1 y 2 (programa CAPACITY) cumplen el objetivo primario (% de variación de la CVF). Dado que CAPACITY 1 de forma individual no cumple con el objetivo primario en la semana 72 (aunque sí lo hace en las evaluaciones hasta la semana 48), y a pesar de una recomendación favorable del *Pulmonary Allergy Drugs Advisory Committee* (PADAC), quién recomendó la aprobación de pirfenidona con una votación positiva de 9 a 3, la FDA tomó la decisión más restrictiva en su evaluación (son necesarios dos estudios doble ciego controlados que cumplan el objetivo primario) y requirió a InterMune la presentación de datos adicionales. Para la obtención de esos datos se ha puesto en marcha el estudio ASCEND, que incluirá 500 pacientes con FPI, que se presentara a la FDA para obtención de la aprobación.

- En referencia al estudio de costes y análisis del grupo GENESIS-SEFH del impacto presupuestario del tratamiento en Andalucía:

Con respecto al cálculo de costes, InterMune considera que comparado la N-acetilcisteína no puede considerarse un tratamiento alternativo comparativo pues no está aprobada para tratar la FPI. En realidad, no se dispone de ningún estudio publicado con N-acetilcisteína en monoterapia para la FPI que muestre ningún beneficio terapéutico al respecto. El único fármaco con la indicación para el tratamiento de la FPI aprobada en la Unión Europea es la pirfenidona.

Con respecto al cálculo del impacto presupuestario, este se basa en datos de número de pacientes y de coste del tratamiento que no se ajustan a la realidad. El número de pacientes está muy sobreestimado no se soportan con los datos de incidencia y prevalencia de la enfermedad publicados en la bibliografía internacional ni se tienen en cuenta las limitaciones en cuanto a indicación se refiere, así como a las contraindicaciones propias de la medicación en análisis que vienen reflejadas en ficha técnica aprobada por la EMA. Aunque en su día se facilitó a este hospital las cifras estimadas por el laboratorio, los evaluadores sevillanos decidieron obviar esta información.

En Noviembre de 2011, el laboratorio presentó oficialmente al Ministerio de Sanidad una estimación, realizada en base a los últimos datos disponibles, del impacto económico y el número de pacientes previsto para el Sistema Nacional de Salud (primer año completo). En la siguiente tabla se muestra los datos totales y para el Servicio Canario de Salud. Se incluyen asimismo los datos correspondientes al Servicio Andaluz de Salud para que se puedan comparar con los utilizados en el informe del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Estimación número pacientes a tratar con Esbriet, coste tratamiento e impacto presupuestario (1er año completo)

	Nacional	Andalucía	Canarias
Población (a 1 de Enero 2011)	47.190.493	8.424.102	2.126.769
Prevalencia de la FPI (sobre 100.000 habitantes)	16,7	16,7	16,7
Pacientes prevalentes con FPI	7881	1407	355
Formas leves a moderadas de FPI (%)	60	60	60
Pacientes con FPI de leve a moderada	4728	844	213
Pacientes no candidatos al tto debido a interacciones (%)	15	15	15
Pacientes candidatos al tratamiento	4019	717	181
Pacientes tratados con Esbriet (%) (estimación compañía)	17,5	17,5	17,5
Numero de pacientes tratados con Esbriet	703	126	32
Coste tratamiento/año/paciente (€) (precio alemán)	36098,5		
Impacto en presupuesto autonómico (€) (coste fármaco)	25.390.331	4.532.496	1.144.285

Como se puede apreciar, las cifras de impacto presupuestario que el laboratorio estimó para un año completo (tomando como base el precio alemán) difieren enormemente del cálculo realizado por el hospital sevillano.

Con respecto al procedimiento de precio y reembolso, en el momento actual, pirfenidona está pendiente de fijación de precio por parte del Ministerio de Sanidad. Teniendo en cuenta las recientes autorizaciones de precio en Europa para pirfenidona, en Suecia 30.072,38 €/año (Julio 2012) y en Francia: 25.068,72 €/año (Septiembre 2012) (precios publicados en los correspondientes boletines oficiales de cada país), se prevé que el impacto para el Sistema Nacional de Salud sea aún menor.

- En referencia al punto 9 del apartado de conclusiones del presente informe, apuntando la necesidad de datos adicionales sobre mortalidad y calidad de vida:

El programa de desarrollo clínico de pirfenidona no se diseñó para investigar la mortalidad como variable principal de eficacia. En el análisis por intención de tratar (ITT) de los estudios CAPACITY, el riesgo de mortalidad por cualquier causa en los pacientes tratados con pirfenidona comparado con los pacientes tratados con placebo se redujo en un 23 % (HR 0,77, $P=0,315$) y en la población para todos los estudios aleatorizados lo hizo en un 29 % (HR 0,71, $P=0,106$).

La mortalidad fue una variable de la eficacia en los estudios CAPACITY previamente especificada, predefinida y exploratoria, investigada con fase de enmascaramiento de los investigadores (quienes decidían si la muerte podía atribuirse a la FPI o a otras

causas), en el programa CAPACITY. La mortalidad asociada a FPI se redujo significativamente en el grupo con pirfenidona en un 50% (HR 0,48, $p=0,030$) comparado con el grupo placebo, durante la fase de tratamiento de los estudios, así como proporciona una reducción del riesgo de muerte en la población global en un 23% (HR 0,77), tal y como se refleja en la ficha técnica de producto.

CONCLUSIONES

1. La FPI es una enfermedad de mal pronóstico y sin un tratamiento efectivo establecido.
2. La pirfenidona es el único medicamento aprobado y autorizado por la EMA para la FPI leve o moderada en adultos. Sin embargo, hasta ahora, no ha sido aprobada por la FDA.
3. Dos años después de la última revisión de la bibliografía, no ha aumentado el número de ECA sobre los efectos de la pirfenidona en la FPI. En consecuencia los resultados de la revisión no han cambiado y, por tanto, tampoco las conclusiones sobre este fármaco para una indicación específica como la FPI leve-moderada.
4. La pirfenidona oral ha sido evaluada para el tratamiento de la FPI en un total de cuatro ECA doble ciego, multicéntricos y de calidad aceptable, cuyos resultados no son, en general, consistentes. En solo 2 de ellos, en fase III, se obtuvo un efecto positivo estadísticamente significativo a favor de la pirfenidona en la variable principal. En dos de los ensayos existentes, el medicamento ha demostrado que retrasa significativamente la progresión de la enfermedad. Este hecho se ha demostrado sobre determinados parámetros subrogados como son la CVF y el test de la marcha en 6 minutos
5. En los ensayos disponibles sólo se incluyeron pacientes con FPI leve o moderada, por lo tanto, no hay ninguna evidencia sobre el efecto de la pirfenidona en pacientes más graves.
6. La pirfenidona se considera segura y, en general, bien tolerada. Los efectos secundarios observados son, en general, de severidad leve o moderada, reversibles, y sin consecuencias clínicas significativas.
7. Actualmente no existen pruebas científicas publicadas sobre la eficacia y seguridad del tratamiento de la FPI con pirfenidona más allá de las 72 semanas.
8. En la actualidad, no existe evidencia disponible sobre coste-efectividad de la pirfenidona para el tratamiento de la FPI.
9. Son necesarios datos adicionales sobre mortalidad y calidad de vida para la pirfenidona. También se necesitan pruebas de la seguridad de su administración a largo plazo.

RECOMENDACIONES

- A pesar de la no existencia de alternativa de tratamiento efectiva, en base a los modestos pero significativos resultados de la pirfenidona en mejorar la supervivencia sin progresión de la enfermedad, a corto y medio plazo, y, en menor medida, la función pulmonar en pacientes con FPI y a la ausencia de efectos adversos graves, se recomienda administrar pirfenidona a los pacientes adultos afectados de FPI leve o moderada únicamente en el marco de condiciones controladas de uso y mediante la suscripción de un contrato de riesgo compartido. Esta recomendación tienen en cuenta el contexto actual de escasos recursos, las limitaciones del conocimiento científico disponible sobre la efectividad de la pirfenidona así como el previsible impacto presupuestario esperado, estimado a partir de los precios del fármaco en otros países europeos.
- Es necesario disponer de los resultados de los estudios actualmente abiertos así como de una evaluación económica y de una aproximación válida sobre el impacto presupuestario esperable en el ámbito español para considerar la inclusión de la pirfenidona en la cartera de servicios de prestación farmacéutica para el tratamiento de la FPI, teniendo en cuenta el contexto actual de escasos recursos.

REVISORES EXTERNOS

El presente informe, una vez finalizado, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema, con el objetivo de asegurar su calidad, precisión y validez. Cuando realizaron aportaciones que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento solo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

Los revisores participantes fueron:

- *Dr. Antoni Xaubet Mir.* Servicio de Neumología. Hospital Clinic de Barcelona
- *Dr. Julio Ancochea Bermúdez.* Jefe de Servicio de Neumología del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid y Profesor Titular de Neumología de la Universidad Autónoma de Madrid. Director del Programa Integrado de Investigación (PII) en Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPID) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)
- *Dra. María Molina Molina.* Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Bellvitge. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores.

El servicio de Evaluación de Tecnología Sanitaria prestado por el SESCO es un servicio de información para aquellos profesionales sanitarios y otros decisores involucrados en la planificación y la prestación de la atención sanitaria en Canarias. Las respuestas a las preguntas planteadas se basan en una búsqueda limitada de la literatura y no son revisiones sistemáticas completas. La intención es proporcionar una lista de fuentes y un resumen de la mejor evidencia sobre el tema que el Servicio ha podido identificar con el mayor esfuerzo dentro del tiempo disponible. Sin embargo, el SESCO ha tenido extremo cuidado en la preparación del presente informe para asegurar que sus contenidos sean exactos, completos y actualizados.

Conflicto de intereses

Los autores del presente informe declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con su contenido.

En cuanto a los revisores externos:

Antonio Xaubet Mir declara haber recibido de la industria farmacéutica financiación personal para la asistencia a reuniones, congresos y/o cursos; así como honorarios por ponencias en conferencias y/o cursos y por labores de consultoría.

Julio Ancochea Bermúdez declara haber recibido de la industria farmacéutica financiación personal para la asistencia a reuniones, congresos y/o cursos, honorarios como ponente en conferencias y/o cursos, por la participación en una investigación y por labores de consultoría. Declara también haber recibido ayuda económica no personal para la financiación del Programa Integrado de Investigación en EPID (SEPAR).

María Molina Molina declara haber recibido de la industria farmacéutica financiación personal para la asistencia a reuniones, congresos y/o cursos.

En los tres casos, la financiación recibida no solo procede de InterMune (responsable de la comercialización de pirfenidona en la Unión Europea), sino de otras compañías farmacéuticas como Actelion, Glaxo, Almirall, GSK, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Esteve, Chiesi, Pfizer, Zambon y Astra, según cada caso.

Supervisión por parte de la industria

A la compañía farmacéutica InterMune Spain S.L., responsable de la comercialización de la pirfenidona en España, se le proporcionó la oportunidad de formular comentarios y alegaciones sobre una versión preliminar de este informe. Los comentarios recibidos fueron considerados en la elaboración del presente informe final.

REFERENCIAS

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martínez 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.
2. Orphanet. Orphanet Report Series Rare Diseases Collection. Prevalence of rare diseases: bibliographic data. May 2011 Number 1. www.orphanet.net
3. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:64-70.
4. Actualización en fibrosis pulmonar Idiopática. *Archivos de Bronconeumología* (número especial) 2012; 48: 1-24.
5. Richeldi L, Davies HR, Spagnolo P, Luppi F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD002880. DOI: 10.1002/14651858.CD002880.
6. Ancochea J, Gómez J, Vilar J, Xaubet A, on behalf of the SEPAR/ SEICAT/ SEAP Committee. Consensus on the diagnostic of idiopathic interstitial pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(supl 5): 1-21
7. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ . Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
8. Selman M, Pardo A, Richeldi L, Cerri S . Emerging drugs for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16:341-62.
9. Hirano A, Kanehiro A, Ono K, Ito W, Yoshida A, Okada C, et al. Pirfenidone modulates airway responsiveness, inflammation, and remodeling after repeated challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 366-77.
10. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN . Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 367-73.
11. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008;590:400-8.
12. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y . Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1061-9.
13. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2002;41:1118-23.
14. Agencia Europea del Medicamento (EMA): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002154/human_med_001417.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consultado el 26/04/2012).
15. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 9. Art. No.: CD003134. DOI: 10.1002/14651858.CD003134.pub2.

16. 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.
17. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35(4):821-9.
18. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. NHC. Department of Public Health and Epidemiology. University of Birmingham. Abril 2009. Disponible en: <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/> (consultado el 19/04/2012).
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Expected date of issue: October 2012. NICE technology appraisal guidance 334. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/25> (consultado el 27/04/2012).
20. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *The Lancet* 2011;377(9779):1760-9.
21. Pirfenidona en Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2012. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm

Páginas web:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.es>
- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR): <http://www.anzctr.org.au/>
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD): <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>
- Cochrane Library: <http://www.thecochranelibrary.com/>
- European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP): <http://www.encepp.eu/index.html>
- Grupo GENESIS-SEFH: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/>
- Grupo Especializado Cochrane de Vías Respiratorias: <http://airways.cochrane.org/>
- IFPMA Clinical Trials Portal: <http://clinicaltrials.ifpma.org/>
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): <http://www.who.int/ictrp/en/>
- National Institute of Clinical Excellence (NICE): <http://www.nice.org.uk/>
- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA): <http://www.inahta.net/>
- Trip Database: <http://www.tripdatabase.com/>
- USA ClinicalTrial.gov: <http://clinicaltrials.gov/>

Otras fuentes de información:

- Información confidencial aportada por el fabricante

Principales Características de los ECA incluidos

Azuma <i>et al.</i> 2005 ¹⁶				
Diseño	ECA controlado por placebo, doble ciego, multicéntrico			
Localización/Nº de centros	Japón/ 25			
Seguimiento	9 meses			
Brazos	Intervención	N inicial	N final	Pérdidas (%)
	EXPERIMENTAL: pirfenidona, aumento gradual de la dosis en 7 días desde 600 mg/día iniciales hasta dosis máxima 1800 mg/día. La dosis máxima se mantuvo en los pacientes que la toleraron	72	55	23,6
	CONTROL: placebo	35	25	28,6
Pacientes	<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: patrón definido de neumonía intersticial usual mediante TCAR o probable asociado con la presencia de otras características clínicas típicas, crepitaciones inspiratorias bibasilares, pruebas de función pulmonar anormales y aumento de los niveles séricos de marcadores del daño de neumocitos; en el plazo de 1 mes antes de inscripción, edad: 20-75 años, Pa₀₂ ≥ 70 mmHg en reposo y Sp₀₂ ≤ 90% durante el esfuerzo al respirar aire</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: una disminución de los síntomas durante los últimos 6 meses; el uso de inmunosupresores y/o prednisona oral superior a 10 mg/día durante los 3 meses previos; sospecha clínica de neumonía intersticial idiopática que no sea FPI; enfisema coexistente; hipertensión pulmonar; asma; tuberculosis; sarcoidosis; bronquiectasia que no sea asociada a tracción; aspergilosis o infección respiratoria; diabetes no controlada; comorbilidades incluyendo cáncer, enfermedad hepática, renal o cardíaca grave; embarazo; lactancia materna; uso previo de pirfenidona; sospecha de pobre cumplimiento de la adherencia al protocolo; o ser incapaz de entender el protocolo/consentimiento informado por escrito</p>			
Medidas de resultados	<p>PRIMARIA: cambio en la Sp₀₂ más baja durante 6MWT</p> <p>SECUNDARIAS: cambios en las pruebas de función pulmonar en reposo (CV, CPT, CDPD, Pa₀₂), progresión de la enfermedad según los patrones de la TCAR, episodios de exacerbación aguda de la FPI, cambio en la SP-D y KL-6 (marcadores séricos de daño de los neumocitos); cambio en la CVRS (mediante el cuestionario CRQ) y en el síntoma subjetivo disnea (mediante el Hugh-Jones Classification Score)</p>			

Taniguchi <i>et al.</i> 2010 ¹⁷				
Diseño	ECA fase III, controlado por placebo, doble ciego, multicéntrico			
Localización/Nº de centros	Japón/73			
Seguimiento	52 semanas (1 año)			
Brazos	Intervención	N inicial	N final	Pérdidas (%)
	EXPERIMENTAL 1: pirfenidona 1.800 mg/día alcanzada gradualmente durante 2 semanas	108	68	37,0
	EXPERIMENTAL 2: pirfenidona 1.200	55	40	27,3

	mg/día alcanzada gradualmente durante 2 semanas			
	CONTROL: placebo	104	73	29,8
Pacientes	<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: adultos (edad: 20-75 años) con diagnóstico de FPI y que presenten la siguiente Sp₀₂ medida mediante oximetría de pulso: 1) diferencia de Sp₀₂ ≥ 5% entre reposo y el valor más bajo durante una prueba de ejercicio de estado estable (6MET), y 2) la Sp₀₂ más baja ≥ 85% mientras se respira aire durante la prueba de ejercicio</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: un descenso de los síntomas durante los 6 meses anteriores; uso de inmunosupresores y/o corticosteroides orales a una dosis superior a 10 mg/día durante los 3 meses previos; características clínicas de neumonía intersticial idiopática que no sea FPI; evidencia de hipertensión pulmonar coexistente conocida; asma; tuberculosis; bronquiectasia; aspergilosis o infección respiratoria grave</p>			
Medidas de resultados	<p>PRIMARIA: cambio en la CV (semana 52) medida por oximetría</p> <p>SECUNDARIAS: SSP y cambio en la Sp₀₂ más baja en 6MWT</p> <p>TERCIARIAS: pruebas de función pulmonar (Pa₀₂, diferencia alveolo arterial de presión de O₂ en reposo, CPT y CD_{CO}); exacerbación aguda; niveles séricos de marcadores de neumonías intersticiales; y síntomas subjetivos/objetivos</p>			

Programa CAPACITY ²⁰					
Diseño	2 ECAs fase III, controlados por placebo, doble ciego				
Localización/Nº de centros	13 países (Australia, Bélgica, Canadá, Francia, Alemania, Irlanda, Italia, Méjico, Polonia, España, Suiza, Reino Unido y EEUU)/110 centros				
Seguimiento	72 semanas				
Brazos	CAPACITY 1	Intervención	N inicial	N final	Pérdidas (%)
		EXPERIMENTAL: pirfenidona oral 2.403 mg/día alcanzada gradualmente durante 15 días	171	158	7,6
		CONTROL: placebo administrado de manera equivalente	173	164	5,2
		Intervención	N inicial	N final	Pérdidas (%)
	CAPACITY 2	EXPERIMENTAL 1: pirfenidona oral 1.197 mg/día alcanzada gradualmente durante 15 días	174	161	7,5
		EXPERIMENTAL 2: pirfenidona oral 2.403 mg/día alcanzada gradualmente durante 15 días	87	82	5,8
		CONTROL: placebo administrado de manera equivalente	174	166	4,6
Pacientes	<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: diagnóstico de FPI en los 48 meses anteriores a la aleatorización; sin mejoras en las medidas de la severidad de la enfermedad en el año anterior; edad: 40-80 años; CVF ≥ 50% del valor predicho; CD_{CO} ≥ 35% del valor predicho; o CVF o CD_{CO} ≤ 90% del valor predicho; y distancia recorrida en 6MWT ≥ 150 metros</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: enfermedad pulmonar obstructiva; cualquier enfermedad del tejido conectivo; explicación alternativa de enfermedad pulmonar intersticial; estar en lista de espera para un trasplante de pulmón</p>				
Medidas de	PRIMARIA: cambio absoluto en la CVF prevista				

resultados	SECUNDARIAS: CVF categórica (escala de 5 niveles); SSP (definida como tiempo transcurrido hasta muerte, disminución $\geq 10\%$ en la CVF prevista, disminución $\geq 15\%$ del CD_{CO} previsto); distancia recorrida en 6MWT; tiempo transcurrido hasta empeoramiento de la FPI (definido como exacerbación aguda; muerte relacionada con FPI; trasplante pulmonar o ingreso hospitalario por problemas respiratorios); puntuación de disnea; peor Sp_{O_2} periférico durante 6MWT; porcentaje de CD_{CO} prevista y estadiaje de la fibrosis mediante TCAR
------------	--

Nivel de calidad metodológica de los ECA incluidos

Riesgo de sesgo/Estudio	Azuma 2005 ¹⁶	Taniguchi 2010 ¹⁷	CAPACITY 1 ²⁰	CAPACITY 2 ²⁰
Generación secuencia aleatorización	?	?	?	?
Ocultamiento asignación	?	?	+	+
Cegamiento	+	+	+	+
Seguimiento	+	+	+	+

+: adecuado; ?: no claro; -: inadecuado