

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-53-2016/V2/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pirfenidona (Esbriet®) en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática en adultos

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016

Fecha de actualización: 08 de febrero de 2024

Introducción

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®), autorizado 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].

La tabla 1 del anexo muestra las características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Pirfenidona (Esbriet®) [3]

Pirfenidona está indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

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. Se presenta en cápsulas duras con dosis de 267 mg y comprimidos recubiertos que contienen 267 mg, 534 mg y 801 mg de principio activo [3,4]. Actualmente en España se comercializan las dosis de 267 mg y 801 mg.

La posología recomendada es 801 mg/día (una dosis de 267 mg administrada tres veces al día) durante los primeros 7 días de tratamiento, que debe aumentarse a dos cápsulas de 267 mg, administradas tres veces al día (1.602 mg/día) entre los días 8 y 14 de tratamiento y, a partir de los 15 días, una dosis de 801 mg administrada tres veces al día (2,403 mg/día), siendo esta la dosis de mantenimiento. 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 [3]

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 [3,4,11]

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. Tres de ellos (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016) fueron multinacionales, y uno (SP3) se realizó en Japón.

Estudios PIPF-004 (n=435) y PIPF-006 (n=344) (Estudios CAPACITY) [12, 13, 14]

Son estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. 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, entre otros:

1. Síntomas clínicos consistentes con FPI, incluyendo disnea inexplicada de inicio insidioso durante el esfuerzo, con una duración superior a 3 meses.
2. Diagnóstico de FPI en los 48 meses previos.
3. Edad entre 40 y 80 años, ambos incluidos.
4. Capacidad vital forzada (CVF) > 50% del valor esperado.
5. Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco) corregida por hemoglobina > 35% del valor esperado.

6. CVF o (DLco) corregida por hemoglobina <90% del valor esperado.
7. Ausencia de evidencias de mejoría en la gravedad de FPI en el año anterior al inicio del estudio.
8. Distancia recorrida > 150 metros con saturación de oxígeno $\geq 83\%$ en el test de la marcha de los seis minutos (TM6M).

Los principales criterios de exclusión, entre otros, fueron:

1. Disminución de los síntomas en los seis meses previos.
2. Características clínicas de neumonía intersticial idiopática distintas a FPI.
3. 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:

- 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.
- 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.
- 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 esperado de DLco 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 + 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 + 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 esperado. El DLco 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 esperado. 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 + 1,09 años en el grupo tratado con pirfenidona, mientras que en el grupo que recibió placebo fue de 1,1 + 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.

Resultados

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

Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona 2,403 mg/día (n = 174)	Placebo (n= 174)
Disminución ≥10%, muerte o trasplante pulmonar	35 (20%)	60 (35%)
Disminución < 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

Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona 2,403 mg/día (n = 171)	Placebo (n= 173)
Disminución $\geq 10\%$, muerte o trasplante pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Disminución < 10%	88 (52%)	89 (51%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

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

Variable evaluada en el estudio	Diferencia absoluta pirfenidona 2,403 mg/día vs. placebo (IC 95%)	Valor p
Disminución $\geq 10\%$, muerte o trasplante pulmonar	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 esperado)	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

Variable evaluada en el estudio	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 esperado)	-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) [15]

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) [18,19]

Es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. 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 DLco, 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.

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.

Resultados

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 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

Variable evaluada en el estudio	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%)

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%, $p=0,16$.

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). 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), $p=0,01$].

Análisis combinado de los estudios PIPF-004/006/016(n=1247) [3,11]

En este análisis post hoc de los datos combinados de los estudios de fase 3 (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016), el objetivo fue comparar a los pacientes que tenían FPI avanzada (n=170) (definida como CVF [porcentaje predicho] <50% y/o DLco <35%) al inicio, con los pacientes con FPI no avanzada (n=1077) (definida como CVF \geq 50% y DLco \geq 35%) al inicio. Estos criterios son diferentes de los utilizados para seleccionar a los pacientes en el momento en que se llevaron a cabo el estudio PIPF-016 (CVF \geq 50% y DLco \geq 30% en la selección) y los estudios PIPF-004 y -006 (CVF \geq 50% en la selección y en el Día 1, y DLco \geq 35% en la selección). Aunque los criterios de inclusión originales sugerirían que los pacientes con un mayor deterioro de la función pulmonar no eran elegibles para participar en estos estudios, esto no fue así por varias razones:

- Hubo diferencias en los criterios de elegibilidad entre los estudios, y algunos criterios de inclusión solo se evaluaron en la selección.
- Hubo diferencias en la definición del punto de referencia utilizado para determinar la elegibilidad y el utilizado para fines de análisis estadístico.

La aplicación de los criterios de selección en el análisis post hoc permitió identificar a algunos pacientes que experimentaron cambios en los valores de CVF o DLco entre la selección (utilizada para la elegibilidad en la selección) y la aleatorización (\geq 8 semanas después de la selección), con un aumento en el deterioro de su función pulmonar al inicio del tratamiento. Específicamente, en el caso del estudio PIPF-016, los pacientes podían incluirse en este análisis si tenían un DLco \geq 30% y <35% en la selección, o si experimentaban una disminución en la CVF a <50% entre la selección y el inicio (aunque la CVF se volvió a evaluar en el inicio, estos valores no se utilizaron para determinar la elegibilidad).

Los datos demográficos de los pacientes en los grupos de FPI avanzada y no avanzada fueron consistentes en los subgrupos respectivos para el tratamiento con pirfenidona vs. placebo.

Dentro de los diferentes grupos de gravedad de la enfermedad, los valores iniciales de CVF o DLco estuvieron bastante bien equilibrados entre los subgrupos de pirfenidona y placebo. Las diferencias en los datos demográficos iniciales entre los grupos de gravedad son consistentes con los criterios de selección y la historia natural de la FPI. Cabe señalar que el principal factor para clasificar a los pacientes como avanzados fue un valor de DLco <35% en lugar de un valor de CVF inferior al 50%, lo que se refleja en los valores medios de CVF de pirfenidona (59,2%) y placebo (64,2%).

Resultados

Entre los 1247 pacientes analizados, 1077 pacientes se clasificaron como FPI no avanzada (CVF \geq 50 % y DLco \geq 35 %) y 170 pacientes tenían FPI avanzada (CVF <50 % o DLco <35 %).

Los resultados evaluados se basaron en el cambio en la FCV desde el inicio hasta la semana 52 de tratamiento, así como en la diferencia en el riesgo de muerte por todas las causas a las 52 semanas.

De acuerdo con los resultados del análisis post hoc de los estudios PIPF-004/006/016, se observó un efecto de tratamiento similar de la pirfenidona en pacientes con FPI avanzada en comparación con pacientes con FPI no avanzada. La disminución anual de la CVF fue menor en los pacientes tratados con pirfenidona en comparación con los pacientes que recibieron placebo, independientemente del estado de la enfermedad.

Entre los pacientes con FPI avanzada, la disminución anual de la CVF fue significativamente menor con pirfenidona vs. placebo (150,9 ml vs. 277,6 ml; p nominal = 0,0035). Entre los pacientes con FPI no avanzada, la

disminución anual de la CVF también fue significativamente menor con pirfenidona vs. placebo (128,7 ml vs. a 216,7 ml; p nominal = 0,0001). Las tasas anuales proporcionadas de porcentaje de cambio previsto en la CVF estuvieron en línea con los cambios de la CVF en ml.

Respecto a la mortalidad por todas las causas, entre los pacientes con FPI avanzada, murieron menos pacientes del grupo de pirfenidona en comparación con el grupo de placebo. El porcentaje de pacientes con FPI avanzada que murieron por cualquier causa fue del 4,4% (4/90) en el subgrupo de pirfenidona en comparación con el 15,0% (12/80) con placebo durante 52 semanas de tratamiento. En los análisis del tiempo transcurrido hasta el evento, los pacientes con FPI avanzada tratados con pirfenidona tuvieron un riesgo significativamente menor de mortalidad por todas las causas durante 52 semanas en comparación con el placebo (HR: 0,28; IC 95%: 0,09 a 0,88; p = 0,0194).

El porcentaje de pacientes con FPI no avanzada que murieron por cualquier causa fue del 3,4% (18/533) en el subgrupo de pirfenidona en comparación con el 5,5% (30/544) con placebo durante 52 semanas de tratamiento. En los análisis de tiempo transcurrido hasta el evento, los pacientes no avanzados tratados con pirfenidona no tuvieron un riesgo significativamente menor de mortalidad por todas las causas durante 52 semanas en comparación con el placebo (HR: 0,61; IC 95%: 0,34–1,09; p = 0,090).

Los resultados del test de distancia recorrida a los 6 minutos confirmaron lo observado para la CVF, respecto a que existe un efecto del tratamiento con pirfenidona tanto en pacientes avanzados como no avanzados en comparación con los respectivos grupos de placebo. La puntuación del cuestionario UCSD SOBQ mostró un efecto consistente de la pirfenidona en la reducción del empeoramiento de la disnea en ambas poblaciones en comparación con el mayor deterioro en el grupo de placebo. Estos resultados en las evaluaciones de las variables secundarias respaldan los resultados obtenidos en las variables principales.

Los resultados de los análisis combinados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados del análisis combinado de los estudios PIPF-004/006/016.

Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona FPI avanzado (n=90)	Placebo FPI avanzado (n=80)	Pirfenidona FPI no avanzado (n=533)	Placebo FPI no avanzado (n=544)
Variable principal				
Tasa anual de disminución de la CVF	-150,9 mL	-277,6 mL	-128,7 mL	-216,7 mL
Error estándar	30,24	33,53	13,58	13,44
Diferencia Absoluta	126,71		88,02	
Diferencia relativa	45,6%		40,6%	
p-valor	0,0035 *		<0,0001 *	
Variable secundaria				
Muerte por cualquier causa	4 (4,4%)	12 (15,0%)	18 (3,4%)	30 (85,5%)
HR	0,28		0,61	

IC95%	(0,09 ; 0,88)	(0,34 ; 1,09)
p-valor	0,0194 *	0,090

*p valor solo descriptivo

Estudio PIPF-012 (n=609) [3,11,20,21]

Se trata de un estudio de fase IIIb, multicéntrico, abierto. El objetivo fue evaluar la seguridad a largo plazo en aquellos pacientes que habían completado alguno de los estudios de fase III, PIPF-004, PIPF-006, o PIPF-016. No hubo criterio de inclusión en base a la gravedad de la FPI. Todos los participantes recibieron la dosis de mantenimiento de 2403 mg/día. El objetivo del estudio fue obtener datos adicionales respecto a la seguridad.

Se incluyeron en el análisis todos los pacientes con valores iniciales de CVF y/o DLco en el momento de la inscripción en PIPF-012. Los pacientes inscritos en PIPF-016 fueron excluidos del análisis debido a que no se recopilaron datos de función pulmonar de estos pacientes en el momento de inscribirse en PIPF-012 debido a una enmienda del protocolo. Los pacientes de los que no se disponía de datos de CVF y DLco se excluyeron del análisis ya que esos pacientes no podían clasificarse como con FPI avanzada o no avanzada.

Los criterios de valoración de eficacia evaluados en el estudio PIPF-012 fueron:

- Porcentaje previsto de CVF.
- Porcentaje previsto de DLco (hemoglobina corregida).
- Estimación de Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia, en relación con la primera dosis en el estudio PIPF-012.
- Estimación de Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia sin trasplante de pulmón, en relación con la primera dosis en el estudio PIPF-012.

La eficacia de la piferidona respecto a la gravedad de la FPI fue evaluada en un análisis post hoc haciendo uso de la disminución del volumen de CVF durante 180 semanas, medida mediante el cambio desde el valor inicial y el análisis de pendiente la lineal de la tasa anual de disminución. Se estimó una disminución anual utilizando un modelo de medidas repetidas de un solo brazo para cada subgrupo de pacientes avanzados y no avanzados.

Se reclutaron un total de 609 pacientes, de los cuales 597 formaron parte del análisis, 187 (31,3%) pacientes con FPI avanzada y 409 pacientes con FPI no avanzada. Las características demográficas y de la enfermedad fueron similares entre los pacientes con FPI avanzada y no avanzada. La mayoría de los pacientes tenían una edad \geq 65 años (mediana 69 años, en ambos grupos), la mayoría eran hombres y la media desde el tiempo de diagnóstico fue similar en los no avanzado y avanzados (2,5 y 2,7 años, respectivamente).

Al inicio del estudio, el porcentaje medio (DE) previsto de CVF fue del 76,1 % (15,25) en el grupo no avanzado y del 59,8 % (14,05) en el grupo de FPI avanzada. El porcentaje medio de DLco esperado fue del 47,0 % (10,34) y del 29,2 % (6,05), respectivamente

Los resultados del análisis post hoc del estudio PIPF-012 indicaron que la tasa anual de disminución de la CVF en pacientes tratados con piferidona en el grupo de FPI avanzada fue similar a la disminución en el grupo de FPI no avanzada (-141,5 ml/año y -153,5 ml/año, respectivamente). La tasa de mortalidad por todas las causas, durante 180 semanas, fue menor entre los pacientes con FPI no avanzada (49/409; 12,0%) en comparación con los pacientes con FPI avanzada (52/187; 27,8%), cifras consistentes con la historia natural de la enfermedad.

Estudio MA29957 (n=177) [3,11,22,23]

Se trata de un estudio de fase IIb, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas de duración en pacientes con FPI y deterioro avanzado de la función pulmonar ($DLco < 40\%$ del valor previsto) y con un riesgo elevado de hipertensión pulmonar de grado 3. El objetivo fue estudiar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado de pirfenidona con sildenafilo añadido en pacientes con FPI avanzada y con riesgo de hipertensión pulmonar (HP) del grupo 3 que habían estado en tratamiento con pirfenidona en un rango de dosis de 1602-2403 mg/día durante ≥ 12 semanas con tolerabilidad demostrada.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a recibir, durante 1 año (52 semanas), tratamiento con sildenafilo oral (20 mg) o un placebo equivalente tres veces al día mientras continuaban tomando pirfenidona. Se estratificó por cateterismo cardíaco derecho previo (sí o no) y ratio VEF1 /CVF ($< 0,8$ o $\geq 0,8$).

Los principales criterios de inclusión fueron:

1. Edad entre 40 y 80 años, ambos incluidos.
2. Diagnóstico de FPI en los 3 meses previos.
3. Padeecer FPI avanzada, definida como:
 - a. Capacidad de difusión de monóxido de carbono ($DLco$) corregida por hemoglobina $DLco \leq 40\%$ del valor esperado.
 - b. Riesgo de hipertensión pulmonar grupo 3, definido como: o presión arterial pulmonar media ($PAPm$) ≥ 20 mmHg junto con presión de enclavamiento de la arteria pulmonar ≤ 15 mmHg en un cateterismo cardiaco derecho previo.
 - c. En ausencia de cateterismo cardiaco derecho previo, los resultados de la ecocardiografía deben mostrar una probabilidad intermedia o alta de HP del grupo 3 en el momento de la selección (velocidad máxima de regurgitación tricuspídea) $[TRV] \geq 2,9$ m/s).
4. Distancia recorrida 100 – 450 m en el TM6M en el momento de la selección.

La variable principal fue la proporción de pacientes con progresión de la enfermedad durante 52 semanas, definida mediante un criterio de valoración compuesto: descenso relevante desde el inicio en la distancia recorrida en el TM6M, ingreso hospitalario relacionados con las vías respiratorias o mortalidad por cualquier causa. El descenso relevante desde el inicio en la distancia recorrida en el TM6M se especificó como como una disminución de más del 25%, o una disminución del 15% al 25% si está acompañado por al menos uno de los siguientes durante el TM6M: empeoramiento de la saturación de oxígeno periférico (SpO_2), empeoramiento de la calificación máxima en la escala Borg, o aumento de oxígeno requerido respecto al requerido al inicio del estudio.

Las principales variables secundarias incluyeron el análisis individual de los componentes de la variable principal compuesta, la supervivencia libre de progresión, hospitalización por todas las causas y la mortalidad relacionada con las vías respiratorias, todas ellas hasta 52 semanas.

Las características demográficas de la población de estudio son representativas de la población con FPI avanzada, en general, estaban bien equilibradas entre los grupos de pirfenidona + sildenafilo y pirfenidona + placebo. La mediana de edad de los pacientes fue similar entre los dos grupos (70 años para pirfenidona + sildenafilo añadido y 69 años para pirfenidona + placebo). La mayoría de los pacientes fueron hombres, de raza blanca. La media del índice de masa corporal y el nivel de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-

proBNP) en el inicio del estudio fueron de 27,1 kg/m² y 125,5 pg/mL en el grupo de pirfenidona + sildenafil, y de 27,2 kg/m² y 161,0 pg/mL en el grupo de pirfenidona + placebo, respectivamente. La mayoría de las mujeres estaban en la posmenopausia.

Resultados

Hubo 88 pacientes en el grupo de pirfenidona + sildenafil, de los cuales 51 (57,95%) completaron el estudio y 89 pacientes en el grupo de pirfenidona + placebo, de los cuales 37 (41,57%) completaron el estudio.

No hubo diferencias en la proporción de pacientes con progresión de la enfermedad durante 52 semanas entre el grupo de pirfenidona + sildenafil (64 [73%] de 88 pacientes) y el grupo de pirfenidona + placebo (62 [70%] de 89 pacientes; diferencia entre grupos 3,06% [IC del 95% -11,30 a 17,97]; p=0,65), lo que demuestra que la adición de sildenafil a la pirfenidona no se asoció con una reducción significativa del riesgo de experimentar un evento de progresión de la enfermedad.

La mediana del tiempo hasta la ocurrencia de un evento fue similar entre los grupos de tratamiento (26,00 semanas vs. 25,43 semanas), con una HR (IC del 95%) de 0,95 (0,67 a 1,34; p = 0,7568).

La mediana del tiempo hasta la ocurrencia de múltiples eventos de progresión de la enfermedad fue de 7 semanas más en el grupo de pirfenidona + sildenafil (20,57 semanas) que en el grupo de pirfenidona + placebo (13,29 semanas), siendo el HR (IC del 95%) de 0,89 (0,68 a 1,15; p = 0,3760).

La proporción de pacientes con disminuciones relevantes en la distancia recorrida en el TM6M \geq 15% desde el inicio fue similar entre los grupos de tratamiento (53,4% en el grupo de pirfenidona + sildenafil y 50,6% en el grupo de pirfenidona + placebo), con HR (IC del 95%) de 2,85 (-12,13 a 17,84; p = 0,7046).

La mediana del tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de disminuciones relevantes \geq 15% en el TM6M fue similar entre los grupos (39,00 semanas en el grupo pirfenidona + sildenafil y 38,71% en el grupo de pirfenidona + placebo), con un HR (IC del 95%) de 0,94 (0,62, a 1,41; p = 0,7550).

Tabla 7. Resultados del estudio MA29957.

Variable evaluada en el estudio	Pirfenidona + sildenafil (n=88)	Pirfenidona + placebo (n=89)
Variable principal		
Pacientes con progresión		
n (%)	64 (72,7)	62 (69,7)
Diferencia (IC95%)	3,06 (-11,30 a 17,97)	
p-valor	0,6527	
Variable secundaria		
Tiempo hasta la primera ocurrencia de progresión		

Mediana (IC95%), semanas	26,00 (20,57 a 38,14)	25,43 (13,00 a 37,71)
HR (IC95%)	0,95 (0,67 a 1,34)	
p-valor	0,7568	
Variable secundaria Tiempo hasta múltiples ocurrencias de progresión		
Mediana (IC95%), semanas	20,57 (13,14 a 26,43)	13,29 (12,71 a 23,29)
HR (IC95%)	0,89 (0,68 a 1,15)	
p-valor	0,3760	
Variable secundaria Pacientes con disminuciones relevantes en la distancia recorrida en el TM6M $\geq 15\%$		
n (%)	47 (53,4)	45 (50,6)
Diferencia (IC95%)	2,85 (-12,13 a 17,84)	
p-valor	0,7046	
Variable secundaria Tiempo hasta primera ocurrencia de disminuciones relevantes en la distancia recorrida en el TM6M $\geq 15\%$		
Mediana (IC95%), semanas	39,00 (27,86 a 52,14)	38,71 (25,14 a 52,57)
HR (IC95%)	0,94 (0,62 a 1,41)	
p-valor	0,7550	

Seguridad [3,4,11]

La seguridad de pirfenidona en su primera solicitud de comercialización (FPI leve a moderada) se evaluó 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.

Los eventos adversos (EA) observados 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, los 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. 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.

En los análisis de los estudios presentados para incluir la FPI avanzada en la indicación no se identificaron nuevas señales de seguridad en el análisis conjunto de los estudios PIPF-004, PIPF-006, PIPF-016, MA29957, PIPF-012 y

el estudio PASS WB29908 (PIPF-025, PASSPORT) [24,25]. Los datos de seguridad de la pirfenidona cuando se utiliza en pacientes en etapas avanzadas de la FPI también fueron investigados en el estudio PASS WB29908. Este estudio corroboró que el perfil de seguridad de la pirfenidona cuando se utiliza en pacientes con etapas avanzadas de la FPI era consistente con el perfil de seguridad conocido de pirfenidona. Los EA previamente notificados asociados con el uso de la pirfenidona son eventos gastrointestinales, fotosensibilidad, erupción cutánea, disminución de peso y fatiga, mientras que la función hepática debe ser monitoreada frecuentemente, según lo aconsejado en la ficha técnica. Estos EA se consideran manejables en la población general con FPI.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los resultados de los estudios son aplicables a la práctica clínica. Son estudios aleatorizados y controlados con placebo. La población incluida se considera representativa y las variables elegidas son adecuadas. La duración de los estudios principales, 52 semanas, es consistente con el tiempo mínimo necesario para evaluar la variable principal de eficacia.

Los análisis proporcionados que se realizaron de manera post hoc para incluir en la indicación a los pacientes con FPI avanzada, están sujetos a sesgos por el hecho de ser post hoc. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, se puede considerar razonablemente justificado el efecto del medicamento en diferentes etapas de gravedad y los resultados clínicos. Los análisis de las variables secundarias respaldan los resultados observados.

Evaluaciones por otros organismos

- HAS de Francia considera moderado el beneficio clínico en pacientes con FPI de leve a moderada [26].
- IQWiG de Alemania concluye considera que tiene un beneficio clínico bajo [27].
- NICE del Reino Unido recomienda pirfenidona como opción para el tratamiento de la FPI en adultos sólo si: [28]
 - El paciente tiene una capacidad vital forzada (FVC) entre el 50% y el 80% previsto.
 - la empresa proporciona pirfenidona con el descuento acordado en el esquema de acceso al paciente y
 - el tratamiento se suspende si hay evidencia de progresión de la enfermedad (una disminución absoluta del 10% o más en la FVC prevista dentro de cualquier período de 12 meses).

Valoración del beneficio clínico

En los ensayos clínicos realizados originalmente para la solicitud de autorización de comercialización en FPI de leve a moderada, se observaron los siguientes beneficios clínicos:

- Mejora en la Capacidad Vital Forzada (CVF):
 - En el estudio PIPF-004, se observó una mejora significativa en la CVF en los pacientes que recibieron pirfenidona en comparación con los que recibieron placebo. La reducción en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento fue significativamente menor en el grupo de pirfenidona (N = 174) en comparación con el grupo de placebo (N = 174; p = 0,001; ANCOVA por rangos). Además, esta diferencia favorable se mantuvo en las semanas 24, 36, 48 y 60 de tratamiento. En la semana 72, se observó que un menor porcentaje de pacientes que recibieron

pirfenidona experimentaron una disminución igual o mayor al 10% en la CVF esperada, que es un indicativo de riesgo de mortalidad en la FPI, en comparación con los que recibieron placebo, 20% y 35%, respectivamente.

- En el estudio PIPF-006, se encontró que el tratamiento con pirfenidona (N = 171) no mostró una diferencia significativa en la reducción del porcentaje de la CVF esperada en comparación con el placebo (N = 173) durante las 72 semanas de tratamiento ($p = 0,501$). Sin embargo, en las semanas 24, 36 y 48, se observó que el tratamiento con pirfenidona sí resultó en una menor disminución en el porcentaje de la CVF esperada en comparación con el placebo ($p < 0,001$, $p < 0,011$ y $p = 0,005$, respectivamente). Además, se registró que en la semana 72, aproximadamente el 23% de los pacientes que recibieron pirfenidona y el 27% de los que recibieron placebo experimentaron una reducción del $\geq 10\%$ en la CVF.
- En el estudio PIPF-016, la mediana del porcentaje basal de la CVF fue del 68% (rango: 48-91%), y la mediana de la DLco esperada fue del 42% (rango: 27-170%). El 2% de los pacientes tenían un porcentaje de la CVF esperada por debajo del 50%, y el 21% tenían un porcentaje de la DLco esperada por debajo del 35% en las condiciones iniciales. En la semana 52, se observó que un 17% de los pacientes que recibieron pirfenidona experimentaron una reducción del $\geq 10\%$ en el porcentaje de la CVF esperada o fallecieron, en comparación con un 32% de los que recibieron placebo.
- Distancia Caminada en Seis Minutos (TM6M):
 - En el estudio PIPF-004, aunque no se observó una diferencia en la distancia TM6M entre el grupo de pirfenidona y el grupo de placebo en el análisis ANCOVA por rangos, un análisis ad hoc reveló que el 37% de los pacientes que recibieron pirfenidona experimentaron una reducción de ≥ 50 metros en la distancia TM6M, en comparación con el 47% en el grupo de placebo.
 - En el estudio PIPF-006, la distancia TM6M se redujo significativamente menos en el grupo de pirfenidona que en el grupo de placebo entre el inicio y la semana 72 ($p < 0,001$, ANCOVA por rangos). Además, en un análisis ad hoc, la distancia PM6M se redujo ≥ 50 metros en el 33% de los pacientes que recibieron pirfenidona y en el 47% de los que recibieron placebo.
 - En el estudio PIPF-006, se observó que la distancia recorrida en el TM6M se redujo de manera significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron pirfenidona en comparación con el grupo que recibió placebo durante las 72 semanas de estudio ($p < 0,001$, ANCOVA por rangos). Además, en un análisis adicional, se encontró que en el grupo de pirfenidona, el 33% de los pacientes experimentó una reducción de más de 50 metros en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos, mientras que, en el grupo de placebo, este porcentaje fue del 47%.
 - En el estudio PIPF-016, la distancia recorrida en el TM6M disminuyó de manera significativamente menor en los pacientes que recibieron pirfenidona en comparación con los que recibieron placebo durante las 52 semanas de estudio ($p = 0,036$, ANCOVA por rangos). Además, se observó que en el grupo de pirfenidona, el 26% de los pacientes experimentó una reducción de más de 50 metros en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos, mientras que, en el grupo de placebo, este porcentaje fue del 36%.

En el caso de los pacientes con FPI avanzada, en los análisis posteriores agrupados de los estudios PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016, en la población de pacientes con FPI avanzada ($n = 170$) con una CVF $< 50\%$ al inicio y/o una

DLco < 35 % al inicio, la disminución anual de la CVF en los pacientes tratados con pirfenidona (n = 90) en comparación con los que recibieron el placebo (n = 80) fue de -150,9 ml y -277,6 ml, respectivamente.

En el estudio MA29957, un ensayo clínico de apoyo de fase IIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas de duración en pacientes con FPI y deterioro avanzado de la función pulmonar (DLco < 40 % del valor previsto) y con un riesgo elevado de hipertensión pulmonar de grado 3, 89 pacientes tratados con pirfenidona en monoterapia presentaron un descenso de la CVF similar al de los pacientes tratados con pirfenidona en el análisis posterior de los ensayos de fase 3 agrupados PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016.

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, 15] 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 [18].

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 [18] 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) [29]. 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 una ratio VEF1/CVF < 0,8 o con enfisema asociado (excluidos en el estudio ASCEND) [1, 18]. 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 (28). En otro análisis integrado de los estudios 004 y 006, llevado a cabo por el NICE [26], 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 eventos 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 [3,4,11] 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 [30]. 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 [31]. A las mismas conclusiones se llegan en estudios de seguimiento de 24 meses [32,33]. 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) [34].

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 eventos adversos gastrointestinales y fotosensibilidad), aunque se previno el deterioro de la CVF en más de la mitad de los pacientes a los 3 años [35]. Dichos resultados son consistentes con el perfil de eficacia y seguridad observado con pirfenidona en los estudios que apoyaron su autorización inicial.

Recientemente pirfenidona ha obtenido la autorización para incluir a los pacientes con FPI avanzada en su indicación. Esta solicitud de variación en la indicación no se basa en ningún estudio pivotal, pero si se basa en el análisis de los datos de los ensayos clínicos presentados originalmente para la obtención de la autorización como tratamiento en la FPI de leve a moderada, así como del estudio MA29957, un estudio de fase II recientemente completado en pacientes con FPI avanzada, el titular de la autorización de comercialización ha realizado análisis retrospectivos post hoc para comparar el perfil de eficacia y seguridad de pirfenidona en pacientes con FPI leve a moderada frente a pacientes con FPI más avanzada.

En el análisis combinado de los estudios PIPF-004/006/016, el análisis post hoc presentado en esta variación de indicación, se centra principalmente en el cambio en la CVF a las 52 semanas comparado con el inicio, y en la diferencia de riesgo de muerte por cualquier causa a las 52 semanas. En este análisis post hoc fueron incluidos datos de 1247 pacientes, de los cuales 170 (13,63%) padecían FPI avanzada. Se observó una eficacia similar con el uso de pirfenidona al comparar pacientes con FPI avanzada y no avanzada. La disminución en la CVF fue menor en los pacientes tratados con pirfenidona comparado con los grupos placebo, independientemente del estado de la FPI.

Entre los pacientes con FPI avanzada, la disminución anual de la CVF fue significativamente menor con pirfenidona en comparación con el placebo (150,9 mL frente a 277,6 mL; p nominal=0,0035). Entre los pacientes con FPI no avanzada, la disminución anual de la CVF también fue significativamente menor con pirfenidona en comparación con el placebo (128,7 mL frente a 216,7 mL; p nominal=0,0001). En ambos casos el valor de p obtenido fue nominal.

En relación con la evaluación de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con FPI avanzada, menos pacientes fallecieron en el grupo de pirfenidona en comparación con el grupo de placebo. El porcentaje de pacientes con FPI avanzada que fallecieron por cualquier causa fue del 4,4% (4/90) en el subgrupo de pirfenidona en comparación con el 15,0% (12/80) en el grupo de placebo durante 52 semanas de tratamiento (tasa de mortalidad anual).

Teniendo en cuenta las variables principales evaluadas en estos análisis combinados, no se puede descartar por completo que las decisiones posteriores al análisis de las variables de eficacia hayan sido influenciadas por los

resultados de los análisis de los estudios originales para la solicitud de autorización de comercialización inicial (FPI leve a moderada). Si bien las variables de eficacia presentadas en sí mismos podrían considerarse aceptables.

El estudio PIPF-012 fue un estudio de seguridad de fase IIIb, multicéntrico, a largo plazo, abierto y de un solo brazo en pacientes con FPI que habían completado uno de los estudios de fase III previos (PIPF-004, PIPF-006 o PIPF-016). No hubo criterios de gravedad de la FPI para la inscripción en este estudio de extensión. Se presentó los resultados de la disminución del volumen de la CVF durante 180 semanas en el subgrupo de pacientes con enfermedades avanzadas y no avanzadas. También se proporcionó información sobre la supervivencia. Los resultados del análisis post hoc del estudio PIPF-012 indicaron que la tasa anual de disminución de la CVF en los pacientes tratados con pirfenidona en el grupo de FPI avanzada fue similar a la disminución en el grupo no avanzado (-141,5 mL/año y -153,5 mL/año, respectivamente). Sin embargo, la tasa de mortalidad por cualquier causa durante 180 semanas fue menor en los pacientes con FPI no avanzada (49/409; 12,0%) en comparación con los pacientes con FPI avanzada (52/187; 27,8%). La mortalidad fue más alta en el grupo avanzado debido a la historia natural de la enfermedad, en comparación con el grupo no avanzado, y en ambos grupos fue más alta en el segundo y tercer año que en el primer año. Esto no es inesperado, ya que es el resultado de la progresión continua, la pirfenidona solo puede ralentizar la progresión.

El estudio MA29957 se trata de un estudio de fase IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con una duración de 52 semanas. Los participantes del estudio tenían FPI con un deterioro avanzado de la función pulmonar (DLco < 40% del valor previsto) y presentaban un alto riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar de grado 3. El objetivo del estudio era evaluar la efectividad, seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado de pirfenidona y sildenafil.

La variable principal del estudio fue determinar cuántos pacientes experimentaron progresión de la enfermedad durante un período de 52 semanas. Esta progresión se definió mediante un criterio de valoración compuesto que incluyó un descenso significativo en la distancia caminada en seis minutos (TM6M), ingresos hospitalarios relacionados con problemas respiratorios o fallecimiento por cualquier causa. No se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad durante 52 semanas entre los grupos que recibieron pirfenidona + sildenafil y pirfenidona + placebo. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta la ocurrencia de eventos individuales o múltiples de progresión de la enfermedad, ni en la proporción de pacientes con disminuciones significativas en la distancia recorrida en el TM6M entre los dos grupos de tratamiento. En general, la adición de sildenafil a la pirfenidona no se asoció con una reducción significativa del riesgo de eventos de progresión de la enfermedad.

En los estudios presentados para la variación de la indicación no se han observado nuevas señales de seguridad. Hay que tener en cuenta que la FPI es una enfermedad con una alta morbilidad, que aumenta según progresa la enfermedad. Los análisis ajustados a la exposición de los ensayos clínicos combinados en la FPI confirmaron que el perfil de seguridad y tolerabilidad de pirfenidona en pacientes con FPI en etapas avanzadas de la enfermedad (n=366) es coherente con el establecido en pacientes con FPI en etapas no avanzadas de la enfermedad (n=942).

Conclusión

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 en los primeros estudios presentados para la autorización de comercialización. Recientemente se amplió la indicación a cualquier estado de la FPI, de acuerdo a los análisis post hoc de pacientes con un deterioro funcional más avanzado obtenidos a partir de la

combinación de los estudios de fase III, los análisis post hoc de pacientes con enfermedad avanzada del estudio abierto PIPF-012 y los cambios en los parámetros funcionales observados en el estudio MA29957.

Los pacientes con FPI avanzada y riesgo de hipertensión pulmonar tienen un mayor riesgo a priori de fallecimiento, es decir, el 25% de las discontinuaciones. Estas diferencias pueden explicarse en su mayoría por la diferencia en la gravedad de la enfermedad subyacente, es decir, una mayor carga de enfermedad en pacientes con FPI avanzada en riesgo de hipertensión pulmonar de grado 3.

La adición de sildenafil a la pirfenidona no proporcionó un beneficio en el tratamiento en comparación con la pirfenidona más placebo durante un período de hasta 52 semanas en pacientes con FPI avanzada y riesgo de hipertensión pulmonar. No se identificaron nuevas señales de seguridad con ninguno de los tratamientos. Aunque la ausencia de un efecto beneficioso en el tratamiento sugiere que el sildenafil no es un tratamiento apropiado en la población en general, se requiere más investigación para determinar si subgrupos específicos de pacientes con FPI podrían beneficiarse del sildenafil.

Los tratamientos actuales autorizados para tratar la FPI son pirfenidona y nintedanib. No existen comparaciones directas o indirectas donde se establezca una superioridad de uno frente al otro.

Pirfenidona es una opción para el tratamiento de la FPI en adultos.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Asociación de Familiares y Enfermos de Fibrosis Pulmonar Idiopática (AFEFPi) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Pirfenidona (Esbriet®)	Nintedanib (Ofev®)
Presentación	267 mg cápsulas duras 267 mg , 534 mg y 801 mg de comprimidos recubiertos	100 mg cápsulas blandas 150 mg cápsulas blandas
Posología	Días 1 a 7: una cápsula, tres veces al día (801 mg/día) Días 8 a 14: dos cápsulas, tres veces al día (1.602 mg/día) A partir del día 15: tres cápsulas, tres veces al día (2,403 mg/día)	La dosis recomendada es de 150 mg de nintedanib dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia. La dosis diaria de 100 mg dos veces al día solo se recomienda en pacientes que no toleran la dosis diaria de 150 mg dos veces al día.
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí
Efectos adversos	Muy frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas, pérdida de peso, disminución del apetito, insomnio, cefalea, mareo, disnea, tos, dispepsia, náuseas, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento, erupción, artralgia, cansancio Frecuentes: Infección de las vías urinarias, somnolencia, disgeusia, letargo, sofocos, tos productiva, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, flatulencia, Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de gamma glutamil transferasa, reacción por fotosensibilidad, prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica, mialgia, astenia, dolor torácico no cardíaco.	Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, dolor abdominal, aumento de las enzimas hepáticas. Frecuentes: Pérdida de peso, apetito disminuido, sangrado, vómitos, aumento de la AST, aumento de la ALT, aumento de la GGT, erupción.
Utilización de recursos	N/A	N/A
Conveniencia	N/A	N/A
Otras características diferenciales	N/A	N/A

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: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information_es.pdf [Acceso septiembre de 2023].
4. Informe de Evaluación Público Europeo (EPAR) de Esbriet® (pirfenidona). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/esbriet-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso septiembre de 2023]
5. Ficha técnica autorizada. Ofev® (nintedanib) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_es.pdf [acceso septiembre de 2023].
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. Informe de Evaluación Público Europeo de variación (EPAR) de Esbriet® (pirfenidona). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/esbriet-h-c-2154-ii-0074-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso septiembre de 2023]
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. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3, Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00287716> [acceso Septiembre 2023]
14. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3, Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00287729> [acceso Septiembre 2023]
15. 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.
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. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole 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.
19. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (ASCEND Trial) Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01366209> [acceso septiembre 2023]

20. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, Lin CY, Hormel P, Hulter HN, Noble PW. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration*. 2017;94(5):408-415.
21. An Open-Label Extension Study of the Long Term Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00662038> [acceso septiembre 2023]
22. Behr J, Nathan SD, Wuyts WA, Mogulkoc Bishop N, Bouros DE, Antoniou K, et al. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jan;9(1):85-95.
23. A Phase IIb, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Sildenafil Added to Pirfenidone in Patients With Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Intermediate or High Probability of Group 3 Pulmonary Hypertension. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02951429> [acceso septiembre 2023]
24. Post-Authorisation Safety Study of Esbriet® (Pirfenidone): A Prospective Observational Registry to Evaluate Long-Term Safety in a Real-World Setting. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02699879> [acceso septiembre 2023]
25. EU risk management plan for Esbriet/Pirfenidone. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/esbriet-epar-risk-management-plan_en.pdf [acceso septiembre 2023]
26. Informe del HAS. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/esbriet_summary_ct13850.pdf [acceso septiembre 2023]
27. Informe del IQWiG. Disponible en: https://www.iqwig.de/en/presse/press-releases/press-releases-detailpage_10836.html [acceso septiembre 2023]
28. Informe del NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA504/chapter/1-Recommendations> [acceso septiembre 2023]
29. NICE technology appraisal guidance [TA282]. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta282> [Acceso abril de 2016]
30. 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].
31. 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.
32. Cerri S, Monari M, Guerrieri A, Donatelli P, Bassi I, Garuti M, et al. Real-life comparison of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A 24-month assessment. *Respir Med*. 2019 Nov;159:105803.
33. Bargagli E, Piccioli C, Rosi E, Torricelli E, Turi L, Piccioli E, et al. Pirfenidone and Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Real-life experience in an Italian referral centre. *Pulmonology*. 2019 May-Jun;25(3):149-153.
34. 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.
35. 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.