

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PIRFENIDONE ATC L04AX05 (ESBRIET®)

Presentata da prof Pietro Pirina U.O. Pneumologia - AOU Sassari

In data Agosto 2013

Per le seguenti motivazioni:

“è il primo e unico farmaco approvato nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF)”

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia rara, caratterizzata da un processo fibrotico a livello polmonare che causa dispnea progressiva sino alla perdita della funzione respiratoria.

Insorge prevalentemente tra i 50 e i 70 anni, per la maggior parte in pazienti ultrasessantacinquenni.

E' una patologia cronica e progressiva, che porta alla morte per insufficienza respiratoria entro 5 anni dalla diagnosi, nella grande maggioranza dei casi.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Non esistono al momento terapie standard per il trattamento dell'IPF: sono stati usati corticosteroidi in monoterapia, l'associazione nacetilcisteina + prednisone + azatioprina, nacetilcisteina in monoterapia.

Una review della Cochrane ha evidenziato come non vi siano dati che evidenziano un'efficacia di questi trattamenti per quanto riguarda la sopravvivenza.

Sono stati utilizzati anche altri farmaci quali interferone- γ , imatinib, etanercept, warfarin: ma anche questi farmaci non hanno mostrato benefici sulla sopravvivenza.

Tutti i trattamenti utilizzati sino ad ora erano comunque off-label.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Esbriet è indicato negli adulti per il trattamento di fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis - IPF) da lieve a moderata.

E' un farmaco orfano, classificato in classe H, prescrizione limitata allo specialista pneumologo, è sottoposto a registro AIFA e rimborsato con la modalità di risk sharing .

La dose giornaliera raccomandata di Esbriet per pazienti affetti da IPF è di tre capsule da 267 mg tre volte al giorno, assunte con il cibo, per un totale di 2403 mg/giorno.

Dosi superiori a 2403 mg/giorno non sono raccomandate per alcun paziente.

I pazienti che interrompono il trattamento con Esbriet per 14 giorni consecutivi o più devono ricominciare la terapia partendo dal regime di titolazione iniziale di due settimane fino alla dose giornaliera raccomandata.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Per un'interruzione del trattamento inferiore a 14 giorni consecutivi, l'assunzione può essere ripresa alla dose giornaliera raccomandata precedente senza titolazione.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Al fine della registrazione, sono stati presentati due studi di Fase III: PIPF 004 e PIPF 006 (CAPACITY programme); il produttore ha anche fornito un'analisi cumulativa dei dati di entrambi gli studi, che avevano un disegno e obiettivi molto simili.

Lo studio PIPF 004 era uno studio di fase III randomizzato a tre bracci, multicentrico (Europa e Nord America) in cui 435 pazienti con IPF di grado da lieve a moderato ($FVC \geq 50\%$, 6-min walk test ≥ 150 m), sono stati randomizzati 2:1:2 a ricevere pirfenidone 2403 mg/die, pirfenidone 1197 mg/die e placebo per 72 settimane. Endpoint primario era la variazione della capacità vitale forzata (FVC) alla 72° settimana rispetto al basale.

Endpoints secondari erano la misura della FVC su una scala a 5 livelli, il tempo libero da progressione, la distanza percorsa al 6MWT, la dispnea. La mortalità era un endpoint esplorativo.

Alla 72° settimana il braccio pirfenidone 2403 mg/die mostrava una riduzione del declino della FVC rispetto al placebo (-8% [SD 16-5] vs -12,4% [18,5]; differenza 4,4%; 95% CI; $p=0,001$) e un minor numero di pazienti con riduzione della $FVC > 10\%$ (20% braccio pirfenidone 2403 mg vs 35% braccio placebo). La PFS era incrementata nel braccio pirfenidone 2.403 mg con una riduzione del rischio di morte o di progressione di malattia a favore del pirfenidone (HR 0,74 [95% CI 0,57 a 0,96], $p=0,025$).

Non sono state dimostrate differenze tra i due bracci per quanto riguarda gli altri endpoints secondari.

I pazienti del braccio pirfenidone 1197 mg/die hanno mostrato risultati intermedi tra quelli degli altri due bracci. Lo studio PIPF 006, con un disegno identico al precedente, ha arruolato 344 pazienti randomizzati 1:1 a ricevere pirfenidone 2403 mg/die o placebo.

Alla 72° settimana non vi erano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il declino della FVC (-9% gruppo pirfenidone vs -9,6% gruppo placebo) e neanche per la sopravvivenza libera da progressione. Comunque un effetto a favore del braccio pirfenidone era evidente dalla 12° alla 48° settimana.

Vi era un miglioramento nella diminuzione della distanza percorsa nel 6MWT nel gruppo pirfenidone rispetto al placebo (differenza assoluta 31,8 mt, $p < 0,0001$).

L'analisi dei dati aggregati dei due studi mostra una differenza a favore del pirfenidone 2.403 mg rispetto al placebo sulla FVC (-8,5% vs -11%; $p=0,005$); inoltre una minor percentuale di pazienti del braccio pirfenidone aveva un peggioramento della $FVC \geq 10\%$ (21% braccio pirfenidone, 31% placebo).

Per quanto riguarda la mortalità l'analisi esplorativa non ha mostrato una differenza significativa nel rischio di morte tra il braccio pirfenidone 2403 mg/die e il braccio placebo nello studio PIPF 004 (hazard ratio 0,61 [95% CI 0,28- 1,29], $p=0,191$), nel PIPF 006 (hazard ratio 0,95 [95% CI 0,48 – 1,87], $p=0,872$) e nell'analisi dei dati aggregati (hazard ratio 0,77 [95% CI 0,47 – 1,28], $p=0,315$).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'EMA ha valutato altri tre studi, considerati di supporto: gli studi giapponesi SP3 e SP2 e lo studio PIPF002.

Lo studio SP3 era uno studio di Fase III in doppio cieco versus placebo a tre bracci. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere pirfenidone 1.800 mg/die (104 pazienti), pirfenidone 1.200 mg/die (54 pazienti) e placebo (104 pazienti) per un totale di 52 settimane.

La variazione media della capacità vitale è stata di -0,09 nel gruppo ad alta dose e -0,16 nel gruppo placebo: la differenza era significativa ($p=0,0416$). Il pirfenidone anche a dosaggio inferiore è stato maggiormente efficace del placebo in maniera significativa; non si sono riscontrate differenze tra le due dosi di pirfenidone utilizzate.

Lo studio SP2 era uno studio di Fase II in doppio cieco vs placebo, il cui obiettivo principale era valutare la SpO₂: l'analisi dei dati suggeriva una superiorità del pirfenidone rispetto al placebo.

Lo studio PIPF 002 era uno studio in aperto di Fase II che ha arruolato 83 pazienti in tre gruppi: pazienti che stavano ricevendo o avevano ricevuto pirfenidone nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento, pazienti che assumevano per la prima volta pirfenidone o lo riassumevano dopo un'interruzione di trattamento per più di 4 settimane, pazienti che non avevano mai assunto pirfenidone.

Al cut-off 50 pazienti (60,2%) avevano abbandonato lo studio per reazioni avverse (20,5%) e per morte (18,1%). La FVC era del 65,6% al basale, del 66,8% alla 48° settimana, 65,2% alla 144° e 70,9% alla settimana 192. La saturazione dell'ossigeno a riposo era 95% al basale e alle settimane 48-96-144 e del 96,5% alla settimana 192. Dei 41 pazienti che non ricevevano ossigeno supplementare all'inizio dello studio, 19 (46,3%) hanno iniziato a riceverlo durante lo studio.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Non esistono al momento in commercio farmaci con le stesse indicazioni; i farmaci utilizzati sino ad ora "fuori indicazione", non hanno mai mostrato evidenze di efficacia nel trattamento di questa patologia.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il pirfenidone è un farmaco ad azione antifibrotica e antinfiammatoria il cui meccanismo d'azione non è ben conosciuto.

È l'unico farmaco che abbia dimostrato efficacia nel trattamento dell'IPF ed è al momento l'unico farmaco disponibile autorizzato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Esbriet® 63 cps 267 mg: € 572, 64* confezione per le prime due settimane di trattamento

Esbriet® 252 cps 267 mg: € 2.290,55* confezione per le successive 4 settimane

Costo annuo per paziente: € 29.204,515

Il richiedente ipotizza che in Sardegna potranno essere trattati circa 180 pazienti/anno.

* prezzi SSN CFO ottobre 2013

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

E' l'unico farmaco che ha dimostrato attività ed è l'unico autorizzato dall'AIFA per il trattamento di fibrosi polmonare idiopatica.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Esbriet EPAR
2. Esbriet EMA CHMP Assessment report
3. National Institute for Health and Clinical Excellence - Final appraisal determination – Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis Issue date: April 2013
4. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management - Am J Respir Crit Care Med Vol 183. pp 788–824, 2011 DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL
5. Jurgen Behr Evidence-based treatment strategies in idiopathic pulmonary fibrosis Eur Respir Rev 2013; 22: 128, 163–168 DOI: 10.1183/09059180.00001013
6. Paul W. Noble et al - Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials The Lancet, Volume 377, Issue 9779, Pages 1760 - 1769, 21 May 2011 doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4