Regione Emilia-Romagna

*Scheda di valutazione dei farmaci*

# Pirfenidone e Nintedanib

*(trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica)*

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco della Regione Emilia-Romagna**

**Aggiornamento Doc PTR n. 193**

*Gennaio 2017*
*Recepito con determina n° 20635 del 22/12/2016*

**Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare**

## Pirfenidone

| | |
|---|---|
| **Indicazioni registrate** | trattamento di fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis - IPF) da lieve a moderata negli adulti. |
| **Posologia** | 3 capsule da 267 mg x 3/die, per un totale di 2403 mg/die<br>Titolazione in un periodo di 14 giorni:<br>- dal giorno 1 al giorno 7:una capsula x 3/die (801 mg/die)<br>- dal giorno 8 al giorno 14:due capsule x 3/die (1602 mg/die)<br>- dal giorno 15 in avanti: tre capsule x 3/die (2403 mg/die) |
| **ATC** | L04AX05 |
| **Classe di rimborsabilità e regime di fornitura** | H/OSP/RNRL<br>(prescrizione riservata ai centri ospedalieri e agli specialisti pneumologi, registro web-based AIFA raccolta dati di arruolamento e scheda di follow-up) |
| **Registrazione** | centralizzata EMA |
| **Confezioni disponibili e prezzo*** | Confezione starter (1 blister da 21 cps + 1 blister da 42 cps) da 267 mg: € 629,90<br>Confezione di mantenimento (4 blister da 63 cps ) da 267 mg: € 2.519,60 |

## Nintedanib

| | |
|---|---|
| **Indicazioni registrate** | trattamento di fibrosi polmonare idiopatica (IPF) negli adulti. |
| **Posologia** | 1 capsula da 150 mg x 2/die<br>1 capsula da 100 mg x2/die, solo nei pazienti che non tollerano la dose di 150 mg x2/die |
| **ATC** | L01XE31 |
| **Classe di rimborsabilità e regime di fornitura** | H/OSP/RNRL<br>(prescrizione riservata ai centri ospedalieri e agli specialisti pneumologi, scheda cartacea AIFA raccolta dati di arruolamento e scheda di follow-up) |
| **Registrazione** | centralizzata EMA |
| **Confezioni disponibili e prezzo*** | Confezione da 60 cps molli da 150 mg o da 100 mg: € 2.699,58 |

* ex Factory al netto degli sconti di legge + IVA

## Decisione della Commissione

La CRF dopo aver visionato gli studi clinici del nintedanib, farmaco indicato nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (FPI), esprime parere favorevole alla sua inclusione in PTR.

Rispetto al ruolo in terapia di pirfenidone e nintedanib nel trattamento dei pazienti con FPI, la CRF ha condiviso con i Pneumologi dei Centri individuati dalla Regione per la loro prescrizione la seguente raccomandazione:

In assenza di studi di confronto diretto e di elementi clinici conclusivi per decidere se e quando iniziare il trattamento con l'uno o l'altro farmaco, non è attualmente possibile esprimersi circa la sovrapponibilità clinica fra i due farmaci: la scelta fra pirfenidone e nintedanib dovrà essere fatta caso per caso sulla base delle caratteristiche e della storia clinica e farmacologica del singolo paziente, nel rispetto delle sue preferenze.
La prescrizione di pirfenidone e nintedanib secondo i criteri di arruolamento definiti dalla scheda AIFA ,è riservata ai Centri di pneumologia in possesso dei seguenti specifici requisiti:

- competenza nella diagnostica, terapia e follow-up dei pazienti con IPF,
- esperienza consolidata nella gestione di tale patologia (partecipazione a tutti gli studi registrativi con farmaci per la IPF o consulenza a centri che effettuano trapianti polmonari).

Come unico criterio di sospensione del trattamento o che può giustificare lo switch fra un farmaco e l'altro è stata individuata: la persistenza di effetti collaterali che impediscono la prosecuzione del trattamento nonostante un controllo ottimale delle modalità di assunzione.

# Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

## Contesto clinico e attuale standard di cura

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (FPI) è una pneumopatia infiltrativa diffusa, progressiva e cronica, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da un'inevitabile perdita della funzione polmonare e peggioramento ingravescente della dispnea.

Non ci sono studi di incidenza o prevalenza sui quali basare delle stime ufficiali tuttavia alcuni autori riportano una prevalenza lievemente più elevata nei maschi (20/100.000), rispetto alle femmine (13/100.000). L'età media all'esordio è 66 anni.

La FPI è una malattia rara in base ai criteri stabiliti dalla Commissione Europea (patologia che colpisce meno di 5 casi su 10.000 abitanti), ma non figura nella apposita lista. Del Ministero della Salute.

Il decorso clinico dei pazienti con FPI può essere variabile, ma la patologia ha comunque sempre una prognosi infausta. Può assumere diverse forme: lento deterioramento fisiologico con dispnea ingravescente, rapido deterioramento e progressione velocemente fatale, lenta progressione intervallata da comparsa di uno o più episodi acuti di rapido declino respiratorio.

La sopravvivenza mediana varia tra i 2 e i 5 anni dal momento della diagnosi.

L'FPI è una patologia sostanzialmente "orfana" di terapie specifiche in quanto i farmaci sinora utilizzati nella terapia cronica, anche se privi di indicazione registrata (es. corticosteroidi, immunosoppressori, N-acetilcisteina, Inibitori della fosfodiesterasi-4), non sono supportati da evidenze che ne abbiano dimostrato un beneficio nel modificare la sua storia naturale; la più recente Linea Guida dell' American Thoracic Society (ATS) conferma una raccomandazione negativa sul loro utilizzo [Ragu G 2015].

Per quanto riguarda i trattamenti di supporto (ossigenoterapia, riabilitazione polmonare):

- **ossigenoterapia:** la terapia a lungo termine con ossigeno in pazienti con ipossiemia a riposo viene raccomandata dalla LG ATS [Ragu G 2011] (raccomandazione positiva forte) mutuando evidenze da altre patologie polmonari in quanto sono pochi gli studi nella FPI. Non esistono comunque dati sull'aumento della sopravvivenza.
- **riabilitazione polmonare**: viene raccomandata dalla LG ATS [Ragu G 2011] (raccomandazione positiva debole) sulla base dei risultati di studi, tra cui 2 RCT condotti in pazienti con FPI, che hanno evidenziato un beneficio in termini di distanza percorsa dal paziente, sui sintomi e sulla qualità della vita.

Il trapianto polmonare rappresenta una opzione da riservare a pazienti selezionati (raccomandazione positiva forte LG ATS [Ragu G 2011], anche se basata su evidenze di qualità molto bassa).

## Meccanismo d'azione

### Pirfenidone

Il meccanismo d'azione del pirfenidone non è completamente noto. Il farmaco ha in vitro sia proprietà antifibrotiche che antiinfiammatorie [RCP Esbriet®].

Possiede un effetto antiproliferativo verso i fibroblasti, riduce la produzione di proteine e citochine associate alla fibrosi e l'incremento della biosintesi e l'accumulo di matrice extracellulare in risposta a fattori di crescita delle citochine.

La posologia autorizzata nel trattamento della FPI è di tre capsule da 267 mg tre volte al giorno, assunte con il cibo, per un totale di 2403 mg/giorno [RCP Esbriet®]

La dose giornaliera deve essere titolata nel corso di un periodo di 14 giorni nel modo seguente:

- dal giorno 1 al giorno 7: una capsula, tre volte al giorno (801 mg/die)
- dal giorno 8 al giorno 14: due capsule, tre volte al giorno (1602 mg/die)
- dal giorno 15 in avanti: tre capsule, tre volte al giorno (2403 mg/die)

Può essere utilizzato nei pazienti con alterazione da lieve a moderata della funzionalità renale o epatica (Child–Pugh Classe A e B) senza aggiustamenti di dosaggio. Il farmaco è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave o in dialisi.

Dato che alcuni individui con alterazione da lieve a moderata della funzionalità epatica possono presentare un aumento dei livelli di pirfenidone nel plasma, è necessario monitorare con attenzione l'insorgenza di segni di tossicità, specialmente nei pazienti sottoposti a tratta-

mento concomitante con un inibitore CYP1A2 noto.

Secondo quanto riportato in scheda tecnica, durante il trattamento si raccomanda di monitorare la funzionalità epatica, aggiustando se occorre il dosaggio del farmaco [RCP Esbriet®].

## Nintedanib

Il nintedanib è un inibitore delle tirosin chinasi che blocca i recettori dei fattori di crescita derivati da piastrine (PDGFR) α e ß, i recettori dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGFR) 1-3 e i VEGFR 1-3.
Il suo meccanismo d'azione non è completamente noto così come il potenziale impatto dell'inibizione del VEGFR e della attività antiangiogenica sulla patologia IPF. Nei modelli patologici preclinici nintedanib ha mostrato una potente attività anti-fibrotica e antinfiammatoria [RCP Ofev®].

La posologia autorizzata nel trattamento della FPI è di 1 capsula da 150 mg due volte al giorno e, solo in pazienti che non tollerano questa dose, di 1 capsula da 100 mg due volte al giorno; l'assunzione della capsula intera (non frantumata) deve avvenire con il cibo.

Non e necessario l'aggiustamento della dose in funzione dell'età del paziente anche se nei pazienti di età ≥ 75 anni e più probabile che sia necessaria la riduzione della dose per gestire gli eventi avversi.
Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è necessario aggiustare la dose iniziale; la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione renale grave.
L'esposizione a nintedanib è aumentata nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child Pugh A, Child Pugh B). Sulla base dei dati clinici disponibili non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica lieve mentre non è raccomandato il trattamento con nintedanib nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) e severa (Child Pugh C) per assenza di dati [RCP Ofev®].

## Prove di efficacia

### Pirfenidone

L'efficacia del pirfenidone è stata valutata nell'ambito di 2 RCT registrativi di fase III, multicentrici, in doppio cieco (studi PIPF-004 e PIPF-006), durati 72 settimane e condotti su un totale di 779 pazienti, pubblicati sotto forma di unico report, dove i risultati sono stati presentati sia separatamente per singolo studio che sotto forma di pooled analysis [Noble PW 2011].

Un terzo RCT di fase 3 (studio ASCEND) è stato richiesto dall'ente regolatorio statunitense per confermare l'efficacia di pirfenidone sulla progressione della malattia nei pazienti con FPI [King TE 2014] (vedi Tabella delle evidenze).

**Studi registrativi PIPF 004 e PIPF 006**
(CAPACITY 1 e CAPACITY 2)

Gli RCT, di analogo disegno, hanno arruolato pazienti provenienti da 13 paesi, prevalentemente Americani. Nello studio PIPF-004 sono stati arruolati 435 pazienti, randomizzati in un rapporto 2:1:2 a Pirfenidone 2.403 mg/die, Pirfenidone 1.197 mg/die e placebo. Nello studio PIPF-006 sono stati arruolati invece 344 pazienti che sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a Pirfenidone 2.403 mg/die e placebo.
I pazienti eleggibili erano adulti con età compresa tra 40 e 80 anni, affetti da IPF lieve-moderata definita in base ai seguenti criteri funzionali: FVC[(1)] ≥50%, DLco[(2)] ≥35% e distanza percorsa di almeno 150 metri al test del cammino (6 minute walk test-6MWT).
Il dosaggio giornaliero di pirfenidone è stato suddiviso in 3 somministrazioni e la titolazione fino al raggiungimento della dose piena è avvenuta nell'arco di 2 settimane secondo il seguente schema: 1 capsula x 3/die per la prima settimana, 2 capsule x 3/die dall'ottavo al quattordicesimo giorno e successivamente 3 capsule x 3/die.

---

(1) **FVC:** capacità vitale forzata (Forced Vital Capacity) è il quantitativo massimo di aria che può essere espirata dopo respiro profondo.

(2) **DLco:** capacità di diffusione del monossido di carbonio (CO). Misura l'efficienza degli scambi gassosi tra alveoli e sangue.

**Esiti valutati**

**Primario**: variazione % rispetto al basale, misurata alla settimana 72, della FVC rispetto a quella calcolata.

I principali esiti secondari valutati erano:

- % di pazienti che presentano un declino ≥10% di FVC (grave o moderato); è stato dimostrato che tale valore correla con il rischio di mortalità nei pazienti con IPF;
- variazione media (in metri) della distanza percorsa al test del cammino (6MWT);
- progression free survival (PFS) (definita come tempo che precede la comparsa di un declino della FVC ≥10%, del declino della DLco≥15% o del decesso).

**Risultati**

Nello studio PIPF-004 e con il dosaggio di 2.403 mg/die di pirfenidone, l'esito primario è risultato ridotto rispetto al placebo del 4,4% (IC95% [0,7 – 9,1]).

Nello studio PIPF-006 e con il dosaggio di 2.403 mg/die di pirfenidone, la riduzione è stata dello 0,6% (IC95% [-3,5 a + 4,7]).

Solo nello studio PIPF-004 la differenza tra pirfenidone e placebo sull'esito primario è risultata statisticamente significativa.

La rilevanza clinica di tale differenza risulta molto limitata sia in termini di valore assoluto sia perché solo in uno dei due studi (PIPF-004) viene raggiunta la significatività statistica a 72 settimane.

Nell'altro studio (PIPF-006) la differenza tra pirfenidone e placebo in termini di FVC, inizialmente statisticamente significativa, perde la significatività nel corso del tempo (60° settimana).

Per quanto riguarda gli esiti secondari, alla settimana 72:

- **% di pazienti che presentano un declino ≥10% di FVC (grave o moderato)**
  - nello studio PIPF-004 la % di pazienti che ha avuto un declino dal baseline di FVC ≥10% è stata maggiore nel gruppo placebo del 14,4% e tale dato è statisticamente significativo;
  - nello studio PIPF-006 la % di pazienti che ha avuto un declino dal baseline della FVC ≥10% è stata maggiore nel gruppo placebo del 3,8% senza raggiungere la significatività statistica;
- **variazione media (in metri) della distanza percorsa al test del cammino (6MWT)**
  - nello studio PIPF-006 il gruppo trattato con pirfenidone ha percorso una distanza media di 31,8 m in più rispetto al placebo nel test del cammino e tale differenza è risultata statisticamente significativa (-45,1 m vs -76,9 m, Δ +31,8 m; IC95% 3,2 – 60,4),
  - nello studio PIPF-004 la differenza è stata di 16,4 metri in più (non statisticamente significativa).

Anche per quanto riguarda gli esiti secondari, la rilevanza clinica dei risultati appare modesta, sia per il fatto che solo in uno dei 2 studi viene raggiunta la significatività statistica, sia in termini di valore assoluto.

- **progression free survival (PFS)**
  - nello studio PIPF-004 l'HR è risultato di 0,64 (statisticamente significativo);
  - nello studio PIPF-006 di 0,84 (non statisticamente significativo)

Questo esito surrogato non è stato commentato dal CHMP di EMA nel dossier registrativo (EPAR).

L'analisi "pooled" dei due studi registrativi, ha di fatto confermato le significatività statistiche evidenziate nei singoli studi. La mancanza di coerenza nei risultati dei due studi porta ad un abbassamento del livello della qualità delle prove anche se si osserva che la direzione dei risultati per i due studi è la stessa.

Nella pooled analysis dei dati viene anche descritta la mortalità per tutte le cause e la mortalità correlata alla patologia. Entrambi gli esiti non raggiungono la significatività statistica; tuttavia, essi non erano tra gli obiettivi degli studi e avrebbero richiesto una maggiore numerosità del campione e una osservazione più a lungo termine.

**Studio ASCEND**

Questo RCT in doppio cieco, di disegno analogo agli studi CAPACITY, ha arruolato 555 pazienti adulti da nove paesi prevalentemente negli Stati Uniti e in Australia. I pazienti affetti da FPI diagnosticata alla TAC (in media da circa 1,7 anni) avevano età compresa fra i 40 e gli 80 anni (media 68 aa), una FVC media calcolata del 68%, un DLco medio calcolato del 44% e un test del cammino (6MWT) da 415 a 421

metri. I pazienti eleggibili sono stati trattati con pirfenidone 2.403 mg/die (in tre somministrazioni giornaliere) oppure con placebo in un rapporto di 1:1 per 52 settimane [King TE 2014].

**Esiti valutati**

**Primario:** variazione % rispetto al basale della FVC rispetto a quella calcolata con cut-off di declino assoluto > 10% oppure decesso, oppure nessun declino dell'FVC, misurata alla settimana 52.

**Secondari**: variazione media (in metri) della distanza percorsa al test del cammino (6MWT), progression free survival (PFS) (definita come tempo che precede la comparsa di un declino della FVC ≥10%, una diminuzione confermata di almeno 50 mt nel test 6MWT o del decesso).

Inoltre un'analisi prespecificata dello stesso studio prevedeva la valutazione della % di decesso per tutte le cause e da FPI nella:

- popolazione dello studio ASCEND e
- popolazione combinata degli studi ASCEND e CAPACITY

**Risultati**

Esito primario

Nello studio ASCEND, alla 52° settimana, pirfenidone alla dose di 2.403 mg/die ha ridotto il numero di pazienti con declino di FVC ≥ 10% o decesso o nessun declino, in una percentuale significativamente maggiore rispetto al placebo (15%). Tale risultato conferma l'esito raggiunto a 72 settimane nello studio PIPF-004 (14%) e nell'analisi pooled (9%) del report CAPACITY (esito secondario).

I pazienti trattati con pirfenidone alla dose di 2.403 mg/die hanno avuto un declino di FVC > 10% o un decesso o nessun declino, in una percentuale significativamente inferiore rispetto al placebo (-15%). Tale risultato conferma l'esito raggiunto a 72 settimane nello studio PIPF-004 (-14%) e nell'analisi pooled (-9%) del report CAPACITY (esito secondario).

Lo studio, inoltre, descrive una differenza assoluta del il tasso annuale di declino di FVC di 116 ml/anno, statisticamente significativo e a favore dei pazienti trattati con pirfenidone.

Per quanto riguarda gli esiti secondari a 52 settimane:

- **la variazione media (in metri) della distanza percorsa al test del cammino (6MWT)** è stata di –26 mt a favore del pirfenidone. Tale differenza è stata dichiarata statisticamente non significativa nel report di valutazione del farmaco dell'FDA e di dubbia rilevanza clinica.
- **la progression free survival (PFS)** espressa come stima del rapporto fra i rischi (HR) è stata di 0,57. Tale risultato è statisticamente significativo a favore di pirfenidone e ipotizza una riduzione relativa del rischio di mortalità nel gruppo trattato con pirfenidone del 43%.

Infine rispetto alla valutazione della % di decesso per tutte le cause e da FPI (analisi prespecificata):

- nella popolazione dello studio ASCEND pirfenidone pur riducendo, rispetto a placebo il numero di eventi per qualsiasi causa o correlati alla FPI, tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica;
- popolazione combinata degli RCT ASCEND e CAPACITY pirfenidone ha mostrato di ridurre in modo statisticamente significativo sia il rischio di mortalità per tutte le cause [HR=0,52, IC95% 0,31-0,87]) sia quello correlato alla malattia [HR=0,32, IC95% 0,14-0,76].

## Dati complessivi di sicurezza

Negli studi PIPF-004 e 006 la causa più comune di sospensione della terapia in entrambi i gruppi è stata la FPI stessa (3% dei pazienti con pirfenidone e con placebo) mentre la percentuale di pazienti che ha interrotto la terapia a causa di effetti collaterali è stata complessivamente del 15% (51 pz) nel gruppo in trattamento con pirfenidone e del 9% (30 pazienti) nel gruppo placebo; 5 pazienti (>1%) hanno abbandonato la terapia per la comparsa di rash cutaneo o di nausea.

Nell'analisi combinata degli studi gli eventi avversi (EA) descritti con frequenza >5% con la dose di 2.403 mg/die sono stati: nausea, dispepsia, vomito, anoressia, astenia, rash cutanei, fotosensibilizzazione e vertigini.

La significatività statistica di tali eventi non è stata calcolata.

E' stato, inoltre, osservato che gli EA a carico del tratto gastro-intestinale e la fotosensibilizzazione sono dose correlati e possono essere ridotti, i primi assumendo il farmaco con il cibo, il secondo evitando l'esposizione al sole o utilizzando una protezione solare adeguata.

Sono state infine descritte alterazioni laboratoristiche come iperglicemia, iponatremia, ipofosfatemia, alterazioni delle transaminasi (valori fino a 3 volte la normalità), tutte reversibili e prive di sequele cliniche.

## Prove di efficacia

### Nintedanib

L'efficacia e la sicurezza di questo farmaco sono state valutate nell'ambito di 2 RCT registrativi di fase III, multicentrici, in doppio cieco (studi INPULSIS 1 e INPULSIS 2), durati 52 settimane e condotti su un totale di 1.061 pazienti, pubblicati sotto forma di unico report [Richeldi L 2014] (vedi Tabella delle evidenze).
Gli RCT di disegno sovrapponibile hanno arruolato pazienti in 205 centri di 24 paesi (Americhe, Australia, Asia e Europa). I pazienti di almeno 40 anni di età (media 67 aa) avevano una FPI diagnosticata nei 5 anni precedenti lo studio, un FVC di circa 80% e un DLco del 48% ed una tomografia computerizzata ad alta risoluzione eseguita negli ultimi 12 mesi; il 22% di loro faceva uso di steroidi.
In entrambi gli studi i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 3:2 a ricevere in cieco nintedanib 150 mg BID e placebo.

### Esiti valutati a 52 settimane

**Primario**: tasso annuale di declino della FVC (in ml/anno).
Fra gli esiti secondari sono stati valutati: il tempo alla prima riacutizzazione, la variazione di FVC vs baseline (espressa in % del valore calcolato e in millilitri), la % di pazienti con declino di FVC <5% o <10%, la mortalità totale.

### Risultati

Esito primario
Alla 52° settimana nintedanib alla dose di 150 mg BID ha determinato una riduzione significativamente inferiore del tasso annuale di declino di FVC (ml/anno): -125 ml (INPULSIS 1) e - 94 ml (INPULSIS 2), rispetto al placebo.

**Per quanto riguarda gli esiti secondari :**

- in entrambi gli studi la variazione media del valore calcolato di FVC (% di pazienti e ml) rispetto al baseline è stata di –3% e di –109 ml a favore di nintedanib;
- la % di pazienti con declino di FVC <10% espressa come differenza verso placebo è stata di –13,7% e –5,7% rispettivamente negli RCT INPULSIS 1 e INPULSIS 2, a favore di nintedanib, ma tale risultato ha raggiunto la significatività statistica solo nell'analisi combinata dei due studi [TA 379 NICE 2016];
- la mortalità totale espressa come stima del rapporto fra i rischi (HR) è stata di 0,70 a favore di nintedanib; tale risultato non ha raggiunto la significatività statistica [IC95% 0,43-1,12];
- il tempo alla prima riacutizzazione: i risultati osservati nei due RCT non sono concordanti fra loro. Nello studio INPULSIS 1 non è stata osservata una differenza statisticamente significativa fra nintedanib e placebo su questo esito [HR 1,15; IC95% 0,54-2,42] e la % di pazienti con almeno una riacutizzazione era simile nei due gruppi di trattamento. Nello studio INPULSIS 2 si è osservato un aumento statisticamente significativo di tale esito a favore del gruppo trattato con nintedanib [HR 0,38 IC95% 1,19-0,77] e la % di pazienti con almeno una riacutizzazione era inferiore nel gruppo di trattamento attivo (3,6 vs 9,6, rispettivamente con nintedanib e placebo). Quando questo esito è stato valutato nella pooled analisi predefinita dei due RCT il dato non ha raggiunto la significatività statistica. Solo in un'analisi post-hoc che raggruppa i risultati di uno studio di fase 2 (TOMORROW, di cui non vengono presentati i dati) e dei due studi di fase 3 registrativi (studi INPULSIS) nintedanib ha dimostrato una riduzione significativa del tempo alla prima riacutizzazione.

## Dati complessivi di sicurezza

Negli studi registrativi circa un quinto dei pazienti ha interrotto prematuramente il trattamento (18,9% e 24,5% dei pazienti trattati rispettivamente con placebo e nintedanib). La causa principale era la comparsa di eventi avversi che è stata più frequente nel gruppo nintedanib (19,3% dei pazienti) rispetto al gruppo placebo (13% dei pazienti).
Nell'analisi combinata degli studi gli eventi avversi (EA) descritti con frequenza >5% nel gruppo nintedanib sono stati: disturbi GI (76,5%) di cui diarrea (62,4%), nausea (24,5%).

Sono inoltre state descritte alterazioni dei parametri di funzionalità epatica con valori di ALT e/o AST ≥3 volte i livelli di normalità associate a valori di bilirubina ≥2 volte i livelli di normalità [EPAR nintedanib Ofev®].

## Decisioni degli organismi regolatori internazionali

In Giappone pirfenidone è in commercio dal 2008. I risultati dello studio registrativo giapponese non sono stati riportati in questo documento.
Negli USA la FDA ha valutato pirfenidone una prima volta nel 2009 ma solo nel 2014, dopo la pubblicazione dei risultati dello studio ASCEND, ne ha approvato l'uso.
In Europa, l'ente regolatorio francese HAS ha ammesso alla rimborsabilità sia pirfenidone che nintedanib alle stesse condizioni (quota rimborsabile pari al 30%) nei pazienti con FPI con una FVC ≥50% e una DLco ≥30%.

## Linee Guida e Technology Assessment

L'aggiornamento della Linea Guida congiunta della American Thoracic Society (ATS), della European Respiratory Society (ERS), della Japanese Respiratory Society (JRS) e della Latin American Thoracic Association (ALAT), pubblicata nel 2015, riporta una raccomandazione positiva debole sia per nintedanib che per pirfenidone. In particolare per quest'ultimo la modifica della raccomandazione a favore del trattamento è stata motivata dalla disponibilità di nuove evidenze. [LG ATS 2015].

Il NICE raccomanda sia pirfenidone che nintedanib come possibili opzioni per il trattamento della FPI solo alle seguenti condizioni:

- in pazienti con una FVC tra il 50% e l'80% dell'atteso e
- se la ditta produttrice fornisce il farmaco alle condizioni economiche definite nel "patient access scheme".

Il trattamento iniziato sulla base dei criteri sopra riportati deve essere interrotto in caso di progressione della malattia (declino della FVC ≥ 10% nell'arco di 12 mesi) [TA 282 NICE 2013] [TA 379 NICE 2016].

## Costo della terapia *(elaborato con riferimento al prezzo ex Factory, IVA inclusa, sconto obbligatorio alle Aziende sanitarie).*

**Pirfenidone**
Il costo annuale del trattamento, tenendo conto degli sconti obbligatori che devono per legge essere praticati alle strutture SSN, è di 23.080 € circa.

**Nintedanib**
Il costo annuale del trattamento, tenendo conto degli sconti obbligatori che devono per legge essere praticati alle strutture SSN, è di 22.676 € circa.

## Sintesi delle prove di efficacia

**Pirfenidone**

L'efficacia di pirfenidone rispetto al placebo sono state valutate nell'ambito di 2 RCT registrativi (studi PIPF-004 e PIPF-006) dopo 72 settimane di trattamento, ma i risultati degli studi non hanno mostrato una coerenza rispetto all'esito primario (Δ % rispetto al basale della FVC) e rispetto alla percentuale di pazienti che presentano un declino di FVC ≥10% (esito secondario). In un terzo studio (ASCEND) pirfenidone ha confermato di ridurre in modo statisticamente significativo il declino di FVC dal basale (-3% vs placebo) e la % di pazienti con un declino di FVC >10% (-15% vs placebo) quando somministrato per 52 settimane. Tali risultati sono in linea con gli esiti osservati negli studi PIPF-004 e nella Pooled analysis (PIPF-004 + PIPF-006). Infine, pirfenidone, in un'analisi prespecificata che ha accorpato la popolazione degli studi CAPACITY e ASCEND (n= 1.247 paz.), ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte per qualsiasi causa e associato alla FPI.

**Nintedanib**

L'efficacia di nintedanib rispetto al placebo sono state valutate nell'ambito di di 2 RCT registrativi (studi INPULSIS). Dopo 52 settimane di trattamento, nintedanib alla dose di 150 mg BID ha determinato una riduzione significativamente inferiore del tasso annuale di declino di FVC (ml/anno) rispetto al placebo (esito primario).

Rispetto agli esiti secondari valutati, in entrambi gli studi nintedanib ha ridotto in modo statisticamente significativo il declino di FVC (-3% dei pazienti e –109 ml) rispetto al baseline e la % di pazienti con un declino di FVC >10% (–13,7% e -5,7% rispettivamente negli studi INPULSIS 1 e INPULSIS 2) a favore di nintedanib, ma tale risultato ha raggiunto la significatività statistica solo nell'analisi combinata dei due studi. A 52 settimane di trattamento la percentuale di decessi per qualsiasi causa è stata del 5% nel gruppo con nintedanib rispetto al 7,8% del gruppo placebo, ma tale risultato non ha raggiunto la significatività statistica [HR 0,70, IC95% 0,43-1,12].

L'osservazione del tempo e della % di pazienti alla prima riacutizzazione ha dato risultati non concordanti fra i due studi. Quando questo esito è stato valutato nella pooled analisi predefinita dei due RCT il dato non ha raggiunto la significatività statistica.

Solo in un'analisi post-hoc che raggruppa i risultati di uno studio di fase 2 (TOMORROW) e dei due studi registrativi (INPULSIS) nintedanib ha dimostrato una riduzione significativa del tempo alla prima riacutizzazione.

## Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

Considerato che:

- la fibrosi polmonare idiopatica è una patologia "orfana" e che pirfenidone e nintedanib sono gli unici farmaci in commercio autorizzati per il trattamento di questa malattia,
- pirfenidone e nintedanib hanno dimostrato un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile sugli esiti funzionali valutati in particolare nel rallentare il declino di FVC (circa -3%/anno),
- per quanto riguarda i risultati su esiti clinici rilevanti:
  - solo pirfenidone ha dimostrato una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause e correlata alla malattia; tale risultato però è stato ottenuto accorpando i risultati dei tre studi attualmente disponibili (CAPACITY I e 2 e ASCEND) e potrebbe dipendere dalla numerosità del campione raggiunta oltre che dalla differente casistica arruolata . Negli studi CAPACITY e ASCEND infatti la casistica studiata ed in particolare il grado di fibrosi polmonare (espresso in percentuali di FVC e DLco al baseline) era più avanzato rispetto alla casistica degli studi INPULSIS.
  - solo nintedanib ha dimostrato (nella popolazione caucasica) una riduzione significativa del tempo alla prima riacutizzazione; tale risultato però deriva da un'analisi post-hoc che raggruppa i risultati di uno studio di fase 2 (TOMORROW) e dei due studi registrativi (INPULSIS) nintedanib.
- ad oggi non sono disponibili studi di confronto diretto fra i due farmaci
- i Responsabili dei Centri prescrittori regionali di pirfenidone, consultati rispetto al ruolo in terapia di pirfenidone e nintedanib, hanno evidenziato alcune criticità circa la sovrapponibilità dei due farmaci nell'uso clinico. In particolare la discussione è stata focalizzata sul significato del dato di mortalità per tutte le cause e correlata alla malattia in possesso del solo pirfenidone, e del dato sulla riduzione delle riacutizzazioni del solo nintedanib e si è conclusa concordando che:
  - dai dati disponibili sono possibili solo confronti indiretti su esiti non sovrapponibili e che ciò non permette di definire il posto in terapia di un farmaco rispetto all'altro.
  - non esistono prove a supporto dell'efficacia clinica dello switch da un farmaco all'altro nei pazienti non responder o in caso di un rapido declino dell'FVC.

<u>La CRF esprime parere favorevole all'inclusione di nintedanib in PTR formulando le seguenti raccomandazioni:</u>

- in assenza di studi di confronto diretto fra pirfenidone e nintedanib e di elementi clinici conclusivi per decidere se e quando iniziare il trattamento con l'uno o l'altro farmaco, non è attualmente possibile esprimersi circa la sovrapponibilità clinica fra i due farmaci: la scelta fra pirfenidone e nintedanib dovrà essere fatta caso per caso sulla base delle caratteristiche e della storia clinica e farmacologica del singolo paziente, nel rispetto delle sue preferenze.
- non esistono prove a supporto dell'efficacia clinica dello switch da un farmaco all'altro nei pazienti non responder o in caso di un rapido declino dell'FVC.
- come unico criterio di sospensione del trattamento o che può giustificare lo switch fra un farmaco e l'altro è stata individuata: la persistenza di effetti collaterali che impediscono la prosecuzione del trattamento nonostante un controllo ottimale delle modalità di assunzione.

La prescrizione di nintedanib dovrà essere riservata ai Centri di pneumologia già autorizzati alla prescrizione di pirfenidone e dovrà avvenire, per entrambi i farmaci attraverso la compilazione della scheda AIFA di raccolta dati e follow up nel rispetto dei criteri di arruolamento in essa definiti.

## Bibliografia di riferimento *(aggiornata a settembre 2016)*


- [EPAR pirfenidone Esbriet®]. Assessment report. Procedure No. EMEA /H/C/002154. 16/12/2010.
- [EPAR nintedanib Ofev®] Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003821. 20/11/2014.
- [Noble PW 2011] Noble PW et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fi brosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011; 377: 1760–69.
- [Ragu G 2011] Raghu G 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.
- [Ragu G 2015] 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–e19.
- [RCP Esbriet®] Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: EMA [accesso: giugno 2013].
- [RCP Ofev®] Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: EMA [accesso: giugno 2016].
- [King TE 2014] King TE et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014;370:2083 -92.
- [Richeldi L 2014] Richeldi L et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014;370:2071-82.
- [Richeldi L 2016] Richeldi L et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. Respiratory Medicine 2016;113:74-79.
- [TA 282 NICE 2013] Technology appraisal guidance 282. April 2013 Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis.
- [TA 379 NICE 2016] Technology appraisal guidance 379. January 2016 Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis.

# Allegato

## PIRFENIDONE

***Tabella 1**. Tabella PICOT degli RCT PIPF-004 e PIPF-006 (CAPACITY 1 e CAPACITY 2)*

| | **PIPF-004**<br>**n= 435 pz** | **PIPF-006**<br>**n=344 pz** |
|---|---|---|
| | **RCT doppio cieco**<br>**110 centri in 13 paesi**: America (64 centri), Canada, Australia, Messico, Europa (33 centri di cui in **Italia 9 centri**) | |
| | **Criteri di inclusione:** Pazienti adulti con FPI diagnosticata nei 48 mesi precedenti lo studio e nessun miglioramento evidente della gravità di malattia nell'ultimo anno, di età compresa tra 40-80 aa, FVC ≥50% del calcolato, DLco ≥35%; FVC e Dlco ≤ 90% del calcolato, almeno 150 metri al test del cammino di 6 minuti (6MWT)<br>**Criteri di esclusione**: pazienti in lista di attesa per trapianto di polmone, malattie del tessuto connettivo, malattie ostruttive delle vie respiratorie. | |
| **P** | Età (media): 66,6 aa.<br>M: 72%<br>Razza: 96% caucasici<br>**Diagnosi ≤ 1 aa: dal 47 al 53%**<br>**% media FVC calcolato: da 74,5 al 76,4%**<br>% media Dlco calcolato: da 46,1 al 47,2%<br>**Test del cammino: da 410 a 417,5 metri**<br>Uso di ossigeno: dal 14 al 17% | Età (media): 66,9 aa<br>M: 72%<br>Razza: 99% caucasici%<br>**Diagnosi ≤ 1 aa: dal 58 al 62%**<br>**% media FVC predetto: da 73,1 al 74,9%**<br>% media Dlco calcolato: da 47,4 al 47,8%<br>**Test del cammino: da 378 a 399 metri**<br>Uso di ossigeno: 28% |
| **I** | **n= 174** pirfenidone 2.403 mg/die x os<br>**n= 87** pirfenidone 1.197 mg/die x os<br>Rapporto di randondomizzazione (2:1:2) | **n= 174** pirfenidone 2.403 mg/die x os<br>Rapporto di randondomizzazione (1:1) |
| **C** | **n= 174** placebo | **n= 173** placebo |
| **O** | **1rio:** variazione % rispetto al basale della FVC rispetto a quella calcolata.<br>**2rio**: % di pazienti con declino ≥10% di FVC (grave o moderato); variazione media (in metri) della distanza percorsa al test del cammino (6MWT), progression free survival (PFS) (definita come tempo che precede la comparsa di un declino della FVC ≥10%, del declino della DLco≥15% o del decesso). | |
| **T** | **Trattamento:** 72 settimane | |

***Tabella 2**. Tabella PICOT dello studio ASCEND*

| | **King ET et al. NEJM 2014;370:2083-92**<br>**n= 555 pz** |
|---|---|
| | **RCT doppio cieco, 127 centri in 9 paesi**:<br>Stati Uniti (87 centri), Australia (11 centri), Messico, Brasile, Perù, Croazia, Israele, Nuova Zelanda,<br>Singapore |
| | Pazienti adulti con FPI diagnosticata alla TAC, di età compresa tra 40-80 aa, **FVC nel range fra 50% e 90%** del calcolato, **DLco nel range fra 30% e 90%** del calcolato, un rapporto FEV1/FVC di almeno 0,80, almeno 150 metri al test del cammino di 6 minuti (6MWT)<br>**Criteri di esclusione**: pazienti in lista di attesa per trapianto di polmone, malattie del tessuto connettivo, malattie ostruttive delle vie respiratorie. |
| **P** | Età (media): 68 aa.<br>M (media): 78%<br>**Ex fumatori (media): 64%; Diagnosi da 1, 7 aa; % media FVC calcolato: 68%;** FEV1/FVC: 0,84<br>% media Dlco calcolato: 44%; **Test del cammino: da 415 a 421 metri**<br>Uso di ossigeno (media): 28%<br>Diagnosi di FPI alla TAC (pattern definito per polmonite interstiziale): 95% |
| **I** | n= 278 pirfenidone 2.403 mg/die x os (in 3 somministrazioni giornaliere) |
| **C** | n= 277 placebo |
| **O** | **1rio:** variazione % rispetto al basale della FVC con cut-off di declino assoluto > 10% oppure decesso, oppure nessun declino dell'FVC<br>**2rio**: variazione media (in metri) della distanza percorsa al test del cammino (6MWT), progression free survival (PFS) (definita come tempo che precede la comparsa di un declino della FVC ≥10%, una diminuzione confermata di almeno 50 mt nel test 6MWT o del decesso).<br>**Analisi prespecificate:**<br>% di decesso per tutte le cause e da FPI nella:<br>- popolazione dello studio ASCEND e<br>- popolazione combinata degli RCT ASCEND e CAPACITY |
| **T** | Trattamento: 52 sett. |

***Tabella 3.*** *Principali risultati degli RCT CAPACITY e dello studio ASCEND*

| | **PIPF-004 (n= 435paz)** | | **PIPF-006 (n= 344 paz)** | | **Pooled analysis (n=779)** | | **ASCEND (n=555 paz)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pirfenidone 2.403mg/ die | Place-bo | Pirfenido-ne 2.403mg/ die | Place-bo | Pirfenidone 2.403mg/ die | Place-bo | Pirfenidone 2.403mg/ die | Placebo |
| **Δ % rispetto al basale della FVC *** | **-8,0** | **-12,0** | **-9,0** | **-9,6** | **-8,5** | **-11,0** | **-3,7** | **-6,6** |
| | **-4,4 [0,7 – 9,1]** | | -0,6% [-3,5 a + 4,7] | | **-2,5 (IC non disponi-bile p=0.005)** | | **-2,9 (IC non disponibile p=0.01)** | |

*esito primario per gli studi CAPACITY; **valori non disponibili nello studio ASCEND ma disponibili sul report FDA e considerati dall'Agenzia coerenti con il risultato dello studio PIPF-004**
i risultati sono espressi come ΔRA [IC 95%]; RA = rischio assoluto

| | **PIPF-004 (n= 435paz)** | | **PIPF-006 (n= 344 paz)** | | **Pooled analysis (n=779)** | | **Studio ASCEND (n=555 paz)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pirfenidone 2.403 mg/die | Placebo | Pirfenidone 2.403 mg/die | Placebo | Pirfenidone 2.403 mg/die | Placebo | Pirfenidone 2.403 mg/die | Placebo |
| | **Esiti 2°a 72 settimane** | | | | | | **Esito 1° a 52 sett.** | |
| **% di pazienti con declino ≥10% di FVC o decesso§ Δ Pirf vs P** | 20 | 35 | 23 | 27 | 21 | 31 | 16,5 | 31,8 |
| | **14,4 [7,4 – 21,3]** | | 3,8 [-2,7 a +10,2] | | **9,1 [4,3-13,9]** | | **15,3* (IC non disponibile p<0.01)** | |
| | **Esiti 2°a 72 settimane** | | | | | | **Esito 2° a 52 sett.** | |
| **D media (m) della distanza percorsa al test del cammi-no (6MWT)** | -60,4 | -76,8 | -45,1 | -76,9 | -52,8 | -76,8 | -33,6 | -60,2 |
| | -16,4 [-10,9 a +43,7] | | **-31,8 [3,2-60,4]** | | **-24,0 [4,3-43,7]** | | **-26,7 (p=0,036)$** | |
| **PFS ** (% pz con declino della FVC ≥10%, della DLco≥15%, con diminuzione di almeno 50 mt al 6MWT§ o deceduti)** | 45 (26.2) | 62 (35.8) | 54 (31.8) | 60 (34.9) | … | … | 74(26,6) | 117 (42,2) |
| | **HR: 0,64* [0,44-0,95]** | | HR: 0,84* [0,58-1,22] | | **HR: 0,74* [0,57-0,96]** | | **HR: 0,57* [0,43-0,77]** | |

i risultati sono espressi come Δ RA [IC 95%]; RA = rischio assoluto
**esito surrogato non commentato dal CHMP di EMA nel dossier registrativo (EPAR);
* valori assoluti disponibili dal Report FDA e dal Report HAS;
§ Studio ASCEND

In **neretto** i risultati statisticamente significativi

***Tabella 4.*** *Sicurezza* [EPAR pirfenidone Esbriet®].

| Eventi avversi | Pirfenidone 2.403mg/die (n=345) | Placebo (n=347) |
|---|---|---|
| Nausea | 125 (36%) | 60 (17%) |
| Dispepsia | 66 (19%) | 26 (7%) |
| Vomito | 47 (14%) | 15 (4%) |
| Anoressia | 37 (11%) | 13 (4%) |
| Astenia | 24 (7%) | 13 (4%) |
| Rash cutanei | 111 (32%) | 40 (12%) |
| Vertigini | 63 (18%) | 35 (10%) |

**La significatività statistica non è stata calcolata**

## NINTEDANIB

***Tabella 5**. Tabella PICOT degli RCT INPULSIS*

| | **INPULSIS 1**<br>**n= 513 pz** | **INPULSIS 2**<br>**n= 548 pz** |
|---|---|---|
| | **RCT doppio cieco, 205 centri in 24 paesi**:<br>Americhe, Australia, Asia, Europa (**Italia 11 centri**) | |
| | **Pazienti di età ≥ 40 anni con FPI diagnosticata nei 5 anni precedenti, FVC ≥50% e DLco compreso tra 30 e 79% dei valori calcolati**, tomografia computerizzata ad alta risoluzione negli ultimi 12 mesi.<br>**Criteri di esclusione**: uso di altre terapie per FPI; dopo 6 mesi di terapia pz con deterioramento clinico potevano ricevere azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, N-acetil cisteina o > 15 mg/die prednisone. In caso di riacutizzazione, altri trattamenti potevano essere iniziati a discrezione del clinico | |
| **P** | Età media: 67 aa.<br>Maschi: 81%<br>Tempo dalla diagnosi: 1,6 anni<br>**% FVC calcolato: 80%**<br>% Dlco calcolato: 48%<br>Score SGRQ: 39,7<br>Uso di steroidi: 22% | Età media: 67 aa<br>Maschi: 78%<br>Tempo dalla diagnosi: 1,6 anni<br>**% FVC calcolato: 79%**<br>% Dlco calcolato: 47%<br>Score SGRQ: 39,5<br>Uso di steroidi: 21% |
| **I** | n= 309 nintedanib 150 mgx2/die | n= 329 nintedanib 150 mgx2/die |
| **C** | n= 204 placebo | n= 219 placebo |
| **O** | **1rio: tasso annuale di declino della FVC (in ml/anno).**<br>**2ri**: tempo alla prima riacutizzazione, variazione SGRQ, variazione FVC vs baseline (come % del valore calcolato e come ml), % pz con declino FVC ≤5% o ≤10%, mortalità per cause respiratorie, mortalità totale | |
| **T** | **52 settimane** | |

***Tabella 6.*** *Principali risultati degli studi INPULSIS*

| **Esito 1°** | **INPULSIS 1** | | **INPULSIS 2** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Nintedanib** 150 mg BID | Placebo | **Nintedanib** 150 mg BID | Placebo |
| **FVC tasso annuale di declino (ml/anno) Δ nintedanib vs P** | **-114,7** | **-239,9** | **-113,6** | **-207,3** |
| | **-125,3 [77,7 – 172,8]** | | **-93,7 [44,8 – 142,7]** | |

| | **INPULSIS 1** | | **INPULSIS 2** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Nintedanib** 150 mg BID | Placebo | **Nintedanib** 150 mg BID | Placebo |
| **Δ % rispetto al basale della FVC** | **-2,8** | **-6,0** | **-3,1** | **-6,2** |
| | **-3,2 [2,1 - 4,3]** | | **-3,1 [1,9 – 4,3]** | |

i risultati sono espressi come Δ RA [IC 95%]; RA = rischio assoluto

In **neretto** i risultati statisticamente significativi

***Tabella 7.*** *Sicurezza* [EPAR nintedanib Ofev®]

| Eventi avversi | Nintedanib 150 mg BID (n= 638) N( %) | Placebo (n=423) N (%) |
|---|---|---|
| **Gastrointestinali**<br>Diarrea<br>Nausea<br>Vomito<br>Dolori addominali<br>Costipazione | 488 (76,5)<br>398 (62,4)<br>156 (24,5)<br>74 (11,6)<br>56 (8,8)<br>38 (6,0) | 168 (39,7)<br>78 (18,4)<br>28 (6,6)<br>11(2,6)<br>10 (2,4)<br>17 (4,0) |
| **Infezioni e infestazioni**<br>Nasofaringiti<br>Bronchiti<br>Infezioni delle alte vie respi-ratorie<br>Polmonite | 359 (56,3)<br>87 (13,6)<br>67 (10,5)<br>58 (9,1)<br>29 (4,5) | 228 (53,9)<br>68 (16,1)<br>45 (10,6)<br>42 (9,9)<br>24 (5,7) |
| **Tosse** | 85 (13,3) | 57 (13,5) |
| **Fibrosi polmonare idiopatica** | 64 (10,0) | 61 (14,4) |
| **Dispnea** | 49 (7,7) | 48 (11,3) |
| **Riduzione del peso** | 62 (9,7) | 15 (3,5) |
| **Riduzione dell'appetito** | 68 (10,7) | 24 (5,7) |
| **Dolore lombare** | 37 (5,8) | 29 (6,9) |
| **Artralgia** | 14 (2,2) | 21 (5,0) |
| **Mal di testa** | 43 (6,7) | 19 (4,5) |

**La significatività statistica non è stata calcolata**

***Tabella 8.*** *Principali risultati degli studi CAPACITY, ASCEND e INPULSIS a confronto*

| | **ASCEND** | | **INPULSIS 1** | | **INPULSIS 2** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pirfenidone** 2.403mg/die | Placebo | **Nintedanib** 150 mg BID | Placebo | **Nintedanib** 150 mg BID | Placebo |
| **Δ % rispetto al basale della FVC** | **-3,7** | **-6,6** | **-2,8** | **-6,0** | **-3,1** | **-6,2** |
| | **-2,9 (IC non disp. p=0.01)** | | **-3,2 [2,1 - 4,3]** | | **-3,1 [1,9 – 4,3]** | |

**valori non disponibili nello studio ASCEND ma disponibili sul report FDA e considerati dall'Agenzia coerenti con il risultato dello studio PIPF-004**

i risultati sono espressi come ΔRA [IC 95%]; RA = rischio assoluto


| | **ASCEND** | | **INPULSIS 1** | | **INPULSIS 2** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pirfenidone** 2.403mg/die | Placebo | **Nintedanib** 150 mg BID | Placebo | **Nintedanib** 150 mg BID | Placebo |
| **Δ % rispetto al basale della FVC** | **-3,7** | **-6,6** | **-2,8** | **-6,0** | **-3,1** | **-6,2** |
| | **-2,9 (IC non disp. p=0.01)** | | **-3,2 [2,1 - 4,3]** | | **-3,1 [1,9 – 4,3]** | |

**valori non disponibili nello studio ASCEND ma disponibili sul report FDA e considerati dall'Agenzia coerenti con il risultato dello studio PIPF-004**

i risultati sono espressi come Δ RA [IC 95%]; RA = rischio assoluto


| | **Pooled studi CAPACITY (n=779)** | | **Studio ASCEND (n=555 paz)** | | **INPULSIS 1 (n=513)** | | **INPULSIS 2 (n=548)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pirfenidone** 2.403mg/die | Placebo | **Pirfenidone** 2.403mg/die | Placebo | **Nintedanib** 150 mg BID | Placebo | **Nintedanib** 150 mg BID | Placebo |
| | Esiti 2°a 72 sett. | | Esito 1° a 52 sett. | | Esito 2° a 52 sett. | | | |
| **% di pazienti con declino ≥10% di FVC o decesso§** Δ vs P | 21 | 31 | 16,5 | 31,8 | 70,6 | 56,9 | 69,6 | 63,9 |
| | **9,1 [4,3-13,9]** | | **15,3 (IC non disponibile p<0.01)** | | **13,7 OR 1,91 [1,32 - 2,79]** | | 5,7 OR 1,29 [0,89 -1,86] | |
| | Esiti 2°a 72 sett. | | Esito 2° a 52 sett. | | **Analisi prespecificata pooled** | | | |
| | | | | | **Nintedanib** (n=638) | | Placebo (n=423) | |
| **% mortalità per tutte le cause** | … | … | **Analisi pooled CAPACITY e** | | **5,5** | | **7,8** | |
| | | | 3,5 | 6,7 | | | | |
| | NS | | **HR: 0,52 [0,31-0,87]** | | HR: 0,70 [0,43 – 1,12] | | | |

Studi CAPACITY e ASCEND: i risultati sono espressi come Δ RA [IC 95%]; RA = rischio assoluto
Studi INPULSIS: i risultati sono espressi come odds ratio (OR) e come hazard ratio (HR)

In **neretto** i risultati statisticamente significativi