

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías
Sanitarias y Salud Basada en la Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Fibrosis Pulmonar Idiopática

Tecnología Sanitaria Evaluada: Nintedanib y Pirfenidona

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Fibrosis Pulmonar Idiopática. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADA	5
4. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico.....	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos	8
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	9
Trasplante de pulmón	9
Rehabilitación respiratoria.....	9
Oxigenoterapia.....	9
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	10
Nintedanib	10
Pirfenidona.....	10
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	12
Pertinencia de la indicación	12
Seguridad	12
Umbral	12
Disponibilidad del Fondo	13
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	14
Resultados de la búsqueda de evidencia	14
Resumen de resultados.....	16
Consideraciones adicionales	20
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	21
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	21
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	24
Acuerdos de riesgo compartido	24
Precio Máximo Industrial	25
Impacto Presupuestario	25
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	27
Conclusión.....	27
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	28

Repercusiones Éticas.....	28
Repercusiones Sociales	28
Repercusiones Jurídicas	28
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	29
14. CONCLUSIÓN	30
REFERENCIAS	31
ANEXO DE SEGURIDAD	35
Pirfenidona.....	35
Nintedanib	37



FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

1. SOLICITUD

Nintedanib y Pirfenidona para tratamiento de Fibrosis Pulmonar Idiopática.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Fibrosis Pulmonar Idiopática.

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADA

Nintedanib y Pirfenidona

4. RESUMEN EJECUTIVO

La Fibrosis Pulmonar Idiopática es una enfermedad pulmonar crónica de origen desconocido que afecta al intersticio pulmonar de manera progresiva. Es una enfermedad de difícil diagnóstico que requiere la consulta de neumología, histopatología, y un radiólogo para llegar a consenso en el diagnóstico. La mayoría de la gente con fibrosis pulmonar idiopática experimenta síntomas tales como disnea, y tos, con o sin esputo. Con el tiempo, estos síntomas se asocian con una declinación en la función pulmonar, reducción de la calidad de vida, y últimamente la muerte.

Este informe evalúa el uso de pirfenidona y nintedanib en pacientes adultos con fibrosis pulmonar idiopática.

Eficacia de los tratamientos

Se utilizaron 7 revisiones sistemáticas, que muestran el resultado de 7 Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs) para nintedanib, y 13 revisiones sistemáticas, que muestran el resultado de 7 ECAs para pirfenidona.

Nintedanib podría reducir la mortalidad en la fibrosis pulmonar idiopática, además de que probablemente disminuya el riesgo de exacerbaciones agudas, y probablemente no se asocia a eventos adversos serios.

La pirfenidona disminuye la mortalidad y la progresión de la enfermedad. Además podría reducir el riesgo de exacerbaciones agudas, mientras que tiene efectos adversos gastrointestinales frecuentes, aunque no severos. Por último, el tratamiento con pirfenidona conlleva efectos adversos cutáneos frecuentes, aunque no severos.

Análisis Económico

La evidencia encontrada tiende a señalar que ninguno de los dos tratamientos sería costo efectivo en comparación con mejor tratamiento disponible (BestSupportiveCare).

A pesar de esto, se observa que estos medicamentos han obtenido una recomendación favorable por parte de las agencias internacionales, bajo la condición de que se efectúe bajo un acuerdo de riesgo compartido en que se disminuya el precio del medicamento, o se acuerde un tope máximo de gasto total por parte del sistema público de salud que, si superara, el proveedor reembolsaría el costo. También se establecen ciertos criterios clínicos sobre la severidad y estabilidad de la enfermedad para ser elegible al tratamiento, y su posible continuación/discontinuación.

El impacto presupuestario estimado para el año 2018 fue de MM \$23.874 y de MM \$2.758 MM para nintedanib y pirfenidona, respectivamente, si se considera que el 100% de los pacientes se tratarán con Nintedanib o Pirfenidona.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

En general la expertiz de la atención está concentrada en algunos centros. Habría que conformar una red mixta con establecimientos más complejos de confirmación y seguimiento y otros centros para tratamiento con capacitación y habilitación requerida. Se especifica que para su implementación se requieren de broncopulmonares, cirujanos de tórax y anatomopatólogos, además de una gran variedad de exámenes asociados para el diagnóstico de esta condición de salud.

Cuadro resumen de la evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Fibrosis Pulmonar Idiopática	Nintedanib	Si	No Favorable	Impacto presupuestario	Supera el límite de \$9.869 MM establecido por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.
Fibrosis Pulmonar Idiopática	Pirfenidona	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar crónica de origen desconocido que afecta al intersticio pulmonar de manera progresiva. Es una enfermedad de difícil diagnóstico que requiere la consulta de neumología, histopatología, y un radiólogo para llegar a consenso en el diagnóstico. La mayoría de la gente con FPI experimenta síntomas tales como disnea. Otro síntoma común es la tos, con o sin esputo. Con el tiempo, estos síntomas se asocian a una declinación en la función pulmonar, reducción de la calidad de vida, y la muerte.

La mediana de supervivencia de pacientes con esta enfermedad en el Reino Unido es de aproximadamente 3 años desde el diagnóstico. Sin embargo, alrededor de un 20% de la gente diagnosticada sobrevive más de 5 años. La tasa de progresión de la enfermedad varía bastante. La prognosis de una persona es difícil de estimar al momento del diagnóstico y puede recién volverse aparente después de un período de seguimiento (1).

La FPI es una enfermedad que provoca engrosamiento, rigidez y cicatrización del tejido de sus pulmones a lo largo del tiempo. En consecuencia, la cicatrización reduce la capacidad para transferir oxígeno desde los pulmones al torrente sanguíneo, por lo que resulta difícil respirar profundamente.

Los pacientes en una etapa leve de la enfermedad suelen ser asintomáticos, o con suave tos no productiva y disnea en estados de esfuerzo excesivo. Los exámenes de Capacidad Vital Forzada (CVF) pueden dar resultados normales o con leves reducciones en la capacidad.

Los pacientes con una etapa moderada se caracterizan por tener disnea en estados de esfuerzo moderado, tos no productiva, y la funcionalidad pulmonar con anomalías leves a moderadas. En referencia a lo último, la CVF puede presentarse reducida.

La etapa avanzada está caracterizada clínicamente por disnea en estados de esfuerzo leve y requerimientos de oxígeno suplementario en estados de descanso y/o esfuerzo. Los exámenes de CVF generalmente muestran reducciones moderadas a severas en la función pulmonar (2).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

El diagnóstico incluye la historia clínica detallada del paciente para ayudar a excluir diagnósticos alternativos, incluyendo enfermedades pulmonares asociadas a exposición ambiental y ocupacional. Además se deben tomar exámenes relativos a la función pulmonar, como espirometría, gases en sangre, radiografía de tórax, tomografía axial computarizada de tórax, entre otros (1).

El subgrupo que se considera para los tratamientos evaluados son los pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática leve a moderada.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Trasplante de pulmón

No existe tratamiento curativo para esta patología. La única alternativa disponible sería el trasplante de pulmón. Sin embargo, esta opción es para un número limitado de pacientes, ya que no todos presentan las condiciones clínicas para esta intervención, por lo que es fundamental que el paciente sea tratado por un broncopulmonar, para el manejo de las exacerbaciones e indicación de kinesioterapia respiratoria y oxígeno en caso de ser necesario.

Rehabilitación respiratoria

Por otro lado, la rehabilitación respiratoria reduce la intensidad de la disnea, mejora la capacidad de actividad física y reduce la ansiedad. Además, ésta disminuye el número de hospitalizaciones.

Oxigenoterapia

La oxigenoterapia puede disminuir las complicaciones derivadas de niveles bajos de oxígeno en la sangre, facilita la respiración y la actividad física y mejora la sensación de bienestar.

7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Nintedanib ayuda a reducir la cicatrización y la rigidez de los pulmones, mientras que la Pirfenidona ayuda a reducir las cicatrices y la hinchazón de los pulmones, y le ayuda al paciente a respirar mejor (3).

Nintedanib

Registro e Indicación

El tratamiento cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Cápsulas blandas de 100 mg y 150 mg (F-22080/15, F-22079/15)

Laboratorio

Vargatef® de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Posología

La dosis recomendada es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. No debe administrarse una dosis adicional si el paciente omite una dosis. No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Pirfenidona

Registro e Indicación

El tratamiento cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Cápsulas 267 mg (F-22478/16, F-23474/17, F-22686/16).

Laboratorio

Esbriet® de Roche Pharma AG

Fiboran® de Laboratorios Recalcine S.A.

Esgrinil® de Tecnofarma S.A.



Posología

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de nueve cápsulas al día durante un período de 14 días de la forma siguiente:

- 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 diaria recomendada de Pirfenidona para los pacientes con FPI es de tres cápsulas de 267 mg tres veces al día con alimentos, o un total de 2.403 mg/día.

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

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

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

Los tratamientos cuentan con registro sanitario en el ISP y están indicados para adultos con diagnóstico de FPI.

De acuerdo a esto, nintedanib y pirfenidona cumplen con el criterio de pertinencia de la indicación.

Seguridad

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de las tecnologías en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro de los tratamientos del mercado.

Con esto, nintedanib y pirfenidona cumplen con el criterio de seguridad.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización de cada medicamento.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2.062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

Umbral

Para la estimación del umbral se consideraron las siguientes posologías y precios de acceso público:

Nintedanib

Posología: 150 mg dos veces al día.

Precio: \$4.784.945 caja de 60 cápsulas de 150mg. Este se obtuvo del promedio de precio de Kairos Perú y Argentina.

El costo anual por paciente promedio es de \$57.419.340, por lo que supera el umbral de alto costo.

Pirfenidona

Posología: tres cápsulas, tres veces al día (2.403 mg/día)

Precio: \$22.600 (30 cápsulas X 267mg)

El costo anual por paciente promedio es de \$2.440.852 por lo que supera el umbral de alto costo.

Con esto, nintedanib y pirfenidona cumplen el criterio de umbral.

Disponibilidad del Fondo

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatar un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

Los tratamientos cumplen con este criterio ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de Nintedanib y Pirfenidona en pacientes adultos con diagnóstico de fibrosis pulmonar. Esta sesión se extrae de dos estudios previamente publicados (4,5).

Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para cada una de las tecnologías evaluadas. La información presentada fue extraída de 21 revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2010 a 2016, que evaluaron el tratamiento de pirfenidona y nintedanib para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, en comparación a placebo o tratamiento estándar. A continuación, en la Tabla 1, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.



Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia (Véase matrices de evidencia en Epistemonikos en Figuras 1 y 2)</p>	<p>Se utilizaron 16 revisiones sistemáticas publicadas entre los años, que incluyen 14 estudios primarios publicados en 18 referencias.</p> <p>Estas fueron 7 revisiones sistemáticas reportadas en 8 referencias (6–13), que muestran el resultado de 7 ECAs publicados en 10 referencias (14–23), para nintedanib, y 13 revisiones sistemáticas publicadas en 14 referencias (6,9–13,24–31), que muestran el resultado de 7 estudios ECAs publicados en 8 referencias (32–39), para pirfenidona.</p>
<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>10 estudios especificaron que incluyeron pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática de acuerdo a las normas de la Sociedad Torácica Americana del año 2011 (20,22,23,32–39).</p> <p>La edad de los pacientes fluctuó entre 20 y 80 años, mientras que todos los estudios que evaluaron nintedanib eran mayores de 40 años. Un estudio incluyó pacientes con PaO₂ ≥ 55 mmHg en reposo y con FiO₂ ambiental (22), mientras que otro señaló la inclusión de pacientes con PaO₂ ≥ 70 mmHg en reposo y SpO₂ ≤ 90% en ejercicio (36).</p> <p>Dos estudios incluyeron pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar en el último año (35,36), otros tres los incluyeron si el diagnóstico había sido hecho en los últimos cuatro años (32–34,38), mientras que un estudio consideró el diagnóstico en los últimos 5 años (22).</p> <p>En cuanto a la capacidad vital funcional, 7 estudios incluyeron pacientes que tienen igual o más de un 50% (19–21,23,32–34,38). Además, 3 estudios incluyeron pacientes con una prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono mayor a un 30% (20,21,23,32–34,38), mientras que 2 estudios incluyeron pacientes con test de caminata en seis minutos mayor o igual a 150m (33,34,38), y un estudio incluyó pacientes con VEF1/CVF > 70% (32)</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Los estudios utilizaron nintedanib como monoterapia en dosis de 300 mg al día (14–23), pirfenidona en dosis de 2400 mg al día (32–34,38) y 1800 mg al día (35,36) comparando su eficacia contra placebo o tratamiento estándar. Tres estudios utilizaron una dosis creciente de nintedanib hasta alcanzar la dosis objetivo de 300 mg al día (14,19,22). Dos estudios administraron el tratamiento concomitante con prednisolona en dosis de menos de 10 mg al día (35,36).</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas identificadas agruparon los desenlaces de la siguiente forma: Mortalidad por cualquier causa y relacionada a fibrosis pulmonar idiopática, exacerbaciones agudas, eventos adversos no serios y severos (principalmente gastrointestinales), caída de capacidad vital funcional en > o = al 10%, cambio en capacidad vital funcional predicha, cambio en el test de caminata en 6 minutos, calidad de vida, progresión de la enfermedad a 52 semanas (caída en CVF > o = al 10%, caída en DLCO > o = 15%, muerte) y escala de disnea.</p>

Financiamiento de los estudios	Los estudios incluidos fueron financiados por Boehringer Ingelheim (14–23), InterMune(32,38), Shionogi& Co (36), financiamiento gubernamental (35,37,39), y en 2 estudios no se pudo obtener esta información(33,34).
--------------------------------	---

ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado

Resumen de resultados

La información de los estudios primarios reportados fue separada por el medicamento evaluado. A continuación, se presentan en las Tablas 2 y 3 el resumen de la evidencia sobre la efectividad de cada uno de los tratamientos sobre pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, evaluando la certeza en la evidencia de acuerdo con la metodología GRADE.



Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Nintedanib

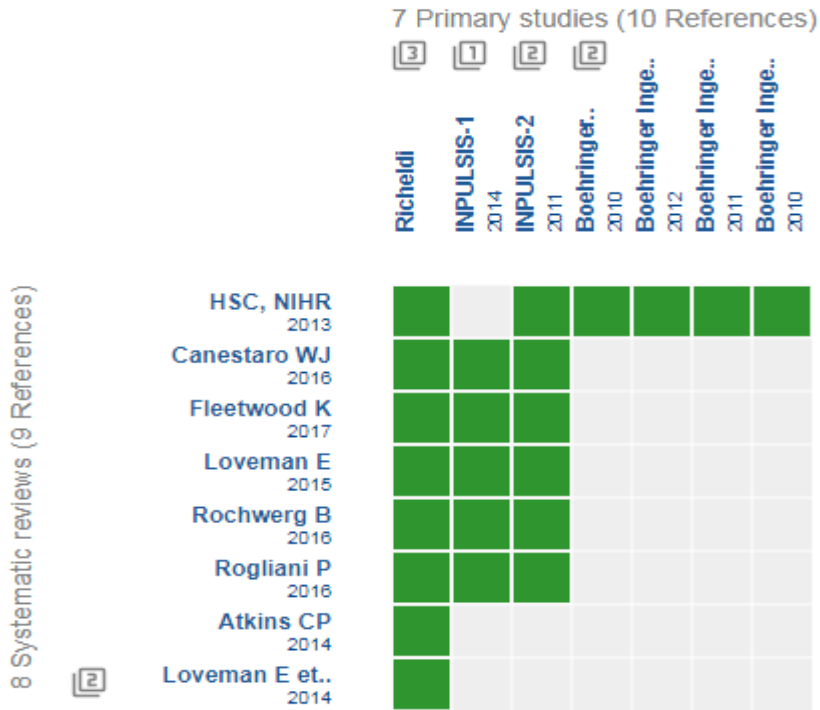
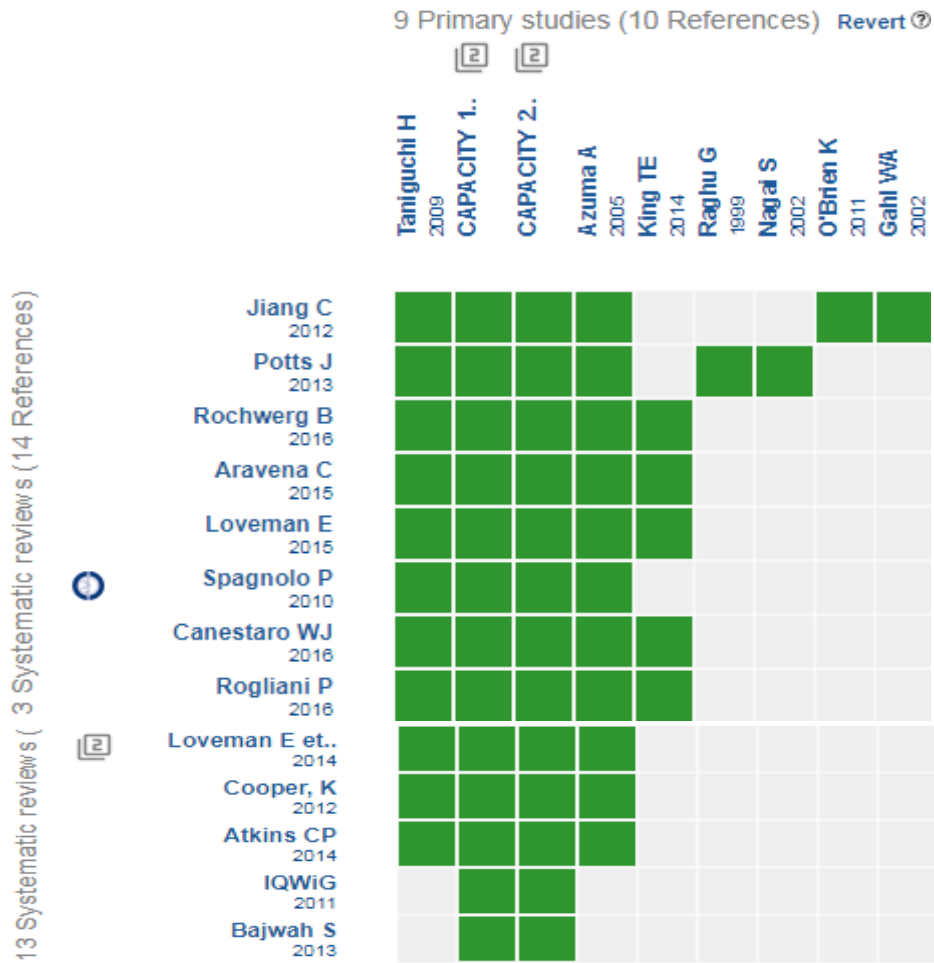


Figura 2. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Pirfenidona



Nintedanib

Tabla 2. Resumen de evidencia para Nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática(5)

Nintedanib en la fibrosis pulmonar idiopática				
Pacientes	Pacientes adultos con fibrosis pulmonar idiopática			
Intervención	Nintedanib			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN nintedanib	CON nintedanib		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad por cualquier causa	83 por 1000	60 por 1000	RR 0,72 (0,47 a 1,08)	⊕⊕○○ ¹ Baja
	Diferencia: 23 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 7 más a 44 menos)			
Exacerbaciones agudas	89 por 1000	46 por 1000	RR 0,52 (0,33 a 0,81)	⊕⊕⊕○ ² Moderada
	Diferencia: 43 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 17 a 59 menos)			
Eventos adversos serios	301 por 1000	295 por 1000	RR 0,98 (0,82 a 1,16)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	Diferencia: 6 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 48 más a 54 menos)			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante). *Los riesgos SIN nintedanib están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON nintedanib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza de evidencia en dos niveles por imprecisión para mortalidad, y en uno para eventos adversos serios. ² Se disminuyó la certeza de evidencia por inconsistencia (I ² =71%).				

Pirfenidona

Tabla 3. Resumen de evidencia para Nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (4)

Pirfenidona para la fibrosis pulmonar idiopática				
Pacientes	Adultos con fibrosis pulmonar idiopática			
Intervención	Pirfenidona			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN pirfenidona	CON pirfenidona		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	62 por 1000	33 por 1000	RR 0,53 (0,33 a 0,84)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 29 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 10 a 41 menos)			
Progresión de la enfermedad A 52 semanas	384 por 1000	323 por 1000	RR 0,84 (0,75 a 0,94)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 61 pacientes menos por 1000 (Margen de error: de 23 a 96 menos)			
Exacerbaciones agudas	65 por 1000	35 por 1000	RR 0,54 (0,22 a 1,33)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 30 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 51 menos a 21 más)			
Eventos adversos gastrointestinales	30 por 1000	70 por 1000	RR 2,33 (1,54 a 3,52)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 40 pacientes más por 1000 (Margen de error: 16 a 76 más)			
Eventos adversos no serios piel	41 por 1000	148 por 1000	RR 3,65 (2,58 a 5,15)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 107 pacientes más por 1000 (Margen de error: 64 a 168 más)			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante). *Los riesgos SIN pirfenidona están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON pirfenidona (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por inconsistencia (I ² = 81%). ² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye no efecto. Considerando el efecto sobre los otros desenlaces, la hipótesis más probable es que sí exista un efecto sobre este desenlace, pero los estudios no son capaces de demostrarlo estadísticamente por tener bajo número de eventos.				

Consideraciones adicionales

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de este artículo. No se incluyeron resultados sobre las pruebas de función pulmonar, ya que se trata de desenlaces sustitutos. Sin embargo, su inclusión no hubiese cambiado las conclusiones.

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizaron económicamente los tratamientos Nintedanib y Pirfenidona para pacientes con FPI.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se encontraron 3 evaluaciones económicas que compararon nintedanib y pirfenidona contra el mejor tratamiento estándar (BestSupportiveCare) en Francia e Inglaterra. La evidencia encontrada tiende a señalar que ninguno de los dos tratamientos sería costo efectivo en comparación con el mejor tratamiento estándar (BestSupportiveCare). A pesar de esto, se observa que estos medicamentos han obtenido una recomendación favorable por parte de las agencias internacionales. Esto, bajo la condición de que se efectúe bajo un acuerdo de riesgo compartido en que se disminuya el precio del medicamento o se acuerde un tope máximo de gasto total por parte del sistema público de salud que, si superara, el proveedor reembolsaría el costo. También se establecen ciertos criterios clínicos sobre la severidad y estabilidad de la enfermedad para ser elegible al tratamiento y su posible continuación/discontinuación.

Tabla 4. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

Estudio, año	País, moneda, año.	Comparadores	Tipo de modelo	Horizonte de tiempo	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	RCEI	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones del estudio
Bénard et al (publicado en ValueinHealth en 2016) (40)	Francia, euros, 2015	Nintedanib, Pirfenidona, N-acetylcysteine, Best Supportive Care	Modelo de Markov	Tiempo de vida	sistema de salud francés	Boehringer Ingelheim France	Costo medicamento: Nintedanib= €60.022; Pirfenidona= €62.725 // Costo Total tratamiento: Nintedanib= €76.668 ; Pirfenidona= €82.667	Nintedanib tiene una probabilidad más alta de proveer más QALYs y de ser más barato que la Pirfenidona.	Nintedanib domina a Pirfenidona.		El estudio concluye que Nintedanib sería costo efectivo en el contexto francés.
Loveman. 2015 (10)	Reino Unido, años base 2012, libras	BestSupportiveCare (BSC) contra: azatioprina y prednisolona, Nintedanib, NAC terapia triple, NAC inhalado, pirfenidona, ysildenafilila.	Modelo de Markov	tiempo de vida	pagador del sistema de salud	National Institute for Health Research	Costo de la droga por mes: nintedanib= £3273,71 (es un costo asumido, no estaba registrado al momento del estudio); Pirfenidona Mes 1 = £1680,55 Mes 2 y siguientes= £2182,47 /// Costo total por todo el horizonte temporal (incluyendo otros costos directos, además del de la droga): Nintedanib= £ 139.613; Pirfenidona= £ 70.118	Promedio de Análisis de Sensibilidad Probabilístico: Pirfenidona £ 184.099 por QALY ganada en comparación con BSC. Nintedanib £ 129.878 por QALY ganada en comparación con BSC.	Pirfenidona £ 190.146 por QALY ganada en comparación con BSC. Nintedanib £ 132.658 por QALY ganada en comparación con BSC	£ 20000-£ 30000	Pirfenidona y Nintedanib tendrían un efecto clínico significativo, pero en términos de costo efectividad es dominada por una mezcla de BSC y Nintedanib. El costo mensual que se asumió de Nintedanib fue de £3274. Los análisis de sensibilidad arrojan que debería costar £736 por mes para ser considerado costo-efectivo en comparación con BSC.

Rinciog et al. 2016 (41)	Reino Unido, libras	Pirfenidona, Nintedanib, Acetylcysteina, Best Supportive Care	Modelo de Markov	tiempo de vida	pagador del sistema de salud	Boehringer Ingelheim.	Costos totales por la adquisición de la droga: Nintedanib=57.583; Pirfenidona=59.121 (el estudio incluye otros costos)	Análisis de Sensibilidad Probabilístico: Nintedanib domina a la Pirfenidona.	Nintedanib tiene un costo de £145.310 por QALY ganada en comparación con BestSupportiveCare. Además, Nintedanib domina a la Pirfenidona (£172.198 por QALY ganada vs BSC).	£ 20000-£ 30000	La costo efectividad de los dos tratamientos supera ampliamente el umbral de aceptabilidad en comparación con BSC. Sin embargo, en la comparación entre los dos, son similares en costo y desenlaces.
--------------------------	---------------------	---	------------------	----------------	------------------------------	-----------------------	--	--	--	-----------------	---

BSC: BestSupportiveCare; RCEI: Razón de Costo Efectividad Incremental.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Canadá, CADTH: Recomienda Pirfenidona y Nintedanib si se cumple: una FVC mayor a 50%, mientras la enfermedad esté estable (FVC no haya disminuido en $\geq 10\%$ en los 12 meses previos). El tratamiento se interrumpe si hay una progresión de la enfermedad definida como un declive en la FVC de 10% (42,43).

Australia, PBAC: Se recomienda el financiamiento tanto de Pirfenidona como de Nintedanib pero no a la misma vez para cada paciente. Solo en caso de que el paciente cambie de tratamiento, de uno al otro. Se recomienda para pacientes con una FVC mayor a 50%; un ratio de volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1)/FVC mayor a 0.7, capacidad de difusión de monóxido de carbono con corrección por hemoglobina igual o mayor a 30%. El tratamiento se interrumpe si hay una progresión de la enfermedad definida como un declive en la FVC de 10% (44,45).

Inglaterra, NICE: Se considera que Pirfenidona es costo efectivo en comparación con BestSupportiveCare y lo recomienda para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. Lo anterior para: pacientes con una FVC entre 50% y 80%, si el tratamiento se interrumpe si hay una progresión de la enfermedad definida como un declive en la FVC de 10% o más en un período de 12 meses(46). Por otro lado, NICE considera que Nintedanib es costo efectivo en comparación con Pirfenidona (pero que no es costo eficiente en comparación con BSC, dado una Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI) mayor a £30000) y lo recomienda para el tratamiento de la FPI. Lo anterior para: pacientes con una FVC entre 50% y 80%, el tratamiento se interrumpe si hay una progresión de la enfermedad definida como un declive en la FVC de 10% o más en un período de 12 meses (47).

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en las siguientes agencias:

Canadá, CADTH: Pirfenidona se recomienda bajo la condición de un descuento de precio. Nintedanib se aprobó bajo la condición de que el costo anual del tratamiento no exceda al de Pirfenidona.

Australia, PBAC: Tanto Pirfenidona como Nintedanib se recomendaron condicionales a un acuerdo de riesgo compartido en el que se determinó un tope al costo global que el gobierno pagará por cada uno de esos medicamentos. Si se excediera este, el proveedor tendría que hacer una devolución de un porcentaje de los fondos.

En la cotización entregada al Ministerio de Salud, el proveedor de nintedanib refiere estar dispuesto a considerar modelos de costo compartido o riesgo compartido. Además, en una cotización anterior señala que por cada 2 unidades de compra, el laboratorio entregará la tercera sin costo.

Considerando que Australia obtiene un acuerdo de riesgo compartido, se recomienda considerar la posibilidad de realizar un acuerdo de este tipo con los proveedores de nintedanib y pirfenidona.

Precio Máximo Industrial

El precio de referencia internacional considerados para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática con Nintedanib es de \$ 39.490 (150 mg) y el de Pirfenidona corresponde a \$5.528 (267 mg), los que se obtienen del promedio de precios encontrados en Brasil y Colombia.

El precio mínimo de Mercado Público que se encontró en los últimos tres años para pirfenidona por cápsula (267 mg) fue de \$577,4, el cual Recalcine (Fiboran®) vendió a la Farmacia Comunal de la Municipalidad de San Carlos el año 2017 (ID orden de compra 2727-1090-SE17). No se encontraron ofertas en mercado público de otros proveedores de pirfenidona. De igual forma, no se encontraron ventas de nintedanib en el mercado público de Chile.

Considerando la oferta de nintedanib entregada por el proveedor (\$25.000 por cápsula de 150 mg), y el precio de lista de Recalcine para su producto Fiboran® 267 mg (\$633 por cápsula), el Precio Máximo Industrial se calcula como el mínimo entre el precio de referencia internacional, el precio de compras públicas y las ofertas de los proveedores. De esta forma, el Precio Máximo Industrial por cada cápsula de Nintedanib de 150 mg es de \$25.000 y por cada cápsula de Pirfenidona de 267 mg de \$577,40.

Impacto Presupuestario

Para la estimación del impacto presupuestario de nintedanib se utilizó el precio ofertado por el proveedor, \$1.500.000 neto (envase de 60 cápsulas de 150mg) y para pirfenidona se utilizó el precio de lista proporcionado por Recalcine \$18.992 (Precio neto de 30 comprimidos de Fiboran® 267 mg, sin IVA).

Para estimar la cantidad de pacientes que se tratará cada año a causa de la FPI se utilizó una tasa de prevalencia de 16,5 cada 100.000 personas. Sobre la base de Navaratnam 2010 (48), se consideró pertinente no hacer variar la tasa de prevalencia en la proyección a 5 años ya que se considera que tanto la incidencia como la mortalidad asociadas a la enfermedad serían similares, y crecen en igual forma. De esta población, se estima que el 50% es elegible para ser tratado con las drogas en cuestión, dada la severidad de la enfermedad presente. Esto se considera cuando el paciente tiene una Capacidad Vital Forzada predicha de entre 50% y 80%. Por último, se considera que de estas solo el 70% continuará con el tratamiento, debido a la progresión de la enfermedad. El resultado de la estimación arroja que la prevalencia de Fibrosis Pulmonar Idiopática se encuentra en 1.071 pacientes.

Debido a la incertidumbre sobre el camino de tratamiento que se pronosticaría seguirán los pacientes, se consideraron tres escenarios. En el escenario base (E1) se consideró que el 100% de los pacientes se atenderán con Pirfenidona o Nintedanib alternativamente. Para los escenarios 2 y 3 (E2 y E3) se tomaron en cuenta los porcentajes usados por NICE, tanto en la estimación de la

práctica clínica actual (E2) como la que se espera que sea en el futuro (E3). Se reconoce que actualmente hay un mayor porcentaje de pacientes que se atiende con pirfenidona, pero que con el paso de unos años esto se revertirá, siendo nintedanib el tratamiento más utilizado.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

La estimación para el impacto presupuestario arrojó los siguientes resultados:

Tabla 5. Impacto presupuestario para cada tratamiento

Escenarios	Participación de tratamientos	2018	2019	2020	2021	2022
Escenario 1	Nintedanib 100%	23.874.038.640	24.590.259.799	25.327.967.593	26.087.806.621	26.870.440.820
	Pirfenidona 100%	2.758.279.096	2.841.027.469	2.926.258.293	3.014.046.042	3.104.467.423
Escenario 2	Nintedanib 25%	5.968.509.660	6.147.564.950	6.331.991.898	6.521.951.655	6.717.610.205
	Pirfenidona 63%	1.737.715.831	1.789.847.306	1.843.542.725	1.898.849.006	1.955.814.477
Escenario 3	Nintedanib 51%	12.175.759.706	12.541.032.498	12.917.263.473	13.304.781.377	13.703.924.818
	Pirfenidona 36%	992.980.475	1.022.769.889	1.053.452.986	1.085.056.575	1.117.608.272

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Especialidades requeridas: Broncopulmonar adultos, Cirujano de Tórax, Anatomopatólogo.

Equipo Profesional de Apoyo: Kinesiólogo o Tecnólogo Médico respiratorio.

Exámenes Asociados: Tac de Tórax, Biopsia Pulmonar por Videolaparoscopia, Estudio de Función pulmonar, Estudio Histológico, Estudio de Función Respiratoria, gases Arteriales. Equipo de Función respiratoria que haga examen de difusión.

Red de atención Potencial: Red pública y Privada La Expertiz está concentrada en el hospital del tórax en la región Metropolitana. En Regiones desarrollo en Temuco, Valdivia y Concepción. No habría gran desarrollo en el Norte del país.

Conclusión

En general la expertiz de la atención está concentrada en algunos centros. Habría que conformar una red mixta con establecimientos más complejos de confirmación y seguimiento y otros centros para tratamiento con capacitación y habilitación requerida.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones Éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de Nintedanib y Pirfenidona, algunos estudios incluidos fueron financiados por Boehringer Ingelheim, InterMuneShionogi& Co. Tres recibieron financiamiento gubernamental y en 2 estudios no se pudo obtener esta información.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de Nintedanib y Pirfenidona, 2 estudios fueron financiados por Boehringer Ingelheim France y un estudio fue financiado por el NationalInstituteforHealthResearch.

Repercusiones Sociales

Dado que los pacientes con fibrosis pulmonar tratados con los medicamentos evaluados probablemente tendrían mejoras en cuanto a mortalidad y desarrollo de exacerbaciones agudas, esto tendría impacto en el desarrollo de los pacientes en las distintas etapas de la vida. Debido a que los estudios están hechos en personas adultas, se podría decir que estos pacientes tendrían una mayor probabilidad de insertarse en el mercado laboral, aunque no de manera plena. Se debe considerar que uno de los tratamientos presenta efectos adversos cutáneos frecuentes, aunque no severos, lo que podría limitar adicionalmente la calidad de vida.

Por otra parte, debido a que podría aumentarse la autonomía de algunos pacientes, el apoyo requerido por familiares u otras redes de apoyo podría disminuirse por el periodo de tiempo en el que se beneficie, lo que tendría un impacto en su entorno social.

Repercusiones Jurídicas

Medicamento Pirfenidona

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento pirfenidona, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Por otra parte, corresponde destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho. Sin perjuicio de lo anterior y al ser un medicamento de síntesis química, los criterios de evaluación de las ofertas en la eventual licitación, deberían considerar un puntaje igual para los medicamentos referentes y aquellos que han demostrado bioequivalencia terapéutica en países de alta vigilancia sanitaria.

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición, como el propuesto por el proveedor.

En consecuencia, conforme a lo anteriormente expuesto, la evaluación se ha ajustado a derecho.

13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio



REFERENCIAS

1. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management [Internet]. ClinicalGuideline. 2013.
2. Talmadge E King JM. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [Internet] [Internet]. Available from: www.uptodate.com
3. European Medicines Agency 2016 [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
4. Jeldres A, Labarca G. Is pirfenidone effective for idiopathic pulmonary fibrosis? Medwave [Internet]. 2017 Jan 19;17(Suppl1):e6844–e6844. Available from: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/6843>
5. Jeldres A, Labarca G. Is nintedanib effective for idiopathic pulmonary fibrosis? Medwave [Internet]. 2017 Mar 18;17(Suppl2):e6918–e6918. Available from: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/6918>
6. Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir Med* [Internet]. 2014 Feb;108(2):376–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440032>
7. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* [Internet]. 2016 Mar;149(3):756–66. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215001786>
8. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2017 Mar;23(3–b Suppl):S5–16. Available from: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s5>
9. Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2014 Dec 19;15(1):63. Available from: <http://bmcpharmacoltoxicol.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-6511-15-63>
10. Loveman E, Copley VR, Colquitt J, Scott DA, Clegg A, Jones J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2015 Mar;19(20):1–336. Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19200/>
11. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2015 Dec 18;15(1):37. Available from: <http://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-015-0034-y>
12. 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* [Internet]. 2016 Dec 3;14(1):18. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/14/18>
13. Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and

- meta-analysis. *PulmPharmacolTher* [Internet]. 2016 Oct;40:95–103. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109455391630061X>
14. Boehringer Ingelheim. A Phase II Open Label, Roll Over Study of the Long Term Tolerability, Safety and Efficacy of Oral BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. NCT01170065. 2010 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01170065>
 15. Boehringer Ingelheim. An Open-label Extension Trial of the Long Term Safety of Oral BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [Internet]. NCT01619085. 2012 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01619085>
 16. Boehringer Ingelheim. A Phase II Open Label, Follow up Study to Investigate the Long Term Tolerability and Safety of Oral BIBF 1120 on Top of Pirfenidone in Japanese Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. NCT01417156. 2011 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01417156>
 17. Boehringer Ingelheim. A 12 Month, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Effect of BIBF 1120 Administered at Oral Doses of 50 mg qd, 50 mg Bid, 100 mg Bid and 150 mg Bid on Forced Vital Capacity Decline During One Year, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis, With Optional Active Treatment Extension Until Last Patient Out [Internet]. NCT00514683. 2007. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00514683>
 18. A phase II open label, roll over study of the long term tolerability, safety and efficacy of oral BIBF 1120 in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. 1199.35. 2009 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013788-21/BE>
 19. Boehringer Ingelheim. A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled (Within a Dose Group) Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of Multiple Rising Doses of BIBF 1120 at 50 mg Bid (14 Days), 100 mg Bid (14 Days), and 150 mg Bid (28 Days) p.o., on Top of Standard Medical Care With Stratification According to Pirfenidone Use, in Japanese Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. NCT01136174. 2010 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01136174>
 20. Boehringer Ingelheim. A 52 Weeks, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Effect of Oral BIBF 1120, 150 mg Twice Daily, on Annual Forced Vital Capacity Decline, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [Internet]. NCT01335477. 2011 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01335477>
 21. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 May 29;370(22):2071–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402584>
 22. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Sep 22;365(12):1079–87. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1103690>
 23. Boehringer Ingelheim. A 52 Weeks, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Effect of Oral BIBF 1120, 150 mg Twice Daily, on Annual Forced Vital Capacity Decline, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [Internet]. NCT01335464. 2011

- [cited 2017 Oct 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01335464>
24. Bajwah S, Ross JR, Peacock JL, Higginson IJ, Wells AU, Patel AS, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic review of the literature. *Thorax* [Internet]. 2013 Sep;68(9):867–79. Available from: <http://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2012-202040>
 25. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2010 Sep 8;(9):CD003134. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824834>
 26. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(8):e0136160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26308723>
 27. Potts J, Yogarathnam D. Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2013 Mar;47(3):361–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404802>
 28. Cooper K, Mendes D, Picot J, Loveman E. Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a single technology appraisal. 2012;
 29. IQWiG. [Pirfenidone - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (dossier assessment)]. Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG - Berichte 108. 2011.
 30. Jiang C, Huang H, Liu J, Wang Y, Lu Z, Xu Z. Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(10):e47024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056564>
 31. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* [Internet]. 2016 Mar;149(3):756–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26836914>
 32. King TE, 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* [Internet]. 2014 May 29;370(22):2083–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836312>
 33. CAPACITY 1. A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the safety and efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Information reported in a systematic review.
 34. CAPACITY 2. A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III, three-arm study of the safety and efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Information reported in a systematic review.
 35. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2010 Apr 1;35(4):821–9. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00005209>
 36. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 May 1;171(9):1040–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665326>

37. O'Brien K, Troendle J, Gochuico BR, Markello TC, Salas J, Cardona H, et al. Pirfenidone for the treatment of Hermansky–Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2011 Jun;103(2):128–34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719211000461>
38. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2011 May 21;377(9779):1760–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571362>
39. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med* [Internet]. 2002 Dec;41(12):1118–23.
40. Bénard S, Schmidt A, Catella L, Porte F, Setton M, Fernandez-Montoya C, et al. Nintedanib Cost-Utility In Idiopathic Pulmonary Fibrosis In France. *Value Heal*. 2016;19(7):A556.
41. Rinciog C, Watkins M, Chang S, Maher TM, LeReun C, Esser D, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(4):479–91
42. CADTH C. Common Drug Review CDEC Meeting — September 16, 2015 Notice of Final Recommendation — October 15, 2015 Page 1 of 7 © 2015 CADTH CADTH CDEC FINAL RECOMMENDATION NINTEDANIB (Ofev — Boehringer Ingelheim Canada Ltd.) Indication: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2015.
43. CADTH C. Common Drug Review CDEC Meeting — February 18, 2015; CDEC Reconsideration — April 8, 2015 Notice of Final Recommendation — April 15, 2015 Page 1 of 6 © 2015 CADTH CDEC FINAL RECOMMENDATION PIRFENIDONE RESUBMISSION (Esbriet® — Hoffmann-La Roche Limited) Ind. 2015
44. PBAC A. 4.02 NINTEDANIB, 100 mg capsule, 60, 150 mg capsule, 60, Ofev®, Boehringer Ingelheim Pty Limited. 2016.
45. PBAC A. 7.09 PIRFENIDONE, 267 mg Capsule, 270, Esbriet®®, Roche Products Pty Ltd. 2016.
46. NICE. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. 2013.
47. NICE. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. 2016.
48. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJP, Jenkins RG, Fogarty A, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2011;thx-2010.



ANEXO DE SEGURIDAD

Pirfenidona

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de Esbriet® se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1.650 voluntarios y pacientes. Se ha realizado seguimiento a más de 170 pacientes en estudios abiertos durante un periodo superior a cinco años, llegando, en algunos casos, a diez.

En la tabla siguiente se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 623 pacientes que recibieron Esbriet® a la dosis recomendada de 2.403 mg/día en los tres estudios fundamentales en fase 3 agrupados. Las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización aparecen también listadas en la tabla. Las reacciones adversas se ordenan de acuerdo con la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia [Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)], se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla de reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Raro	Agranulocitosis ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Angioedema ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Pérdida de peso, pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, tos, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, estreñimiento, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa
Raros	Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de la ALT y AST ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Mialgia, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio
Frecuentes	Astenia, dolor torácico no cardíaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Quemaduras solares

Nintedanib

Resumen del perfil de seguridad

Nintedanib se ha estudiado en ensayos clínicos que incluyeron a 1.529 pacientes que padecían FPI. Los datos de seguridad incluidos a continuación se basan en los dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo realizados en 1.061 pacientes para comparar el tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día con el tratamiento con placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) asociadas al uso de nintedanib descritas con más frecuencia incluyeron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, apetito disminuido, pérdida de peso y aumento de las enzimas hepáticas.

Tabla de reacciones adversas

La tabla siguiente incluye un resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia.

La tabla siguiente resume las frecuencias de las reacciones adversas a medicamentos descritas en el grupo tratado con nintedanib (638 pacientes), agrupadas a partir de los dos ensayos clínicos fase III controlados con placebo de 52 semanas de duración o a partir del periodo de poscomercialización.

Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden descendente de gravedad.

Tabla de resumen de las RAMs por categoría de frecuencia

Frecuencia	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100 < 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000 < 1/100$)
Sistema de clasificación de órganos			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de peso, Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos vasculares		Sangrado (ver sección 4.4)	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Dolor abdominal	Vómitos	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa (GGT)	Daño hepático inducido por el fármaco, Hiperbilirrubinemia, Aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre