

Enero 2024

Fármacos antifibróticos en enfermedad intersticial pulmonar secundaria a artritis reumatoidea

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.¹

AUTORES

- Dr. Joaquín Cantos
- Dr. Ariel Bardach
- Dra. Verónica Alfie
- Dr. Jhonatan Mejía
- Dr. Agustín Ciapponi
- Dr. Sebastián García Martí
- Dr. Federico Augustovski
- Dr. Andrés Pichón-Riviere
- Dra. Andrea Alcaraz

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

www.iecs.org.ar/consorcios

Para citar este informe: Cantos, J; Bardach, A; Alfie, V; Mejía, J; Ciapponi, A; Garcia Martí, S; Augustovski, F; Pichon Riviere, A Alcaraz, A. **Fármacos antifibróticos en enfermedad intersticial pulmonar secundaria a artritis reumatoidea**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 952, Buenos Aires, Argentina. Enero de 2024. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar

Nintedanib en enfermedad intersticial pulmonar secundaria a artritis reumatoidea

EVIDENCIA

- Alta
- Moderada
- Baja**
- Muy baja / Nula

BENEFICIO NETO

- Mayor
- Considerable**
- Menor
- Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- Favorable
- Incierto**
- No favorable



La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que no favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores.

Se penalizó la calidad de la evidencia dado que los estudios incluidos reportaron variables de resultado indirectas, además de presentar un tamaño muestral pequeño. Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Pirfenidona en enfermedad intersticial pulmonar secundaria a artritis reumatoidea

EVIDENCIA

- Alta
- Moderada
- Baja
- Muy baja / Nula**

BENEFICIO NETO

- Mayor
- Considerable
- Menor
- Marginal/Nulo/Incierto/Negativo**

COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- Favorable
- Incierto**
- No favorable



La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología

Se penalizó la calidad de la evidencia dado que el único estudio incluido corresponde a un estudio de fase dos que se interrumpió precozmente y no alcanzó el tamaño muestral planificado. Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Conclusiones

Evidencia de baja calidad muestra que la inclusión de nintedanib en el tratamiento de pacientes con enfermedad intersticial pulmonar secundaria a artritis reumatoidea que no respondan al tratamiento de primera línea con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, probablemente produce un beneficio neto considerable porque enlentece el deterioro de la capacidad vital forzada y no genera eventos adversos graves, en comparación con la no incorporación de dicho medicamento, al año de tratamiento. Sin embargo, el nintedanib, no ha demostrado mejorar la sobrevida global ni la sobrevida libre de trasplante de pulmón, no reduce la necesidad de hospitalizaciones ni las reagudizaciones respiratorias y genera mayor incidencia de eventos adversos no graves en este grupo de pacientes. No se halló evidencia que evaluara el efecto del nintedanib en términos de síntomas respiratorios y calidad de vida en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar secundaria a artritis reumatoidea.

Evidencia de muy baja calidad no permite concluir acerca de la efectividad/seguridad del uso de pirfenidona en el tratamiento de pacientes con enfermedad intersticial pulmonar secundaria a artritis reumatoidea que no respondan al tratamiento de primera línea con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

La mayoría de las guías de práctica clínica desarrolladas para esta patología recomiendan la incorporación de nintedanib para el tratamiento de la enfermedad intersticial pulmonar secundaria a artritis reumatoidea como segunda línea para aquellos pacientes con criterios de progresión de enfermedad intersticial pulmonar a pesar del tratamiento de la enfermedad de base. En el caso de la pirfenidona, sólo dos guías recomiendan su incorporación, y de manera condicional.

El nintedanib y la pirfenidona no se encuentran explícitamente cubiertos en las políticas de salud de la mayoría de los países de Latinoamérica. En los países de altos ingresos escrutados, sólo se brinda cobertura para el nintedanib. En Argentina, la artritis reumatoidea se encuentra dentro de las enfermedades comprendidas en el sistema único de reintegro por gestión de enfermedades, sin mencionar explícitamente al nintedanib y/o pirfenidona. Tampoco se las menciona dentro del programa médico obligatorio.

En el ámbito económico, un estudio de costo-efectividad demostró que la inclusión de nintedanib en el tratamiento de la enfermedad intersticial pulmonar no asociada a fibrosis pulmonar idiopática, ha demostrado ser costo-efectiva en países de altos ingresos. No se halló evidencia sobre la costo-efectividad de la pirfenidona en este grupo de pacientes. Hasta la fecha, no existen estudios que evalúen la costo-efectividad ni el impacto presupuestario de la inclusión de nintedanib y/o pirfenidona para el tratamiento de la enfermedad intersticial pulmonar secundaria a artritis reumatoidea realizados en Argentina ni en países de la región.

Antifibrotic Agents in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease

Conclusions

Low quality evidence shows that adding nintedanib to the treatment of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease not responding to first-line therapy with disease-modifying antirheumatic drugs probably yields a significant net benefit since it slows down impairment of forced vital capacity and does not result in serious adverse events versus not adding this drug, after one year of treatment. However, nintedanib has not been shown to improve overall survival or lung transplant-free survival; it does not reduce the need for hospitalizations or respiratory exacerbations and results in a higher incidence of non-serious adverse events in this group of patients. No evidence evaluating the effect of nintedanib in terms of respiratory symptoms and quality of life of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease has been found.

Very low quality evidence does not allow to conclude the effectiveness of patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease not responding to first-line therapy with disease-modifying antirheumatic drugs.

Most clinical practice guidelines developed for this disease recommend adding nintedanib to treat interstitial lung disease secondary to rheumatoid arthritis as a second line for those patients with pulmonary interstitial disease progression criteria despite treatment of the underlying disease. In the case of pirfenidone, only two guidelines recommend adding it, and in a conditional way.

Nintedanib and pirfenidone are not explicitly covered by the health policies of most Latin American countries. In the high-income countries surveyed, coverage is provided only for nintedanib. In Argentina, rheumatoid arthritis is among the diseases included in the Unique Reimbursement System for Disease Management

To cite this document in English: Cantos, J; Bardach, A; Alfie, V; Mejía, J; Ciapponi, A; Garcia Martí, S; Augustovski, F; Pichon Riviere, A Alcaraz, A. **Antifibrotic Agents in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease**. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 952 Buenos Aires, Argentina. January 2024. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar

1. Contexto clínico

La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades autoinmunes sistémicas más comunes, caracterizada por una artritis inflamatoria crónica y eventual destrucción articular que afecta al 0,5 a 1% de la población mundial.² Respecto a la epidemiología de la AR en Latinoamérica y Argentina, las tasas de incidencia y prevalencia varían considerablemente.³ De acuerdo a un estudio llevado a cabo en diferentes países de América Latina, la prevalencia es cercana al 1%. En un estudio llevado a cabo en México, se observó una prevalencia del 1,6% (rango: 0,7 a 2,8). En Brasil, un estudio estimó una prevalencia de AR de 0,46% y otro entre 0,2% y 1,0%. Otro trabajo realizado en cinco ciudades de Colombia mostró una prevalencia de 0,15%, mientras que en Chile se encontró una prevalencia de 0,46% (IC 95%: 0,24 a 0,80).³ De acuerdo a información del proyecto de Carga Global de Enfermedad del Instituto de Métricas de Salud de Estados Unidos de Norteamérica, los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) debido a la AR en Argentina para el 2017 fueron 50,64 por 100.000 (IC 95%: 37,93 a 65,01); los casos prevalentes, 304,9 por 100 000 habitantes (272,47 a 336,36); y los casos incidentes, 17,29 por 100.000 habitantes por año (15,3 a 19,2). Las muertes correspondieron a 0,47 por 100.000 habitantes en ese año.³ La prevalencia encontrada es similar a la de Brasil, y ambas más altas que la de México, según esta fuente.³ La AR puede involucrar no solo las articulaciones, sino también varios tejidos y órganos en todo el cuerpo. Las afectaciones extraarticulares de la AR ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes y pueden ocurrir tanto al principio de la enfermedad como durante el curso de la misma.² La afectación extraarticular más común es la pulmonar, con una prevalencia variable que oscila entre el 15% y el 58%. Entre las diversas formas de compromiso pulmonar, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es la más común, y puede manifestarse ya sea como una anomalía pulmonar intersticial subclínica (API) o como una EPI sintomática clínicamente significativa. La prevalencia general de la EPI asociada a la AR (EPI-AR) varía del 10% al 50% en la literatura, dependiendo de la definición de EPI y las herramientas de detección. La prevalencia de la EPI-AR sintomática clínicamente significativa es del 7–10%, representando el 10–20% de toda la mortalidad asociada con la AR. Estudios previos han informado que los pacientes con EPI-AR tienen una tasa de mortalidad de 2 a 10 veces mayor que aquellos sin EPI-AR.² En la EPI-AR, el patrón de neumonía intersticial usual (NIU) es la característica histológica y radiológica más común con una prevalencia que oscila entre el 13% y el 74% dependiendo del estudio. La EPI-AR con NIU tiene un mal pronóstico entre las EPI relacionadas con enfermedades del tejido conectivo (ETC-EPI) que es comparable a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y comparte similitudes fisiopatológicas con la FPI. Para las manifestaciones articulares de la AR, ha habido muchos avances en los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), pero el efecto clínico de los FAME en la EPI-AR sigue siendo controversial. Mientras que los FAME pueden mostrar una respuesta al tratamiento en ciertos casos de EPI-AR con patrón inflamatorio, la EPI-AR fibrosa, especialmente con patrón de NIU, tiende a ser no respondedora a los FAME.

El manejo de pacientes con EPI-AR representa un desafío. Estos pacientes son comúnmente

excluidos de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), y no se han llevado a cabo estudios controlados que evalúen específicamente la eficacia de los fármacos para tratar esta complicación. La evidencia existente sobre este tema es limitada, en su mayoría de baja calidad metodológica, y en ciertos aspectos presenta resultados contradictorios. Hasta el momento, no existen recomendaciones avaladas por sociedades científicas.² Además, hay un creciente cuerpo de literatura que indica que algunos de los medicamentos usados regularmente para tratar la AR podrían provocar una EPID o agravar una EPI ya existente.⁴ Dado el mal pronóstico, la falta de evidencia para el tratamiento, la similitud con la FPI, y el concepto emergente de fibrosis pulmonar progresiva (FPP), el interés en el uso de agentes antifibróticos, que han mostrado una eficacia clínica prometedora en pacientes con FPI, para el tratamiento en pacientes con EPI-AR ha ido en aumento.² Dos agentes antifibróticos, pirfenidona, que inhibe el factor de crecimiento transformante, el factor de necrosis tumoral y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y nintedanib, que inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular, se han conocido para obstaculizar la actividad pro-fibrótica de los fibroblastos y fibrocitos. Ambos agentes antifibróticos han demostrado un efecto clínico positivo en pacientes con FPI al reducir el deterioro de la función pulmonar y mejorar la esperanza de vida.² Un deterioro acelerado de la función pulmonar a lo largo del tiempo se correlaciona con la progresión de la enfermedad y con la mortalidad en varias enfermedades pulmonares intersticiales. Además, la Capacidad Vital Forzada (FVC, su sigla del inglés *forced vital capacity*), que es reconocida como una medida de eficacia establecida, también está relacionada con el efecto terapéutico de los agentes antifibróticos.² En ausencia de una definición normalizada internacionalmente, en general se acepta que los pacientes con una caída absoluta de $\geq 10\%$ en la FVC, o caída de $\geq 15\%$ en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO, su sigla del inglés *diffusing capacity for carbon monoxide*) o caídas marginales de entre el 5-10% de la FVC junto a empeoramiento de los síntomas o de las imágenes torácicas, dentro de un período de 24 meses, han experimentado una progresión de su enfermedad fibrosante pulmonar.⁵ Teniendo en cuenta estos parámetros, se considerará clínicamente relevante al efecto que atenúe dicha evolución.

Dado el presente contexto, se postula el empleo de los fármacos antifibróticos nintedanib y pirfenidona en pacientes con EPI-AR que presenten progresión de la EPI a pesar del tratamiento de primera línea con FAME.

2. Tecnología

El nintedanib es un inhibidor de las tirosinas quinasa asociadas a los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR, su sigla del inglés *vascular endothelial growth factor receptors*), derivado de plaquetas alfa y beta (PDGFR, su sigla del inglés *platelet-derived growth factor receptors α and β*) y del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, su sigla del inglés *fibroblast growth factor receptors*). Se une competitivamente al sitio de unión del adenosín trifosfato (ATP, su sigla del inglés *Adenosine TriPhosphate*) de estos receptores y bloquea la señalización intracelular que es crucial para la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos, que constituyen los mecanismos esenciales de la patología de la FPI. Además, inhibe las proteína tirosina quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (Lck) y la proteína tirosina quinasa proto-oncogénica (Src) y a los receptores del factor estimulante de colonias de tipo 1 (CSF1R, su sigla del inglés *Colony*

Stimulating Factor 1 Receptor).⁶ La Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos de Norteamérica, (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*)⁷, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*)⁸ y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología de Argentina (ANMAT)⁹ han autorizado su uso y comercialización para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de EPI. La dosis inicial recomendada es de 150 mg cada 12 horas administradas por vía oral.

La pirfenidona es un agente antifibrótico que inhibe la síntesis de colágeno estimulada por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), disminuye la matriz extracelular y bloquea la proliferación de fibroblastos *in vitro*.¹⁰ La pirfenidona se inicia a una dosis de 267 mg (1 cápsula) tres veces al día. Después de una semana, la dosis se incrementa a 534 mg (dos cápsulas) tres veces al día, y después de la segunda semana a la dosis completa de 801 mg (tres cápsulas) tres veces al día. Debido a que suele elevar las enzimas hepáticas se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento, luego mensualmente durante los primeros seis meses y cada tres meses a partir de entonces.¹¹ La FDA en 2014 y la EMA en 2011 han autorizado su comercialización como tratamiento huérfano en pacientes adultos con diagnóstico de FPI de cualquier grado de severidad.^{12,13} La ANMAT en 2014 autorizó su comercialización para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de FPI leve o moderada.¹⁴ Es importante remarcar que, dado que la pirfenidona sólo se encuentra aprobada para su comercialización para el tratamiento de pacientes con FPI, su uso en EPI-AR es considerado fuera de etiqueta (*off-label*).

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de fármacos antifibróticos para la enfermedad intersticial pulmonar en pacientes con artritis reumatoidea.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura (PC) de diferentes sistemas de salud. En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), Tripdatabase y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet. [VA1]

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.	
Población	Pacientes con enfermedad intersticial pulmonar secundaria a artritis reumatoidea sin respuesta a tratamiento de primera línea*
Intervención	Adición de terapia antifibrótica con nintedanib o pirfenidona
Comparador	No inclusión de terapia antifibrótica
Resultados (en orden decreciente de importancia)	-Eficacia: mortalidad, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de requerimiento de trasplante pulmonar, cantidad y duración de hospitalizaciones, cantidad y frecuencia de reagudizaciones respiratorias**, calidad de vida, cambio en capacidad vital forzada -Seguridad: mortalidad asociada al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves, incidencia de eventos adversos, tolerancia al tratamiento
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

*Se entiende como primera línea al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que no mejoran la progresión de la enfermedad intersticial pulmonar (ejemplo: micofenolato, azatioprina, rituximab, ciclofosfamida).¹⁵

**Criterios de reagudización respiratoria: diagnóstico previo o concurrente de EPI; aumento inexplicable de disnea en los últimos 30 días; presencia de consolidaciones o infiltrados nuevos con patrón de vidrio esmerilado sobre la fibrosis existente, observados en la tomografía de tórax; descartar infección como causante de esos nuevos infiltrados o empeoramiento de la disnea; descartar otras causas que simulan el cuadro (por ejemplo: episodio de insuficiencia cardíaca).¹⁶

5. Resultados

Se incluyeron: dos ECAs, un estudio de cohorte retrospectiva, dos ETS, una evaluación económica (EE), cuatro GPC y 18 políticas de cobertura (PC).

5.1 Eficacia y seguridad

Matesson y cols. publicaron en 2023 un análisis de subgrupo del estudio *INBUILD*¹⁷ en el que investigaron la eficacia y seguridad del nintedanib en pacientes con EPI-AR.¹⁸ Es importante remarcar que algunos de los resultados de este estudio fueron reportados y meta analizados en la primera RS reportada previamente en los resultados de la presente evaluación.² Es por ello que, a continuación, sólo se describirán los resultados relevantes que no fueron incluidos en dicho estudio. De los 663 pacientes en el ensayo *INBUILD*, 89 (13.4%) tenían EPI-AR. De este grupo de pacientes, 42 recibieron nintedanib y 47 recibieron placebo. Con respecto a los resultados de tiempo al evento, la exacerbación aguda de la EPI o la muerte ocurrió en ocho pacientes (19%) en el grupo de nintedanib y 15 (31,9%) en el grupo de placebo (cociente de riesgo [HR, su sigla del inglés *hazard ratio*] 0,54; IC 95%: 0,3 a 1,28; p=NS). El requerimiento de hospitalización o la muerte ocurrió en 27 pacientes (64,3%) en el grupo de nintedanib y 26 pacientes (55,3%) en el grupo de placebo (HR 1,36; IC 95%: 0,79 a 2,34; p=NS), y la hospitalización respiratoria o la muerte en 18 pacientes (42,9%) en el grupo de nintedanib y 22 pacientes (46,8%) en el grupo de placebo (HR 0,87; IC 95%: 0,46 a 1,62; p=NS). La progresión de la EPI o la muerte ocurrió en 19 pacientes (45,2%) en el grupo de nintedanib y 29 pacientes (61,7%) en el grupo de placebo (HR 0,63; IC 95%: 0,35 a 1,13; p=NS).

El evento adverso más común reportado en estos pacientes con RA-ILD fue la diarrea, que se reportó en el 61.9% de los pacientes en el grupo de nintedanib y en el 27.7% de los pacientes en el grupo placebo. La diarrea ocurrió a una tasa de 118 y 26 eventos por 100 años-paciente en los grupos de nintedanib y placebo, respectivamente. La náusea se reportó en el 21.4% de los pacientes en el grupo de nintedanib y en el 12.8% de los pacientes en el grupo placebo. Los eventos adversos graves se reportaron en proporciones similares de pacientes en los grupos de nintedanib y placebo (61.9% y 61.7%, respectivamente). Los eventos adversos llevaron a una reducción permanente de la dosis en el 21.4% de los pacientes en el grupo de nintedanib y en ninguno en el grupo placebo. Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 23.8% de los pacientes en el grupo de nintedanib y en el 17.0% de los pacientes en el grupo placebo. El evento adverso más frecuente que llevó a la interrupción de nintedanib fue un aumento de la alanina aminotransferasa, que llevó a la interrupción en el 7.1% de los pacientes. Los eventos adversos gastrointestinales llevaron a la interrupción de nintedanib en dos (4.8%) pacientes.

Solomon y cols. publicaron un ECA de fase dos en el que su objetivo fue examinar el efecto de la pirfenidona en la progresión de la enfermedad pulmonar en pacientes con EPI-AR.¹⁹ El resultado principal del estudio fue la incidencia de disminución de la FVC de 10% o más o muerte, durante el período de estudio de 52 semanas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron cambios en la FVC absoluto y el FVC porcentual, la frecuencia de enfermedad progresiva (definida por el Iniciativa de Medidas de Resultado en Ensayos Clínicos de Artritis Reumatoide [OMERACT, su sigla del inglés *The Outcome Measures in Rheumatology*] como una disminución categórica de la FVC o DLCO), el cambio desde el inicio hasta la semana 52 en disnea, medida por el cuestionario Disnea-12, y la proporción de pacientes con una disminución de la FVC% de 10% o más. Otros criterios de valoración secundarios pre especificados fueron la tasa de cambio de la FVC durante el estudio de 52 semanas, el tiempo hasta el criterio de valoración principal compuesto de un cambio del 10% en la FVC o la muerte, y los resultados de salud (hospitalizaciones, mortalidad, exacerbaciones adjudicadas y trasplante de pulmón). La seguridad se midió mediante el seguimiento de la incidencia, el tipo y el seguimiento de la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento y eventos adversos graves y eventos adversos relacionados con el tratamiento y eventos adversos graves. Del 15 de mayo de 2017 al 31 de marzo de 2020, se evaluó la inclusión de 231 pacientes, de los cuales se asignaron aleatoriamente 123 pacientes (63 [51%] al grupo de pirfenidona y 60 [49%] al grupo placebo). El estudio se terminó prematuramente debido a la baja inscripción y al cese de las actividades clínicas y de investigación operativas como consecuencia de la pandemia de COVID-19. Con la excepción de una mayor proporción de pacientes con un patrón de neumonía intersticial usual en la tomografía de alta resolución en el grupo placebo que en el grupo de pirfenidona, la demografía y las características basales fueron similares entre los dos grupos. No hubo una diferencia significativa en el resultado primario compuesto de pacientes con una disminución del porcentaje predicho de FVC desde el inicio de 10% o más o que murieron entre el dos grupos de tratamiento (siete [11%] de 63 pacientes en el grupo de pirfenidona frente a nueve [15%] de 60 pacientes en el grupo placebo; OR 0,67 [IC 95%: 0,22 a 2,03]; p=0,48). Para el criterio de valoración secundario del cambio en la FVC durante 52 semanas, los pacientes del grupo de pirfenidona tuvieron una menor tasa de disminución de la función pulmonar en

comparación con el placebo grupo según lo medido por el cambio anual estimado en FVC absoluto (-66 mL vs -146 mL; $p=0,0082$). En un análisis post hoc de los pacientes analizados por el patrón tomográfico, el efecto de la pirfenidona sobre la disminución de la FVC fue más pronunciado en aquellos con neumonía intersticial usual en la tomografía en comparación con aquellos con cualquier patrón de enfermedad pulmonar intersticial (es decir, neumonía intersticial usual, neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial linfocítica o indeterminada): 34 (54%) de 63 pacientes con neumonía intersticial usual en el grupo de pirfenidona tuvieron una reducción significativamente menor en cambio anual en el FVC a las 52 semanas en comparación con 47 (78%) de 60 pacientes con neumonía intersticial usual en el grupo placebo (-43 mL vs -169 mL; $p<0,01$). En el análisis de resultados secundarios, los grupos fueron similares con respecto a la disminución del porcentaje de FVC en un 10% o más (8% en el grupo de pirfenidona frente a 12% en el placebo grupo; OR 0,52 [IC 95%: 0,14 a 1,90]; $p=NS$) y la frecuencia de progresión según lo definido por OMERACT (25% en el grupo de pirfenidona frente al 32% en el grupo placebo; OR 0,68 [IC 95%: 0,30 a 1,54]; $p=0,35$). Las hospitalizaciones y las exacerbaciones respiratorias fueron similares entre los grupos y no hubo una diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas. No existió diferencia significativa en cambio en las puntuaciones de Disnea-12 entre los dos grupos (0,46 en el grupo de pirfenidona versus 1,38 en el grupo placebo; $p=NS$). Se reportaron eventos adversos secundarios al tratamiento en 62 (100%) de 62 pacientes en el grupo de pirfenidona y 56 (94%) de 60 pacientes en el grupo placebo incluidos en la población tratada según lo indicado ($p<0,05$). Eventos adversos que se pensaba que estaban asociados con el tratamiento fueron reportados con más frecuencia en el grupo de pirfenidona (27 [44%] de 62 pacientes en el grupo de pirfenidona vs 18 [30%] de 60 pacientes en el grupo placebo; $p=NS$). Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, fatiga y diarrea. Estos eventos adversos fueron generalmente de grado 1 y no clínicamente significativos. Quince (24%) de 62 pacientes en el grupo de pirfenidona y seis (10%) de 60 pacientes en el grupo placebo interrumpieron el estudio fármaco debido a eventos adversos ($p<0,04$). Los grupos de tratamiento fueron similares en términos de número de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Se reportaron cinco muertes (dos [3%] de 62 pacientes en el grupo de pirfenidona y tres [5%] de 60 pacientes en el grupo placebo), ninguna de las cuales fue adjudicada como secundaria al fármaco del estudio. Catorce (88%; seis en el grupo de pirfenidona y 8 en el grupo placebo) de los 16 pacientes que murieron o fueron ingresados en el hospital tenían un patrón de neumonía intersticial usual en la tomografía de tórax. Una de las cinco muertes se evaluó como secundaria a EPI-AR (este paciente estaba en el grupo de pirfenidona). En pacientes que recibían terapia con FAME de fondo para artritis reumatoide, los grupos de tratamiento fueron similares en términos de eventos adversos y eventos adversos graves

Juge y cols. publicaron en 2023 un estudio de cohorte retrospectiva de evidencia de mundo real en el que investigaron la eficacia y tolerabilidad de los antifibróticos en pacientes con EPI-AR.²⁰ Los resultados estudiados fueron el cambio de FVC en ml y la disminución en porcentaje predicho de la FVC (FVCpp), así como la DLCO en porcentaje predicho (DLCOpp) de todas las pruebas de función pulmonar (PFT) disponibles en los registros médicos. También recolectaron la presencia y las fechas de trasplante de pulmón y muertes. Además, evaluaron los eventos adversos y fueron categorizados en sistema de órganos y tipo de

evento. También registraron la fecha de interrupción, así como la razón de la interrupción o la última fecha verificada de administración del medicamento. En los casos de inicio de un segundo antifibrótico, también revisaron la tolerabilidad de ese fármaco. En la muestra final se incluyeron 74 pacientes con EPI-AR entre enero de 2014 y febrero de 2023. Nintedanib se inició primero en 40 pacientes (54%) y 34 (46%) iniciaron pirfenidona. La media de edad fue de 67,8 años (desvío estándar [DE] 8,6), 39 (53%) eran hombres, 61 (82%) eran caucásicos, 51 (69%) habían fumado alguna vez, y 52 (70%) tenían un patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía de alta resolución. Al inicio del tratamiento antifibrótico, la duración media de la AR fue de 8,8 años (DE 10,9), la duración media de la EPI fue de 5,3 años (DE 5,0), la media de FVCpp fue del 73,1% (DE 20,1), y la media de DLCOpp fue del 42,4% (DE 17,7). Mientras que el número de pacientes que iniciaron pirfenidona se mantuvo relativamente estable con el tiempo, el número de pacientes que iniciaron nintedanib aumentó después de 2019. Se incluyeron en el análisis de PFTs un total de 49 pacientes 18 meses antes y 18 meses después del inicio del primer antifibrótico. La mediana de PFTs realizadas por paciente fue de 8 (rango intercuartílico [RIC] 5;10). Se observó una disminución significativamente más lenta en la trayectoria de FVCpp después del inicio del antifibrótico: -6,2% por año antes en comparación con -0,3% por año después del inicio del antifibrótico ($p < 0,03$). Se observó un cambio similar en la trayectoria tanto para nintedanib ($n = 27$) como para pirfenidona ($n = 22$), aunque esto no alcanzó significación estadística en los análisis de subgrupos: -6,1% por año antes en comparación con +0,5% por año después del inicio de nintedanib ($p = \text{NS}$) y -6,5% por año antes en comparación con -1,5% por año después del inicio de pirfenidona ($p = \text{NS}$). Se observó un cambio similar de las trayectorias para la FVC absoluta sin significancia estadística (-208,2 mL por año antes en comparación con -43,7 mL por año después del inicio inicial del antifibrótico; $p = \text{NS}$). El impacto de los antifibróticos en la trayectoria de DLCOpp tampoco fue estadísticamente significativa (-5,8% por año antes en comparación con -3,5% después del inicio inicial del antifibrótico; $p = 0,47$). Por último, se observaron resultados similares para pacientes con patrón NIU ($n = 35$). No se pudo realizar el análisis para EPI-AR no-NIU ($n = 14$) debido al tamaño limitado de la muestra. Después de una mediana de seguimiento de 90 semanas (RIC 47 a 172), cuatro pacientes (5%) habían sido sometidos a un trasplante de pulmón y 26 pacientes (35%) habían muerto. La EPI contribuyó a la causa de la muerte en 17/26 (65%) pacientes. La mediana de supervivencia libre de trasplante de pulmón fue de 265,1 semanas (IC 95%: 129,7 a 305,8). No se observó ninguna diferencia cuando el análisis se estratificó por tipo de antifibrótico inicial: mediana de supervivencia de 267,5 semanas (IC 95%: 118,6 a NA) para nintedanib y 187,5 semanas (IC 95%: 87,7 a NA) para pirfenidona ($p = \text{NS}$). La regresión de Cox no ajustada identificó que el sexo masculino estaba asociado con el riesgo de trasplante de pulmón o muerte (HR 2,28, IC 95%: 1,07 a 4,89; $p < 0,05$). En la regresión multivariable que incluyó edad, sexo, tipo de antifibrótico inicial y nivel de paquete-año de tabaquismo, se encontró una asociación independiente entre la mortalidad y el nivel de paquete-año de tabaquismo (tercil más alto vs. tercil más bajo/medio; HR 2,59; IC 95%: 1,21 a 5,54; $p < 0,05$). No se observó ninguna asociación al comparar nintedanib con pirfenidona para el riesgo de trasplante de pulmón o muerte (HR 1,03; IC 95%: 0,46 a 2,29; $p = \text{NS}$). Al final del seguimiento, se informaron eventos adversos en 41 pacientes (55%). El evento adverso más frecuente fueron los eventos gastrointestinales ($n = 30$), seguido de progresión de EPI ($n = 6$), erupción cutánea ($n = 3$) y hepatitis ($n = 2$). No se informaron eventos adversos graves ni muertes relacionadas con el uso de antifibróticos. El

antifibrótico inicial se interrumpió en 34 pacientes (46%), con una mediana de tiempo hasta la interrupción de 27 semanas (RIC 12 a 74). Las razones para la interrupción fueron eventos gastrointestinales (n = 19), erupción cutánea (n = 3), hepatitis (n = 2), financiera (n = 1) y decisión del paciente, no debido a eventos adversos (n = 3). No se observó ninguna diferencia en las razones para la interrupción entre nintedanib y pirfenidona. La mediana de continuación general de tratamiento con antifibróticos fue de 142 semanas (IC 95%: 56 a 262). No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa dependiendo del antifibrótico inicial: 148 semanas (IC 95%: 37 a NA) para nintedanib y 106 semanas (IC 95%: 56 a 262) para pirfenidona (p=NS). Se prescribió un segundo antifibrótico en 14 pacientes. Después de una mediana de tiempo de seguimiento de 69 semanas (RIC 49; 162), 4/14 pacientes interrumpieron el segundo antifibrótico (tres por eventos gastrointestinales, uno por progresión de EPI).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) publicó en 2022 un informe de posicionamiento terapéutico de nintedanib en el tratamiento de EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo.²¹ En dicho documento, informan que La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiamiento en la indicación de nintedanib, restringida para el tratamiento, en adultos, de otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo en los pacientes que han progresado a pesar del tratamiento habitual, debiendo presentar al menos, dos de los criterios siguientes para el inicio de tratamiento con nintedanib: empeoramiento de los síntomas respiratorios, descenso absoluto de la CVF $\geq 5\%$ y/o descenso absoluto de la DLCO $\geq 10\%$ y evidencia radiológica de progresión de la enfermedad.

El instituto nacional para la salud y la excelencia de cuidado de Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *national institute for health and care excellence*) publicó en 2021 una ETS sobre el nintedanib para el tratamiento de EPI fibrosantes progresivas.²² Recomiendan al nintedanib como opción para el tratamiento de dicha patología en adultos basándose en que existe evidencia que sugiere que el nintedanib enlentece el deterioro de la función pulmonar en comparación con placebo. Sin embargo, aclaran que existe incertidumbre en la evidencia sobre el efecto de nintedanib en la mortalidad.

5.3 Costos de la tecnología

En la tabla 2, se reportan los costos asociados a los tratamientos con los fármacos antifibróticos nintedanib y pirfenidona. El cálculo fue realizado considerando un año de tratamiento, con una dosis de nintedanib de 150 mg cada 12 horas por vía oral y pirfenidona la primera semana con una dosis de 267 mg (1 cápsula) tres veces al día, la segunda semana con una dosis de 534 mg (dos cápsulas) tres veces al día, y la tercera semana en adelante una dosis completa de 801 mg (tres cápsulas) tres veces al día.

Tabla 2. Costos de medicamentos		
Medicamento	Costo anual en ARS	Costo anual en USD*
Nintedanib	ARS 103.581.773	USD 126.761
Pirfenidona	ARS 70.430.749	USD 86.191

*Tipo de cambio de USD a enero del 2024

Westerink y cols. publicaron un estudio de costo-efectividad de nintedanib para pacientes con EPI fenotipo progresivo (EPI-FP).²³ El estudio se basó en un modelo de simulación de pacientes individuales con EPI-FP, utilizando datos y extrapolaciones de las ramas de nintedanib y placebo del ensayo *INBUILD*.¹⁷ Se pronosticaron los resultados clínicos (mortalidad, exacerbaciones, trasplantes de pulmón), los resultados económicos (costos directos e indirectos) y la rentabilidad de nintedanib durante un horizonte de tiempo de diez años utilizando los Países Bajos como ejemplo. Durante el seguimiento de diez años, nintedanib ganó un promedio de 1,31 años de vida descontados y un promedio de 0,87 años de vida ajustados por calidad (AVAC), lo que resultó en una relación de costo-efectividad incremental (RCEI) de EUR 60.690 por AVAC. Los análisis de sensibilidad mostraron que las variaciones de costos tuvieron un impacto menor en el RCEI. Los resultados fueron impulsados principalmente por las probabilidades de mortalidad y las utilidades relacionadas con la enfermedad. Los análisis de escenario indicaron la mayor sensibilidad al horizonte de tiempo y los costos de trasplante de pulmón. Los autores concluyeron que el tratamiento a largo plazo con nintedanib podría resultar en ganancias de salud considerables para los pacientes con PF-ILD y puede considerarse rentable bajo el umbral común de disposición a pagar de Países Bajos.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 3.

En Argentina, los fármacos antifibróticos no están comprendidos dentro del programa médico obligatorio (PMO) ni son mencionados explícitamente en el sistema único de reintegro por gestión de enfermedades (SURGE).²⁴ Sin embargo, cabe destacar que la AR sí se encuentra dentro de las enfermedades moduladas del SURGE, teniendo un reintegro fijo mensual.

En América Latina, el nintedanib se encuentra incluido dentro del cuadro básico y catálogo de medicamentos de México.²⁵ Por otra parte, la pirfenidona se encuentra dentro del plan obligatorio de salud de Colombia pero no se explicita para qué patología se brinda la cobertura.²⁶ En países de altos ingresos investigados, se brinda cobertura para el nintedanib. En cambio, en un sólo caso (financiador privado estadounidense) se brinda cobertura para la pirfenidona, pero no se hace mención para qué patología en particular.²⁷

De las guías de práctica clínica desarrolladas para esta patología, todas ellas recomiendan la inclusión del tratamiento antifibrótico con nintedanib como segunda línea para aquellos pacientes en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea de la enfermedad de

base y la EPI haya progresado (fenotipo fibrosante progresivo).^{4,15,28,29} Sin embargo, solo dos de ellas consideran la inclusión de pirfenidona en dicho esquema de manera condicional.^{15,28}

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 3: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

POLÍTICAS DE COBERTURA				
Financiado o Institución	País	Año	Nintedanib en EPI-AR	Pirfenidona en EPI-AR
ARGENTINA				
Superintendencia de Servicios de Salud ^{24,30} (PMO/SURGE) (#)	Argentina	2008/2023	NM*	NM*
OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS ³¹	Brasil	2023	NM	NM
Agência Nacional de Saúde Suplementar ³²	Brasil	2023	NM	NM
Garantías Explícitas en Salud ³³ (#)	Chile	2021	NM*	NM*
POS ²⁶ (#)	Colombia	2023	NM*	Sí**
Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG ²⁵ (#)	México	2023	Sí	NM*
Fondo Nacional de Recursos ³⁴ (#)	Uruguay	2021	NM*	NM*
OTROS PAÍSES				
Der Gemeinsame Bundesausschuss ³⁵ (G-BA)	Alemania	2021	Sí	NM
Australian Health Department ³⁶	Australia	2022	Sí	NM
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ^{37,38} (CADTH)	Canadá	2021	Sí	No
Haute Autorité de Santé ^{39,40} (HAS)	Francia	2022	Sí	No
Centers for Medicare and Medicaid Services ⁴¹ (CMS)	EE.UU.	2023	Sí	No
Aetna ^{42,43}	EE.UU.	2023	Sí	No
Anthem ²⁷	EE.UU.	2023	Sí	Sí***
Cigna ^{44,45}	EE.UU.	2023	Sí	No
National Institute for Health and Care Excellence ⁴⁶ (NICE)	Reino Unido	2021	Sí	NM
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA				
Sociedad de tórax de Australia y Nueva Zelanda ²⁸	Australia y Nueva Zelanda	2024	Sí	Sí
Colegio Americano de Reumatología ¹⁵	Estados Unidos	2023	Sí	Sí
Sociedad Española de Reumatología ⁴	España	2022	Sí	No
ATS/ERS/JRS/ALAT ²⁹	Internacional	2022	Sí	No

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

**Se encuentra dentro de la lista de medicamentos y tecnologías de salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC), aunque no especifica para qué patología.

***Se incluye dentro de la lista de fármacos a los que se da cobertura, pero no especifica la patología.

Financiamiento

Esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés

Los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida

Este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública

Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Boehringer Ingelheim, Federación Artritis Reumatoidea Alianza Federal, Sociedad Argentina de Reumatología, Asociación de Reumatología de la Ciudad de Buenos Aires - ARCBA, Sociedad Argentina de Neumonología Sociedad de Tisiología y Neumonología de la Provincia de Buenos Aires - STNBA, Asociación Latinoamericana de Tórax. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Fármacos antifibróticos en enfermedad intersticial pulmonar secundaria a artritis reumatoidea

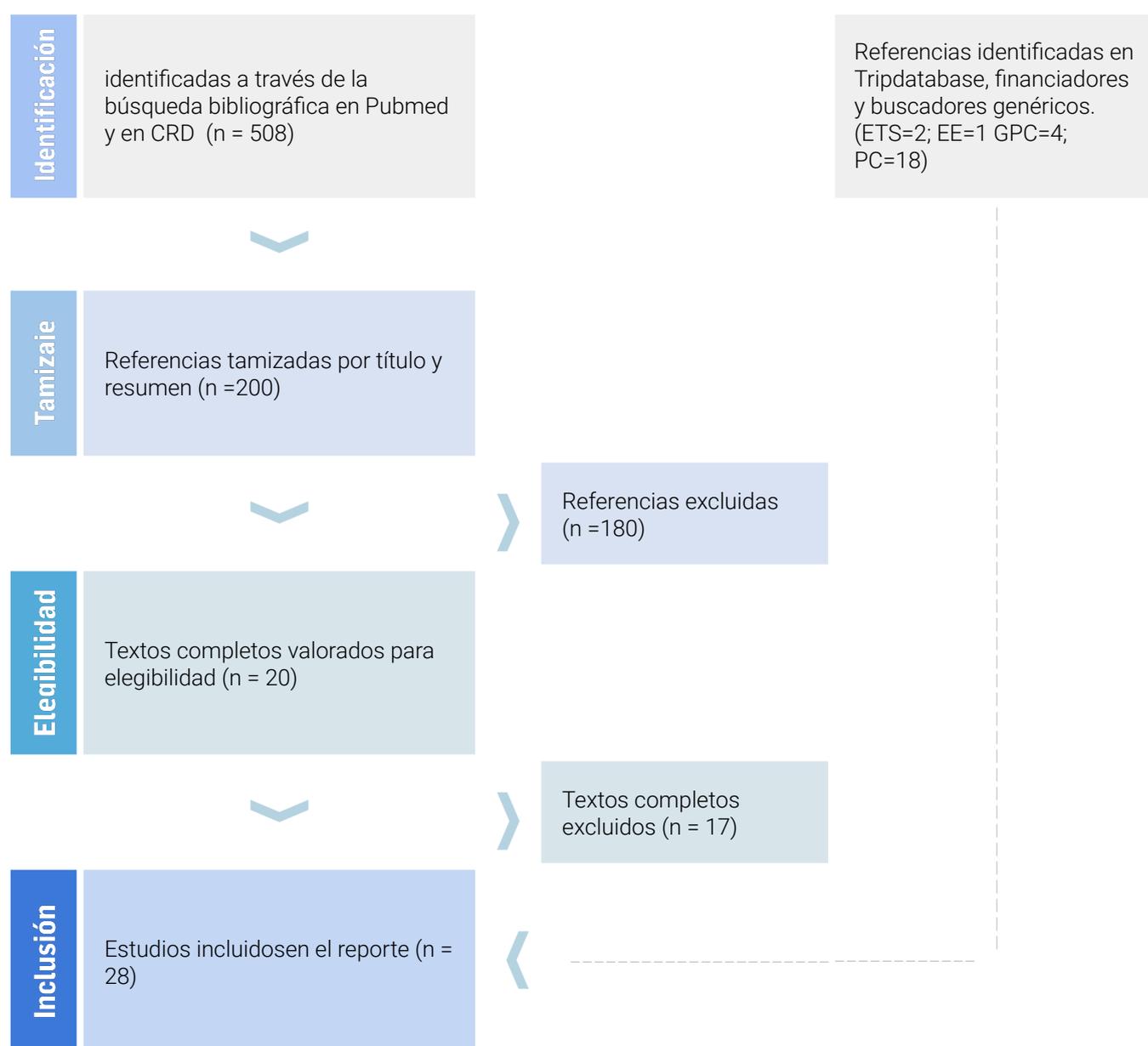
Fecha de realización: Enero del 2024 / ISSN 1668-2793

- Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>
- **IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I: METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 17 de enero del 2024. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Nintedanib[Supplementary Concept] OR Nintedanib[tiab] OR Ofev[tiab] OR Vargatef[tiab] OR Pirfenidone[Supplementary Concept] OR Pirfenidon*[tiab] OR Deupirfenidon*[tiab] OR Deskar[tiab] OR Esbriet[tiab]) AND (Lung Diseases, Interstitial[Mesh:NoExp] OR “Interstitial Secondary”[tiab:~4] OR Interstitial Pneumoni*[tiab] OR Progressive Fibrosing[tiab] OR Progressive Pulmonary[tiab] OR Fibrosing Interstitial[tiab])

Figura 1: ■ ■ ■ Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Eficacia y seguridad**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 3.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



En ocasiones los documentos pueden no estar acompañados de una recomendación. Esta situación es decisión del grupo de investigación, basándose en características de la tecnología, indicación y/o población destinataria

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta
<p>La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. <i>BMJ: British Medical Journal</i>. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.</p>	
B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ■ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
<p>El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.</p> <p>La clasificación fue realizada por IECS en base a la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG <i>Methods Resources</i>. IQWiG <i>General Methods</i>. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.</p>	

Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario§ ó ■ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado¥, 2) la población afectada es pequeña£, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario§.
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ■ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

Anexo II: EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA

Fármacos antifibróticos para el tratamiento de enfermedad intersticial pulmonar en pacientes con artritis reumatoidea

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Pacientes con artritis reumatoidea:

- Mayores de 18 años
- Enfermedad intersticial pulmonar (sin fibrosis pulmonar idiopática)
- Alteraciones de pruebas de función pulmonar (capacidad vital forzada medida por espirometría mayor o igual 45% del valor predicho, y una DLCO entre ≥ 30 y < 80 % del valor predicho)
- Patrón de neumonitis intersticial usual en la tomografía de tórax de alta resolución
- Que no hayan respondido al tratamiento de primera línea (micofenolato, rituximab, abatacept)



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Dosis inicial de nintedanib: 150 mg cada 12 horas por vía oral. La pirfenidona se inicia a una dosis de 267 mg (1 cápsula) tres veces al día. Después de una semana, la dosis se incrementa a 534 mg (dos cápsulas) tres veces al día, y después de la segunda semana a la dosis completa de 801 mg (tres cápsulas) tres veces al día. El tratamiento podría ser mantenido en caso de que se presente una adecuada respuesta y se logre enlentecer el deterioro de las pruebas funcionales respiratorias. Deberá ser suspendido el tratamiento en caso de baja tolerancia a los efectos adversos gastrointestinales (ejemplo: náuseas, vómitos, diarrea).



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura del tratamiento con fármacos antifibróticos el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: diagnóstico con valoración clínica por un médico reumatólogo, resultados de exámenes respiratorios y radiológicos.

Referencias

1. Bardach E, Patashnik EM. *A Practical Guide for Policy Analysis: The Eightfold Path to More Effective Problem Solving*. CQ Press; 2019.
2. Jang JH, Ko J, Jung SY, et al. Antifibrotic Agents in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life*. 2023;13(12). doi:10.3390/life13122318
3. Secco A, Alfie V, Espinola N, Bardach A. [Epidemiology, resource use and costs of rheumatoid arthritis in Argentina]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(3):532-540.
4. Narvárez J, Díaz del Campo Fontecha P, Brito García N, et al. Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide. Parte 2: tratamiento. *Reumatol Clin*. 2022;18(9):501-512.
5. Enfermedades Pulmonares Intersticiales Fibrosantes con Fenotipo Progresivo (EPID-FP). Accessed January 30, 2024. <https://www.aamr.org.ar/lagaceta/enfermedades-pulmonares-intersticiales-fibrosantes-con-fenotipo-progresivo-epid-fp/>
6. OFEV- BOEHRINGER INGELHEIM. Accessed January 15, 2024. https://www.boehringer-ingelheim.com/mx/sites/mx/files/ipp/pa/smpc_0286-12-11_ofev_monografi
7. Office of the Commissioner. FDA Approves First Treatment for Group of Progressive Interstitial Lung Diseases. U.S. Food and Drug Administration. Published March 24, 2020. Accessed January 15, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-group-progressive-interstitial-lung-diseases>
8. EMA- EUROPE. Accessed January 15, 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ofev-epar-risk-management-plan_en.pdf
9. ANMAT- ARGENTINA. Accessed January 15, 2024. https://boletin.anmat.gob.ar/Julio_2020/Dispo_5074-20.pdf
10. Website. King T E, Flaherty K R, Hollingsworth H. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. UpToDate. <http://www.uptodate.com>.
11. Website. King T E, Flaherty K R, Hollingsworth H. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. UpToDate. <http://www.uptodate.com>.
12. Website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022535s000lbl.pdf.
13. Website. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esbriet>.
14. ANMAT- ARGENTINA. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2012/Dispo_2860-12.pdf.
15. ACR- INTERSTITIAL LUNG DISEASE GUIDELINE SUMMARY 2023. Accessed January 11,

2024.
<https://assets.contentstack.io/v3/assets/bltee37abb6b278ab2c/bltaedebda97a351d47/interstitial-lung-disease-guideline-summary-treatment-2023.pdf>
16. Comunicación D. Exacerbaciones agudas de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). NEUMOMADRID. Published February 26, 2017. Accessed January 15, 2024.
<https://www.neumomadrid.org/exacerbaciones-agudas-de-la-fibrosis-pulmonar-idiopatica-fpi/>
 17. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727.
 18. Matteson EL, Aringer M, Burmester GR, Mueller H, Moros L, Kolb M. Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial. *Clin Rheumatol*. 2023;42(9):2311-2319.
 19. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):87-96.
 20. Juge PA, Hayashi K, McDermott GC, et al. Effectiveness and tolerability of antifibrotics in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;64:152312.
 21. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) en el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Published February 2, 2022. Accessed January 22, 2024.
<https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-nintedanib-ofev-en-el-tratamiento-de-enfermedades-pulmonares-intersticiales-cronicas-con-un-fenotipo-progresivo-diferentes-a-la-fibrosis-pulmonar-idi/>
 22. Overview | Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung diseases | Guidance | NICE. Accessed January 22, 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747>
 23. Westerink L, Nicolai JLJ, Postma MJ, van Boven JFM, Boersma C. Cost-Effectiveness of Nintedanib for Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). *Pharmacoecon Open*. 2022;6(5):647-656.
 24. BOLETIN OFICIAL REPUBLICA ARGENTINA - SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS DE SALUD - Resolución 731/2023. Accessed January 9, 2024.
<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/283577>
 25. DOF - Diario Oficial de la Federación. Accessed January 9, 2024.
https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5708285&fecha=10/11/2023#gsc.tab=0
 26. de Colombia M de S y. PS. Plan de Beneficios en Salud. Accessed January 9, 2024.
<https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
 27. BCBSIL. Accessed January 9, 2024.

- <https://www.bcbsil.com/medicare/pdf/2023/pdp-formulary-bas-il-2023.pdf>
28. Mackintosh JA, Keir G, Troy LK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand 2023 revision. *Respirology*. 2024;29(2):105-135.
 29. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47.
 30. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.). Argentina.gob.ar. Published March 14, 2019. Accessed January 24, 2024.
<https://www.argentina.gob.ar/sss salud/programa-medico-obligatorio>
 31. Consulta Pública: medicamento para fibrose pulmonar. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Published July 13, 2018. Accessed January 9, 2024.
<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2018/julho/consulta-publica-medicamento-para-fibrose-pulmonar>
 32. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Accessed January 9, 2024.
<https://www.gov.br/ans>
 33. Problemas de Salud - AUGE - Ministerio de Salud. Accessed January 9, 2024.
<https://auge.minsal.cl/problemasdesalud/index/52>
 34. Normativa Tratamiento Artritis Reumatoidea. Fondo Nacional de Recursos. Published December 16, 2013. Accessed January 9, 2024.
<https://www.fnr.gub.uy/normativa-tratamiento-artritis-reumatoidea/>
 35. G-BA. Accessed January 9, 2024.
https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4696/2021-02-04_AM-RL-XII_Nintedanib-PF-ILD_D-568_EN.pdf
 36. Website.
<https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/expanded-pbs-listing-for-lung-disease-medication>
 37. CADTH- CANADA- RECOMMENDATIONS. Accessed January 9, 2024.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0654%20Ofev%20-%20Final%20CDEC%20Recommendation%20February%2026%2C%202021_For%20Posting.pdf
 38. CADTH- CANADA. Accessed January 20, 2024.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_compelte_SR0393_Esbriet_Apr-17-15.pdf
 39. OFEV - PID (nintédanib). Haute Autorité de Santé. Accessed January 9, 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225386/fr/ofev-pid-nintedanib
 40. HAS- FRANCE. Accessed January 19, 2024.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13850_ESBRIET_PIC_REEV_Avis3_CT13850.pdf

41. Nintedanib Medicare Coverage and Co-Pay Details. GoodRx. Accessed January 9, 2024.
<https://www.goodrx.com/nintedanib/medicare-coverage>
42. AETNA- COVERAGE POLICY. Accessed January 9, 2024.
<https://www.aetnabetterhealth.com/content/dam/aetna/medicaid/pdfs/formulary/guidelines/Ofev-Aetna-Medicaid-Policy-ua.pdf>
43. AETNA POLICY. Accessed January 19, 2024.
<https://www.aetnabetterhealth.com/content/dam/aetna/medicaid/pdfs/formulary/guidelines/Esbriet-Aetna-Medicaid-Policy-ua.pdf>
44. CIGNA COVERAGE POLICY. Accessed January 9, 2024.
https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ip_0312_coveragepositioncriteria_nintedanib.pdf
45. CIGNA COVERAGE POSITION. Accessed January 19, 2024.
https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ip_0311_coveragepositioncriteria_pirfenidone.pdf
46. 1 Recommendations | Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung diseases | Guidance | NICE. Accessed January 9, 2024.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/chapter/1-Recommendations>