



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 022-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE NINTEDANIB EN EL
TRATAMIENTO DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Mayo, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
5. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Carlos Alberto Iberico Barrera - Médico Neumólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de nintedanib en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 022-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

ALAT	Asociación Latinoamericana de Tórax
ATS	American Thoracic Society
CVF	Capacidad vital forzada
DLCO	Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ERS	European Respiratory Society
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FGRFR	Factores de crecimiento de fibroblastos
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática
GPC	Guía de práctica clínica RS
HR	Hazard ratio
JRS	Japanese Respiratory Society
MA	Meta-análisis
OR	Odds ratio
PDGFR	Factor de crecimiento derivados de plaquetas
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
VEGFR	Factor de crecimiento vascular endotelial



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	9
III. METODOLOGIA	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
IV. RESULTADOS.....	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	14
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	14
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	15
iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	17
iv. LITERATURA SUGERIDA POR EL ESPECIALISTA.....	23
V. DISCUSIÓN	27
VI. CONCLUSIONES.....	33
VII. RECOMENDACIONES	34
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXO N°1: Tabla resumen de los resultados de los ensayos INPULSIS I, INPULSIS II y el análisis de data agregada.	38



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la forma más común de neumonía intersticial idiopática. La historia natural de la enfermedad consiste en un deterioro progresivo de los pulmones de origen desconocido. Algunos estudios muestran que existe una migración, proliferación y activación crónica de las células mesenquimales del epitelio alveolar de los pacientes con FPI, lo cual resulta en la formación de fibroblastos y focos de miofibroblastos.
- Nintedanib (Ofev ®, Vargatef®) es un triple inhibidor de las tirosinas quinasas que tiene como blanco a tres receptores de factores de crecimiento involucrados en el desarrollo de fibrosis pulmonar: factores de crecimiento vascular endotelial (VEGFR-1-3), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y β), y factores de crecimiento de fibroblastos (FGRFR1-3). Nintedanib bloquea las vías de señalización que emplean estos receptores, reduciendo la progresión del proceso fibrocito.
- El presente documento expone la evidencia encontrada a la fecha (abril 2017) con respecto al estudio de nintedanib en el tratamiento de FPI. Se incluyen: un artículo que reporta los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados INPULSIS I e INPULSIS II; las recomendaciones de una guía de práctica clínica (GPC) especializada; y una ETS de NICE.
- La GPC identificada emite una recomendación condicional sobre uso de nintedanib en la población de pacientes con FPI. Esto implica que se debe considerar la pertinencia del uso de nintedanib en los contextos específicos, ya sea de pacientes individuales o de instituciones. Dicha clasificación se ha dado principalmente por la baja confianza en los estimados de efecto reportados en los estudios de eficacia de nintedanib.
- Los elaboradores de la ETS del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomiendan el uso de nintedanib siempre y cuando el paciente presente una capacidad vital forzada (CVF) entre 50% y 80% del valor predicho; la compañía comercializadora brinde el descuento acordado sobre el precio de comercialización del medicamento; y el tratamiento sea descontinuado si la enfermedad progresa a los 12 meses. Estas condiciones aseguran la costo-efectividad del medicamento en el sistema de salud del Reino Unido. Cabe resaltar que para ello la compañía comercializadora debió brindar un descuento adicional al precio del medicamento ofertado inicialmente, el cual se mantiene confidencial.
- Los ECA de fase III INPULSIS I y II muestran que, a pesar de que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de



función pulmonar entre los brazos de estudio, esto no se tradujo en diferencias en ninguna de las variables clínicamente relevantes (mortalidad, calidad de vida y exacerbaciones). Adicionalmente, las diferencias reportadas en las variables de función pulmonar son inconsistentes entre los estudios y, en el caso de la tasa anual de reducción en CVF (variable principal del estudio), el análisis estadístico empleado no fue el apropiado.



- En cuanto a la seguridad, se ha encontrado que nintedanib se encuentra asociado a una alta frecuencia de eventos adversos de naturaleza gastrointestinal. Adicionalmente, las agencias reguladoras de la comercialización de nintedanib en Estados Unidos (Food and Drug Administration) y Europa (European Medicines Agency) advierten acerca de los efectos negativos del fármaco sobre el riesgo cardiovascular y la función hepática, así como sobre la toxicidad para embriones y fetos.
- En resumen, la evidencia sobre la eficacia de nintedanib no muestra un beneficio del uso del fármaco sobre los desenlaces de relevancia clínica como lo son la mortalidad, la calidad de vida y las exacerbaciones, en comparación con placebo, por lo que no ofrece un beneficio tangible para el paciente. A esto se adicionan las alertas de seguridad relacionadas a su uso, sugiriendo que los riesgos podrían ser mayores que los beneficios.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de nintedanib en el tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de nintedanib en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática. Así, el médico neumólogo, Carlos Alberto Ibérico Barrera del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Paciente adulto con Dx. de fibrosis pulmonar idiopática confirmada por criterios ATS/ERS con compromiso moderado de la función pulmonar definida como FVC \geq 50% del valor predicho
I	Uso de Nintedanib 150MG V.O. cada 12 horas
C	Placebo: actualmente no se cuenta con ningún tratamiento disponible para la fibrosis pulmonar idiopática
O	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión de la enfermedad: definida como disminución de FVC en 10% en 6 meses. • Disminución de exacerbaciones • Mejoría de calidad de vida • Eventos adversos

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico neumólogo, Carlos Alberto Ibérico Barrera del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Paciente adulto con diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática (confirmada por criterios ATS y ERS) con compromiso moderado* de la función pulmonar
I	Nintedanib
C	Placebo o mejor terapia de soporte
O	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión de la enfermedad (disminución de por lo menos 10% en la capacidad vital forzada en 6 meses) • Presencia de exacerbaciones • Calidad de vida • Eventos adversos • Mortalidad

* Compromiso moderado definido como capacidad vital forzada \geq 50% del valor predicho.

B. ASPECTOS GENERALES

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la forma más común de neumonía intersticial idiopática (NII) (American Thoracic Society and European Respiratory Society 2002). La historia natural de la enfermedad consiste en un deterioro progresivo de los pulmones por causas desconocidas. Aunque los mecanismos detrás del deterioro pulmonar aún no han sido identificados con precisión, algunos estudios muestran que existe una migración, proliferación y activación crónica de las células mesenquimales del epitelio alveolar de los pacientes con FPI, lo cual resulta en la formación de fibroblastos y focos de miofibroblastos (Selman et al. 2001). La activación de los miofibroblastos produce la secreción de grandes cantidades de matriz extracelular, lo cual daña la estructura del tejido pulmonar (Selman et al. 2001). Otro potencial mecanismo propuesto es el de una desregulación del sistema inmune adaptativo que genera inflamación crónica y lleva al desarrollo de FPI (Sisson et al. 2010).

Al 2015, la incidencia global de FPI se encontraba entre 2.8 y 9.3 casos por 100 000 por año, de acuerdo con una revisión sistemática realizada por la división de Epidemiología y Salud Pública de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nottingham en el Reino Unido (Hutchinson et al. 2015). La incidencia es variable entre los continentes, siendo mayor en Norteamérica, seguido de Europa, y finalmente Asia y Sudamérica con la incidencia más baja. A nivel global, se observaron tasas de mortalidad entre 0.2 y 1 por 100 000. En cuanto a la prevalencia, al 2012 ésta se encontró entre 1.25 y 23.4 casos por 100 000 habitantes en Europa, y entre 14 y 27.9 casos por 100 000 habitantes en Estados Unidos (Nalysnyk et al. 2012).

Perú no cuenta con registros públicos de la incidencia o prevalencia de FPI. Entre los países colindantes se tiene que en Brasil la incidencia al 2010 fue de 0.48 por 100 000 habitantes por año (Rufino et al. 2013).

Estas cifras indican que se trata de una enfermedad rara, aunque se ha encontrado que su prevalencia aumenta con la edad. Asimismo, la FPI es más frecuente en hombres que en mujeres en una razón 1.5-1.7:1.

Clínicamente, la FPI se caracteriza por un deterioro de la función pulmonar progresivo, evidenciado en muchos casos por disnea de esfuerzo, tos improductiva, crepitantes bibasales en la auscultación y acropaquias. La historia natural de la enfermedad varía en cada caso, habiéndose identificado dos grandes grupos de pacientes: uno con una progresión lenta y sobrevida larga, y otro con progresión rápida y sobrevida corta. En general, el pronóstico de los pacientes con FPI es malo, siendo la supervivencia media entre 3 y 5 años desde el inicio de los síntomas (Raghu et al. 2011; Ley, Collard, and King 2011). El diagnóstico de FPI incluye la exclusión de otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial. La presencia de un patrón de neumonía intersticial común en una tomografía de alta resolución puede ser indicativo de la patología, sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza a través de biopsia.



En la actualidad no existe una cura para la FPI. Los tratamientos disponibles para los pacientes que sufren de esta condición están dirigidos a disminuir la progresión de la enfermedad y con ello se esperaría aumentar la sobrevida. EsSalud cuenta con azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, n-acetilcisteína y prednisona como alternativas de mejor terapia de soporte para pacientes con FPI.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Nintedanib (Ofev®, Vargatef®) es un triple inhibidor de las tirosinas quinasas que tiene como blanco a tres receptores de factores de crecimiento involucrados en el desarrollo de fibrosis pulmonar: factores de crecimiento vascular endotelial (VEGFR-1-3), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y β), y factores de crecimiento de fibroblastos (FGRFR1-3). Nintedanib bloquea las vías de señalización que emplean estos receptores, reduciendo la progresión del proceso fibrocito (Hilberg et al. 2008).

En abril del 2013, la EMA concedió a la compañía comercializadora de nintedanib (Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany) el estatus de "designación huérfana"¹, bajo el cual se autoriza la comercialización de dicho fármaco en la Unión Europea para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática en adultos, brindándole la exclusividad de mercado ("Public Summary of Opinion on Orphan Designation Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis" - 2017). La última actualización de esta autorización se llevó a cabo en febrero del 2015, fecha en la cual se acordó mantener el estatus del medicamento. Por otra parte, en Octubre del 2014, la FDA aprobó la comercialización del nintedanib (Ofev®) en los Estados Unidos por Boehringer Ingelheim para su uso en pacientes adultos con FPI (Food and Drug Administration 2017).

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el compuesto activo nintedanib 100mg y 150mg cuenta en la actualidad con registro sanitario vigente hasta el 2021 para su comercialización en Perú, como se detalla a continuación (Tabla N° 01):

¹La "designación huérfana" (*orphan designation*) es un estatus que asigna la EMA a los medicamentos que serán utilizados en el tratamiento de condiciones raras. Para lograr éste estatus, se deben cumplir 3 criterios: 1) el medicamento debe tratar, prevenir o diagnosticar una condición que atente contra la vida o sea debilitante crónicamente; 2) la prevalencia de la condición en la Unión Europea debe ser menor o igual a 5 en 10,000; y 3) no se puede autorizar ningún método de diagnóstico, prevención o tratamiento para la condición, y si éste existiera, el medicamento debe ser de beneficio significativo para los pacientes con la condición.

Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo nintedanib – DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por caja de 60 tabletas ¹
EE02701	Vargatef® (nintedanib)	100mg	Cápsula	S/. 11,942.83
EE02687	Vargatef® (nintedanib)	150mg	Cápsula	S/. 17,914.24

¹ Fuente: Kairos

Nintedanib es administrado a través de cápsulas blandas a una dosis recomendada de 150mg dos veces al día. Dada esta dosis, el tratamiento anual con nintedanib tiene un costo de S/. 214,970.88.

Cabe resaltar que la etiqueta de producto farmacéutico nintedanib señala las siguientes advertencias:

- Elevación de enzimas hepáticas: ALT, AST y bilirrubinas
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas y vómitos
- Toxicidad embrio-fetal
- Eventos tromboembólicos arteriales
- Eventos hemorrágicos
- Perforación gastrointestinal

Asimismo, de los eventos adversos consignados en la etiqueta del medicamento nintedanib destacan: eventos adversos más frecuentes (> 5%): diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, elevación de enzimas hepáticas, disminución del apetito, dolor de cabeza, disminución del peso e hipertensión.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de nintedanib en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE); y especializados en neumología como American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), y Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "idiopathic pulmonary fibrosis" (término MeSH), idiopathic pulmonary fibrosis (término general)

Intervención: "nintedanib [Supplementary concept]" (término MeSH), nintedanib (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

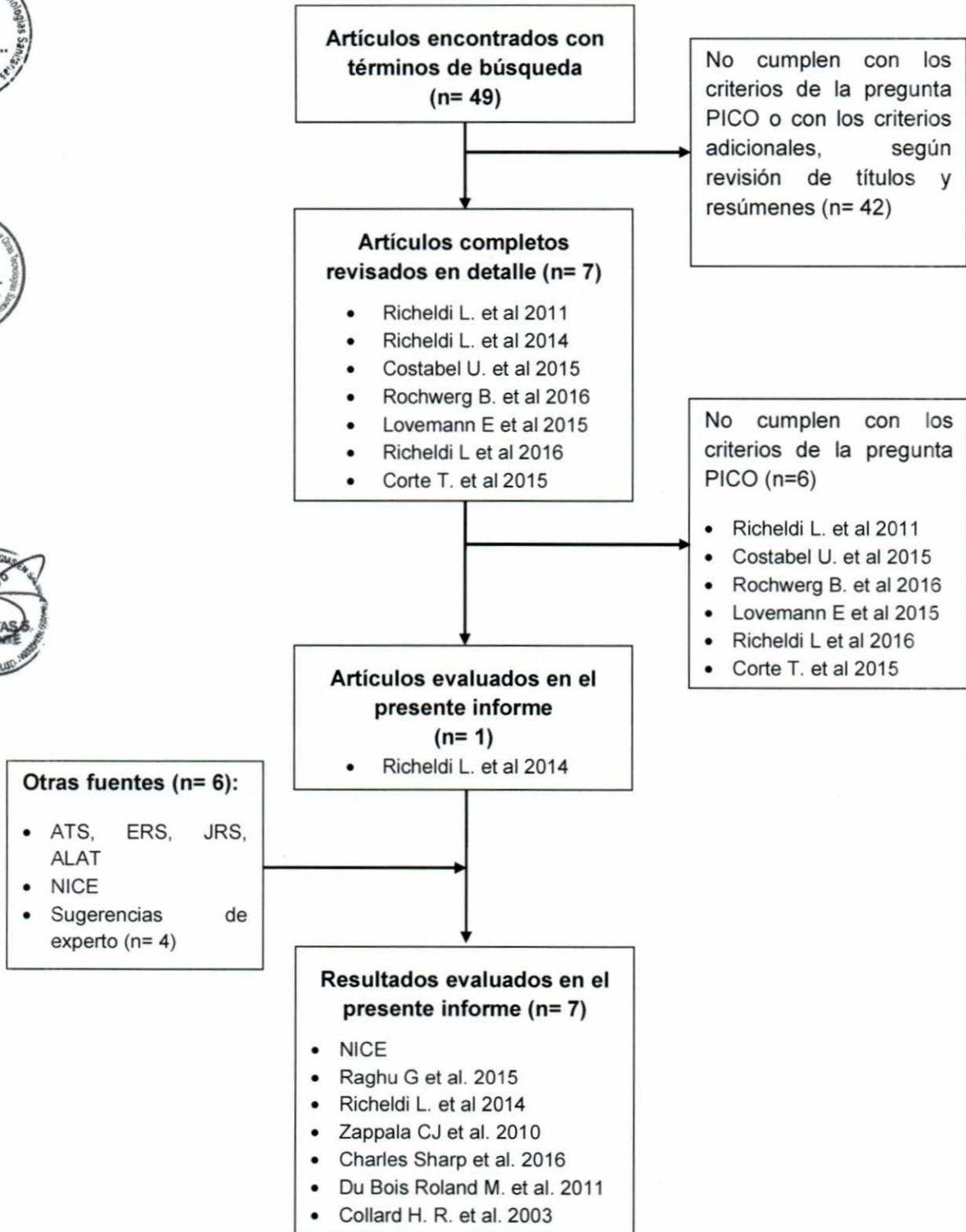
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de nintedanib en el tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).



Guías Clínicas:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Se identificó una guía de práctica clínica realizada por las principales asociaciones internacionales de neumología en conjunto: American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS), y Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT).



Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Se encontró también un documento de consenso mexicano sobre el tratamiento de FPI; sin embargo, este no fue incluido en los resultados del presente dictamen ya que no se emitían recomendaciones de ningún tipo a lo largo del documento, sino solo presenta una revisión de la condición que incluye los tratamientos disponibles a la fecha.



Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Se incluyó una ETS de National Institute for Health and Care Excellence

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA):

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Se identificó un meta-análisis que presenta los resultados de data agregada de dos ECAs de fase III (INPULSIS I e INPULSIS II) y de un ECA de fase II (Richeldi et al. 2016), sin embargo, este no fue incluido en los resultados ya que los ECAs de fase III por si solos corresponden a evidencia de mayor calidad que un meta-análisis en el cual se ha incluido un ensayo de fase II, el cual además fue un ensayo de dosificación. Dichos ensayos de fase III fueron incluidos en el presente dictamen. De relevancia, el meta-análisis apoya los hallazgos de los ECAs de fase III con respecto al efecto de nintedanib sobre la mortalidad.

Ensayos Clínicos Aleatorizados:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Se identificaron dos ECAs de fase III controlados por placebo (INPULSIS I e INPULSIS II) cuyos resultados han sido publicados en un único artículo.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Raghu G et al. An oficial ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. 2015 (Raghu et al. 2015).

Esta GPC de ATS/ERS/JRS/ALAT tuvo como objetivo actualizar las recomendaciones de la guía desarrollada por las mismas instituciones en el 2011 sobre el tratamiento de la FPI, a través de un análisis de la evidencia publicada desde entonces.

Los elaboradores de la GPC responden a la pregunta "¿Se debería usar nintedanib en el tratamiento de pacientes con FPI?" con la siguiente recomendación: "Sugerimos que los clínicos utilicen nintedanib en pacientes con FPI" [Recomendación condicional, confianza moderada en los estimados de efecto]. El uso de una recomendación condicional implica que los clínicos deben evaluar la pertinencia del uso de nintedanib en cada caso particular, es decir que, no está recomendado para toda la población con FPI en general. De manera similar, la recomendación condicional implica que los tomadores de decisiones deberán debatir extensamente en cuanto a la pertinencia del uso de nintedanib en las entidades proveedoras de servicios de salud, en relación a sus contextos específicos.

Esta recomendación condicional está relacionada a que existe tan solo confianza moderada en los estimados de efecto reportados en los ECAs que evalúan la eficacia de nintedanib en la población con FPI, existiendo aun incertidumbre con respecto a los beneficios que ofrece el uso del fármaco en dicha población. En línea con esta interpretación, el suplemento de la guía muestra que, para los desenlaces de mortalidad, cambio anual en CVF (como variable continua medida en mL), y reducción en la CVF<10%, la calidad de la evidencia es moderada. En el caso de la mortalidad y la reducción en la CVF<10%, la calificación de la calidad de evidencia como "moderada" se dio por la observación de una falta seria a la precisión relacionada a la evaluación de dichas variables. Por otro lado, en el caso del cambio anual en la CVF medida como variable continua, la calificación de "moderada" se dio por la observación

de un alto riesgo de sesgo en el análisis, dado por la exclusión de las pérdidas al seguimiento en los resultados finales.

Así, la evidencia que respalda ésta recomendación corresponde a tres ECAs cuyos resultados han dado origen a dos publicaciones (Richeldi et al. 2011; Richeldi, du Bois, et al. 2014). El primero es el ensayo TOMORROW de fase II en pacientes con FPI que evaluó la eficacia y seguridad del uso de 4 dosis diferentes de nintedanib (50mg diarios, 100mg diarios, 150mg diarios, y 150mg BID), en comparación con placebo (Richeldi et al. 2011). La segunda publicación incluye los resultados de los ensayos INPULSIS I e INPULSIS II, los cuales fueron ECAs de fase III que evaluaron la eficacia y seguridad del uso de nintedanib 150mg BID vs placebo en pacientes con FPI (Richeldi, du Bois, et al. 2014). La publicación de los estudios INPULSIS I y II se detallan en la sección resultados por tratarse de los ensayos de mayor nivel de evidencia publicados a la fecha y por responder a la pregunta PICO de interés del dictamen.

La GPC fue desarrollada por un comité multidisciplinario que incluyó especialistas en neumología, alergistas, radiólogos, patólogos y un paciente con FPI. Dichos especialistas trabajaron en conjunto con un grupo de metodólogos expertos en la elaboración de GPCs. La metodología empleada para la elaboración de las recomendaciones fue el sistema GRADE, un método reconocido internacionalmente como un estándar de calidad.

La recomendación de los elaboradores de la GPC responde directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar en la medida en la que se refiere al medicamento y la población específicas de la pregunta. Es posible concluir que la recomendación del uso de nintedanib en los pacientes con FPI se apoya en evidencia de calidad metodológica moderada y con resultados inconsistentes, como se detallará más adelante en la sección resultados.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

National Institute for Health and Care Excellence. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. 2016 ("Nintedanib for Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis | Guidance and Guidelines | NICE" 2017)

Los elaboradores de la ETS de NICE recomiendan el uso de nintedanib en el tratamiento de FPI solo si: 1) el paciente presenta una CVF entre 50% y 80% del valor predicho; 2) la compañía provee nintedanib con el descuento acordado sobre el precio de comercialización; y 3) el tratamiento se detiene si la enfermedad progresa dentro de un periodo de 12 meses (una disminución confirmada de 10% o más en el porcentaje predicho de CVF).



Ésta recomendación se basa en los resultados de tres ECAs, los cuales han sido reportados en dos publicaciones (Richeldi, du Bois, et al. 2014; Richeldi et al. 2011), dos de fase III y uno de fase II. Los tres estudios fueron ensayos multicéntricos, doble-ciego y controlados por placebo, en pacientes con FPI mayores de 40 años. Los dos ECAs de fase III han sido descritos y analizados al detalle en la sección resultados del presente dictamen preliminar. Brevemente se trata de estudios de calidad metodológica moderada, pero inconsistentes entre sí.



La recomendación de los elaboradores de la ETS de NICE responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar en la medida en la que se refiere al uso de nintedanib en la población de pacientes adultos con FPI. Si bien la recomendación de NICE es a favor del uso de nintedanib, es importante resaltar que esta recomendación es condicional a la aplicación de un descuento confidencial al precio de comercialización del medicamento acordado entre NICE y la compañía comercializadora. Más aún, el precio final fue pactado luego de que el equipo de NICE solicitara un descuento adicional por parte de la compañía con la finalidad de asegurar la costo-efectividad del medicamento para el sistema de salud del Reino Unido, en comparación con el uso de pirfenidona, que es el tratamiento disponible en dicho país. Además, nintedanib es recomendado únicamente para pacientes con CVF entre 50% y 80%. El límite inferior está dado en base a que los estudios de eficacia de nintedanib no incluyen a pacientes con CVF menor a 50%, es decir, no incluye los casos más severos. El límite superior está dado en base a que en pacientes con CVF mayor a 80% el uso de nintedanib no es costo-efectivo, en comparación con mejor terapia de soporte. Finalmente, nintedanib es costo-efectivo en el Reino Unido, en comparación con pirfenidona, si, además, se detiene el tratamiento con nintedanib frente a una disminución de 10% o más en el porcentaje predicho de CVF.



Adicionalmente, cabe mencionar algunos puntos considerados por el grupo evaluador de NICE como relevantes en cuanto a la consistencia de la evidencia presentada por la compañía elaboradora de nintedanib. Así, los elaboradores de la ETS resaltan que los resultados de los dos estudios de fase III (INPULSIS 1 y 2) no muestran resultados consistentes. A pesar de esta observación, los evaluadores rescatan que el análisis de data agregada² pre-definido en el protocolo, donde se evalúa la data de ambos estudios, muestra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió nintedanib y el grupo placebo en cuanto a la pérdida de la función pulmonar. Además, el equipo evaluador de NICE toma en cuenta que se trata de una condición que limita la actividad física y que puede llevar a hipoxia, hipertensión pulmonar, paro cardíaco y muerte; y que la sobrevivencia de los pacientes con FPI es de 3 a 4 años, sin incluir a los casos más severos. Asimismo, NICE recogió de los expertos que la ocurrencia de exacerbaciones lleva a la muerte dentro de los siguientes 30 días al 50% los pacientes con FPI, y que aquellos que sobreviven a una exacerbación sufren una reducción



² Se refiere a un *pooled analysis*, donde se toma la data de ambos estudios (INPULSIS 1 y 2) y se analiza en conjunto.

significativa y permanente en la función pulmonar que impacta a su vez sobre la sobrevida y la calidad de vida. Por lo mencionado, la decisión final de NICE es una recomendación favorable al uso de nintedanib, sujeta a las condiciones previamente mencionadas.



iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Richeldi L et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. 2014 (Richeldi, du Bois, et al. 2014)



En éste artículo por Richeldi et al se reporta los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, de fase III, doble-ciego, controlados por placebo de 52 semanas de duración: INPULSIS I e INPULSIS II. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (3:2) a recibir nintedanib 150mg dos veces al día o placebo. El análisis presentado en el artículo es un análisis de data agregada de ambos ECAs. Dicho análisis de data agregada se encuentra pre-especificado en el protocolo de estudio, el cual fue publicado un mes antes de la publicación de los resultados (Richeldi, Cottin, et al. 2014); sin embargo, ésta pre-especificación no se ha encontrado en los registros de clinicaltrials.gov. Dada la cercanía entre la publicación del protocolo (abril 2014) y la publicación de los resultados del estudio (mayo 2014), y en ausencia de otra fuente que permita verificar que el análisis estadístico fue planeado como un análisis de data agregada desde la concepción del estudio, existe incertidumbre con respecto a la afirmación de los autores de una pre-especificación del análisis de data agregada. Esta incertidumbre se ve acentuada por el hecho de que los tamaños muestrales de ambos ensayos clínicos (INPULSIS I y II) fueron calculados de manera independiente, por lo que cada estudio por sí mismo contó con un buen poder estadístico (90%) y un tamaño muestral grande (>500), y por ende no se justifica un análisis de data agregada. Esto es particularmente relevante debido a que, como se verá más adelante, los resultados de los ensayos analizados independientemente no son consistentes entre sí, ni con los resultados del análisis de data agregada.



Los ensayos, en total, incluyeron 1066 pacientes (INPULSIS I: 515 e INPULSIS II: 551) mayores de 40 años diagnosticados con FPI en los últimos 5 años. Estos pacientes debieron presentar un porcentaje de CVF mayor o igual a 50% del valor predicho, una capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono entre 30% y 79% del valor predicho, y una tomografía computarizada de alta resolución de tórax realizada en los últimos 12 meses. De relevancia, cabe mencionar que la población incluida en ambos ensayos no es únicamente de pacientes con función pulmonar disminuida (CVF entre 50% y 80%), sino también se incluyeron pacientes con función pulmonar normal. En línea con esto, la media de porcentaje de CVF de los pacientes es de 80%, que es el punto de corte por encima del cual se considera una función pulmonar normal.

En casos de empeoramiento de la condición luego de los primeros 6 meses de estudio, se permitió el uso de azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, n-acetilcisteína o prednisona, de acuerdo al criterio del investigador. En casos de exacerbaciones agudas reportadas en cualquier momento del estudio, los pacientes podían ser tratados con cualquier medicamento o se podían incrementar las dosis del tratamiento que estuvieran recibiendo, de acuerdo al criterio del investigador. La ocurrencia de exacerbaciones que requieran el uso de otros medicamentos no fue considerada como falla al tratamiento.





El desenlace principal de interés en ambos ECAs fue la tasa anual de reducción en la CVF, medida en mililitros por año, como un indicador del empeoramiento de la función pulmonar. En este punto cabe resaltar que, a la fecha, no se ha evaluado la capacidad predictiva de la tasa anual de reducción en CVF (como variable continua medida en mililitros) sobre la mortalidad, ni sobre otros desenlaces de relevancia clínica (exacerbaciones, calidad de vida). Por ello, la relevancia de los resultados relacionados a esta variable es limitada, tomando en cuenta que es considerada como un desenlace *surrogate*³ que no ha sido validado como tal. Asimismo, es importante mencionar que las variables evaluadas en formato continuo, como es el caso de la tasa anual de reducción en CVF, tienen mayor probabilidad de mostrar diferencias significativas entre grupos, en comparación con las variables categorizadas, y son menos informativas en sí mismas debido a que la aplicabilidad de su interpretación en la práctica clínica es limitada.




Los desenlaces secundarios de relevancia clínica fueron: el tiempo hasta la primera exacerbación aguda determinada por el investigador y el cambio en el puntaje de SGRQ a la semana 52, con respecto al puntaje basal. Otros desenlaces secundarios evaluados fueron el cambio absoluto en CVF (en mililitros y como porcentaje del valor predicho), en comparación con los valores basales, a la semana 52 de tratamiento; la proporción de pacientes con respuesta CVF 5% y 10%, definida como la proporción de pacientes en quienes el porcentaje CVF del valor predicho no disminuye más de 5 o más de 10 puntos porcentuales a la semana 52; el riesgo de una exacerbación aguda; el cambio en el puntaje de cada dominio del SGRQ a la semana 52, en comparación con los valores basales; muerte por cualquier causa; muerte por causas respiratorias; y muerte ocurrida entre la aleatorización y 28 días después de la última dosis de tratamiento.



³Un desenlace *surrogate* se define como una evaluación indirecta que pretende sustituir o reemplaza a un desenlace de relevancia clínica (Raghu et al. 2012). Esto se emplea cuando no es posible evaluar un desenlace clínicamente relevante y es necesario recurrir a otros desenlaces que permitan aproximarse al estudio de dicho desenlace clínicamente relevante. Para que un desenlace *surrogate* pueda ser empleado como tal, este debe ser validado de manera que se cuente con evidencia sólida de que el efecto de la intervención sobre el desenlace *surrogate* predice con certeza y confiabilidad el efecto de la intervención sobre el desenlace clínicamente relevante. A la fecha, no se ha validado ningún desenlace *surrogate* en el estudio de FPI. Los desenlaces clínicamente relevantes en FIP son mortalidad, hospitalización, exacerbaciones, desenlaces reportados por el paciente y funcionalidad.



En el estudio se empleó un análisis por intención a tratar modificado en la evaluación de eficacia y seguridad de toda la data. Se trata de un análisis modificado porque se consideró la data de los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron al menos una dosis del medicamento. Las modificaciones al análisis por intención a tratar se consideran una ruptura de la aleatorización con la consecuente introducción de sesgo en los estimados; sin embargo, este riesgo es despreciable cuando el número de pacientes que no han sido incluidos en el análisis son muy pocos, como es el caso de este estudio donde solo 5 de 1066 participantes no fueron incluidos. Con respecto a la data perdida durante el seguimiento, ésta no fue imputada para análisis de la variable principal de interés del estudio, más bien se empleó un modelo para la estimación del efecto del tratamiento sobre la variable que permita la ausencia de observaciones, bajo la presunción de que éstas se perdieron al azar, aunque no menciona nada de la evaluación de dicha presunción. A pesar de esto, cabe resaltar que las pérdidas al seguimiento no fueron mayores las 30%, por lo cual el riesgo de introducción de sesgo es bajo. Posteriormente, se menciona un análisis de sensibilidad para asegurar que esta presunción no ha introducido sesgo en los estimados.



Todos los autores tuvieron acceso a la data proveniente del estudio, la cual fue analizada por Boehringer Ingelheim, la compañía comercializadora del medicamento. Esto implica que no hubo cegamiento de la data para los encargados del análisis, siendo estos trabajadores de la compañía comercializadora, este hecho resta credibilidad a los resultados presentados en el artículo. Con respecto a esto, en el artículo solo se menciona que los autores garantizan que la data reportada es precisa y completa. Adicionalmente, si bien hubo cegamiento por parte de los investigadores que recolectaron la data, la marcada diferencia en el perfil de eventos adversos entre los grupos podría haber dado a los investigadores una idea de la alocaión de los pacientes, pudiendo sesgar desenlaces sensibles a la subjetividad del investigador, como la CVF. Así, la CVF se evalúa a través de una espirometría, y se puede ver afectada por el desempeño del paciente, el cual es guiado por el investigador, y es el investigador quien determina si el paciente ha realizado la prueba correctamente. Si el paciente no realiza el máximo esfuerzo en la prueba, los resultados no reflejan la verdadera función pulmonar. En este sentido, si bien la espirometría es una prueba estandarizada, ésta se puede ver afectada por el investigador que la lleva a cabo.

Tasa anual de reducción en CVF (en mL)

Esta variable no se encuentra dentro de los desenlaces de interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar; sin embargo, los resultados han sido incluidos por tratarse de la variable principal de los ensayos.

El estudio reporta que, en el análisis de data agregada, la tasa anual de reducción en CVF fue significativamente menor en el grupo que recibió nintedanib (-113.6 mL), en

comparación con el grupo placebo (-223.5 mL) (diferencia: 109.9 mL/año; IC95%: 75.9-144.0; $p < 0.001$).

De manera similar, el artículo reporta las comparaciones entre los grupos (nintedanib y placebo) dentro de cada estudio independientemente (INPULSIS I e INPULSIS II). El análisis del INPULSIS I muestra una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (diferencia: 125.3mL anuales; IC95%: 77.7-172.8; $p < 0.001$); y lo mismo observa en el análisis del INPULSIS II, aunque la diferencia es de menor magnitud (diferencia: 93.7mL anuales; IC95%: 44.8-142.7; $p < 0.001$).

Como se mencionó en la descripción de la metodología del artículo, ésta variable es un desenlace *surrogate* que no ha sido validado como tal en el tratamiento de FPI, por lo que no es posible afirmar que el efecto de la intervención sobre este desenlace predice con confiabilidad el efecto sobre los desenlaces de relevancia clínica (mortalidad, exacerbaciones, calidad de vida). Adicionalmente, la variable ha sido evaluada en un formato continuo, lo cual presenta principalmente dos limitaciones: 1) la probabilidad de encontrar diferencias entre grupos es mayor cuando se utilizan variables continuas que categóricas; y 2) la interpretación de los resultados no es informativa en el sentido de que una mayor diferencia en CVF entre los grupos no da cuenta de un efecto del medicamento que se encuentre asociado a una reducción de la CVF por debajo de un umbral considerado de relevancia.

A estas limitaciones se suman las relacionadas al análisis estadístico empleado en la evaluación de las diferencias entre grupos para esta variable. Así, se tiene que ésta fue analizada empleando un modelo de coeficientes aleatorios, ajustado por edad, sexo y altura, el cual no es apropiado para el análisis de dicha variable en el contexto de un diseño de estudio como el ensayo clínico aleatorizado y donde se puede observar similares medias y proporciones entre los grupos y entre los ensayos. El análisis estadístico apropiado en este caso corresponde a una prueba de T de Student entre los valores de reducción de CVF de los grupos al final del tratamiento; sin embargo, este análisis no ha sido utilizado en el estudio. Asimismo, el ajuste realizado posterior a la aleatorización puede llevar a un sobreajuste de los estimados y por lo tanto a resultados imprecisos. Estas limitaciones en conjunto reducen la confianza en los resultados de la variable tasa anual de reducción en la CVF.

Respuesta CVF (reducción en $CVF \leq 10\%$)

En el análisis de data agregada se reportó que, a la semana 52, el *odds* de presentar una reducción $< 10\%$ fue mayor en el grupo de pacientes que recibió nintedanib, en comparación con placebo (OR:1.6; IC95%:1.2-2.1; $p < 0.001$). En el INPULSIS I, a la semana 52, se reportó también un mayor *odds* de respuesta CVF en el grupo que recibió nintedanib, en comparación con placebo (OR:1.91; IC95%: 1.32-2.79;



$p < 0.001$). Por el contrario, en el INPULSIS II, no se encontraron diferencias significativas en el efecto entre los grupos (OR: 1.29; IC95% 0.89-1.86; $p = 0.18$).

Es posible observar que la magnitud del efecto de la intervención es pequeña y que el límite inferior del intervalo de confianza del estimado se encuentra cercano al 1, tanto en el análisis de data agregada como en el INPULSIS I. Esto, sumado a las limitaciones metodológicas previamente mencionadas que podrían llevar a la introducción de sesgo en los estimados, le resta confiabilidad a la replicabilidad de los resultados positivos reportados. En línea con esto, no hay consistencia entre los resultados del INPULSIS I y el INPULSIS II para esta variable, lo cual crea incertidumbre también con respecto a la confiabilidad en los resultados del análisis de data agregada.

Con respecto a la respuesta CVF cabe mencionar también que su capacidad predictiva sobre la mortalidad no ha sido evaluada a través de modelos predictivos que empleen razones de riesgos (RR) u ORs. Esta ha sido evaluada únicamente a través de análisis de *hazards*, el cual da cuenta del riesgo instantáneo más no de la probabilidad absoluta de muerte. Adicionalmente esta variable no ha sido validada como desenlace *surrogate* en FPI. Por ello, no es posible concluir que el efecto de la intervención sobre este desenlace predice con confiabilidad el efecto sobre las variables clínicamente relevantes mencionadas anteriormente.

Ocurrencia de exacerbaciones agudas

El análisis de data agregada muestra que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el tiempo hasta la primera exacerbación aguda (RR: 0.65; IC95%: 0.39-1.06; $p = 0.08$). Por otra parte, los resultados de los ensayos por separado son contrapuestos. En el INPULSIS I las diferencias no fueron estadísticamente significativas (RR: 1.17; IC95%: 0.56-2.46; $p = 0.68$); mientras que en el INPULSIS II se observaron diferencias estadísticamente significativas (RR: 0.38; IC95%: 0.19-0.77; $p = 0.007$). Además, cabe mencionar que en el INPULSIS I la incidencia de exacerbaciones fue numéricamente mayor en el grupo que recibió nintedanib que en el grupo placebo (6.6 vs. 5.6 por 100 pacientes año).

La contraposición en los resultados de los ensayos INPULSIS por separado les resta confiabilidad a los resultados del análisis de data agregada. Es de notar que ambos estudios son de similar calidad metodológica, por lo que no se podría priorizar el resultado de uno por encima del otro, lo que genera aún más incertidumbre en torno a la interpretación de los resultados encontrados. Así, no se podría concluir que exista un efecto del tratamiento con nintedanib sobre la ocurrencia de exacerbaciones, que es un desenlace de alta relevancia clínica por sus consecuencias sobre la progresión de la enfermedad.



Calidad de vida (Puntaje SGRQ)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el análisis de data agregada para los cambios en el puntaje SGRQ a la semana 52 (diferencia: -1.43; IC95%: -3.09 a 0.23; p=0.09). En el INPULSIS I tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (diferencia: -0.05; IC95%: -2.5 a 2.4; p=0.97); y de manera similar en el INPULSIS II (diferencia: -2.69; IC95%: -3.09 a 0.23; p=0.09). Por lo tanto, el uso de nintedanib no supone un beneficio, en términos de calidad de vida, en comparación a lo observado en el grupo placebo.



Mortalidad

En el análisis de data agregada, a la semana 52, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cualquier causa (HR: 0.7; IC95%: 0.43-1.12; p=0.14), mortalidad por causas respiratorias (HR:0.74; IC95%:0.41-1.34; p=0.34), ni muertes ocurridas entre la aleatorización y los 28 días posteriores a la culminación del tratamiento (HR:0.68; IC95%:0.39-1.19; p=0.16). Esto quiere decir que no se ha observado un beneficio del uso de nintedanib sobre la mortalidad. Este resultado constituye uno de los más importantes del estudio, ya que la mortalidad es la variable más relevante en la evaluación de tratamiento de FPI (Raghu et al. 2012). El artículo no reporta los resultados de los ensayos INPULSIS por separado.



Eventos adversos

El evento adverso más frecuente en ambos ensayos fue la diarrea, la cual se mostró bastante más frecuente en el grupo que recibió nintedanib en comparación con placebo (INPULSIS I: 61.5% y 18.6%, respectivamente; INPULSIS II: 63.2% y 18.3%, respectivamente). En línea con esto, 28 pacientes descontinuaron el tratamiento con nintedanib a causa de la diarrea, y solo uno en el grupo placebo. De manera similar, se observó una mayor proporción de pacientes que presentaron vómitos en los grupos que recibieron nintedanib, en comparación con placebo (INPULSIS I: 12.9% y 2%, respectivamente; INPULSIS II: 10.3 y 3.2%, respectivamente).

El artículo menciona que se observó una frecuencia similar de eventos adversos serios entre los grupos en ambos ensayos. Sin embargo, no se han reportado estimados ni valores p de las pruebas de comparación para ningún evento adverso. Adicionalmente, los eventos adversos en general sí se observaron con mayor frecuencia en el grupo que recibió nintedanib, en comparación con placebo, en línea con lo mencionado en el párrafo anterior.

Con respecto al artículo por Richeldi et al se puede concluir entonces que éste no representa evidencia consistente que apoye el uso de nintedanib en pacientes con FPI. Esto se debe principalmente a que los resultados de los ensayos paralelos INPULSIS I e INPULSIS II presentan resultados contrapuestos para las diferentes variables evaluadas, a pesar de ser de igual diseño calidad metodológica y tamaño muestral; y a su vez se diferencian de los resultados del análisis de data agregada. Adicionalmente, la variable primaria del estudio y algunas de las variables secundarias son empleados como desenlaces *surrogate* de variables clínicamente relevantes como mortalidad, calidad de vida y ocurrencia de exacerbaciones, a pesar de que no han sido validados como tales. Finalmente, el estudio no mostró resultados consistentes con respecto a un beneficio de nintedanib sobre los desenlaces de relevancia clínica como la mortalidad, la ocurrencia de exacerbaciones y la calidad de vida.

Los resultados de ambos ensayos y del análisis de data agregada se resumen en el Anexo N°1

iv. LITERATURA SUGERIDA POR EL ESPECIALISTA

El Dr. Carlos Ibérico, neumólogo especialista envió los siguientes estudios como evidencia que pudiera respaldar el uso de la tasa anual de cambio en CVF medida en mililitros o la reducción en CVF >10% como desenlaces *surrogate* de los desenlaces clínicamente relevantes (mortalidad, exacerbaciones y/o calidad de vida).

Zappala CJ et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. 2010 (Zappala et al. 2010).

En este estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con FPI y NII se evaluó la capacidad predictiva de la reducción clínicamente relevante en CVF, dada por una reducción mayor al 10%, y de la reducción marginal en CVF, dada por una reducción entre 5% y 10%. Para ello se utilizó un análisis de *hazards* proporcionales.

En pacientes con FPI, el estudio reportó que el riesgo instantáneo de muerte fue mayor en aquellos que presentaron una disminución en el porcentaje de CVF mayor a 10%, en comparación con los que mantuvieron una CVF estable (HR: 2.8; IC95%: 1.54-5.06; p<0.001). En este punto es importante mencionar que se trata de una asociación de pequeña magnitud, donde el límite inferior del intervalo de confianza se aleja tan solo ligeramente del 1.

Dado que el análisis de *hazards* da cuenta únicamente del riesgo instantáneo, y en tal sentido es condicional a un intervalo de tiempo, no se puede concluir con certeza con respecto al HR como indicador de riesgo relativo de muerte relacionada a la reducción en CVF, como si lo permitiría un OR o un RR. A estas limitaciones se suman las



propias de un estudio de tipo observacional. Es así que, dada la naturaleza observacional del estudio, no es posible atribuir el riesgo de muerte observado únicamente a las variaciones en la CVF, ni se puede afirmar que se trata de una relación de tipo causal.

Charles Sharp et al. A comparison of multidimensional indices to predict outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. 2017 (Sharp, Adamali, and Millar 2017)

Este estudio de cohorte retrospectivo (2007-2014) evaluó parámetros asociados a mortalidad por cualquier causa en pacientes con IPF. Los parámetros evaluados incluyeron hipertensión pulmonar, el ratio volumen expirado forzado en el primer segundo (VEF_1)/CVF de la evaluación inicial, CVF de la evaluación inicial, capacidad de difusión pulmonar (D_{LCO}), incapacidad de completar la prueba de D_{LCO} , iniciación de terapia de oxigenación a largo plazo, prueba de caminata de 6 minutos, desaturación por esfuerzo, cambios en D_{LCO} y cambios en la distancia caminada. Para la evaluación del valor predictivo de estas variables los autores emplearon un análisis de *hazards* proporcionales. Sin embargo, tal como se mencionó anteriormente, este análisis no permite concluir con respecto a la probabilidad absoluta de muerte asociada a los factores mencionados, sino solo la probabilidad condicional a la sobrevivida hasta el momento de la evaluación.

El estudio reporta que, en el análisis univariado, la CVF inicial mostró un efecto estadísticamente significativo sobre la sobrevivida ($p < 0.05$), aunque no menciona la magnitud de esta asociación. Sin embargo, cuando se llevó a cabo un modelo multivariado incluyendo todos los parámetros asociados en el análisis univariado, únicamente sexo y D_{LCO} mantuvieron la asociación significativa. A pesar de esto el estudio reporta que el mejor modelo, elegido empleando los criterios de información bayesianos (BIC), incluyó CVF inicial, sexo, D_{LCO} , incapacidad de completar la prueba D_{LCO} y la iniciación de terapia de oxigenación a largo plazo.

En relación a la relevancia del estudio por Sharp et al para el presente dictamen preliminar, cabe mencionar que este no responde a la necesidad de contar con evidencia que respalde el uso de la tasa anual de cambio en CVF como desenlace *surrogate* de la mortalidad, ni el uso de cambio en $CVF \geq 10\%$. Adicionalmente, hay que resaltar que en el modelo multivariado solo sexo y D_{LCO} mostraron un efecto estadísticamente significativo sobre la sobrevivida, lo que quiere decir que la función pulmonar, evaluada a través de la CVF, al inicio del diagnóstico no se encontró asociada a mayor mortalidad en el estudio por Sharp et al.

Du Bois Roland M. et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. 2011 (du Bois, Weycker, Albera, Bradford, Costabel, Kartashov, Lancaster, et al. 2011)

El objetivo de este estudio fue desarrollar un puntaje de riesgo de mortalidad que permita cuantificar el pronóstico individual de pacientes con IPF. Para ello se empleó la población de pacientes de dos ensayos clínicos que presentaron la evaluación de la semana 24 (n total=1099). Se seleccionaron los siguientes parámetros evaluados en el marco de los ensayos clínicos: sexo, raza, estatus de fumador, historia de enfermedad cardiovascular, presencia de patrón de panal en la tomografía de alta resolución, uso de oxígeno suplementario, historia de biopsia de pulmón, edad, índice de masa corporal, uso de medicamentos concomitantes, porcentaje del valor predicho de CVF, porcentaje del valor predicho de D_{LCO} y puntaje del cuestionario de San Diego de dificultad para respirar.

De relevancia, el estudio reportó que la disminución en el porcentaje del valor predicho de CVF $\geq 10\%$ a la semana 24 está relacionado a la mortalidad por cualquier causa en un modelo comprensivo que incluyó también a la edad, la historia de hospitalización por enfermedad respiratoria, la medición basal del porcentaje del valor predicho de CVF, la medición basal del porcentaje del valor predicho de D_{LCO} , la reducción en el porcentaje del valor predicho de $D_{LCO} \geq 15\%$ a la semana 24, y una mejoría en el cuestionario de calidad de vida >20 puntos. Así, el estudio reporta que el riesgo instantáneo de muerte en pacientes con una disminución mayor al 10% en la CVF es 3.65 veces el riesgo instantáneo en aquellos con reducciones menores a 5% (IC95%: 2.03-6.57, $p < 0.001$). Nuevamente, los resultados de riesgo instantáneo no permiten concluir con respecto a la magnitud del efecto de la variable sobre la probabilidad absoluta de muerte. Adicionalmente, el artículo no muestra ninguna grafica que permita evaluar la proporcionalidad de los *hazards* en el tiempo, por lo que no es posible conocer si los estimados de HR son válidos.

Collard H. R. et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. 2003 (Collard et al. 2003)

En este estudio se presentan los resultados del análisis de la data obtenida prospectivamente de una cohorte de 81 pacientes con FPI evaluados entre 1982 y 1996. Se reportan resultados del seguimiento de 6 meses en los 81 pacientes, y de 12 meses en un sub-grupo de 51 pacientes. Se evaluó el volumen de gas torácico, volumen residual, capacidad pulmonar total, CVF, VEF1, capacidad de difusión del monóxido de carbono, pH arterial, bicarbonato en suero y saturación de oxígeno. Se empleó un modelo de *hazards* proporcionales de Cox para determinar el efecto del cambio en las variables a los 6 meses y 12 meses sobre la supervivencia. Este modelo se



ajustó por edad y se estratificó por estatus de fumador. Además, se obtuvieron los HRs ajustados por los valores basales de las variables.

El artículo reporta que el cambio en el porcentaje de CVF del valor predicho a los 6 meses fue un predictor de sobrevida en los pacientes con FPI, y que esta relación se mantuvo incluso luego de ajustar por los valores basales de CVF. Los estimados y los valores p de esta asociación no se reportaron en el artículo en sí, sino en un suplemento del mismo donde se observa un HR de 0.934 con un valor $p < 0.001$. Dicho HR corresponde al cambio en una unidad en el porcentaje de CVF, es decir, cambio en un punto porcentual. Adicionalmente, el artículo muestra un estimado de la sobrevida a 5 años de los pacientes que 1) han mejorado su CVF en 10% o más en 6 meses ($n=9$), 2) no han variado su CVF en más de 10% en 6 meses ($n=50$), y 3) han disminuido su CVF en más de 10% en 6 meses ($n=22$). La sobrevida se estimó para estos tres grupos dentro de estratos según estado de fumador (nunca ha fumado, solía fumar, fuma actualmente). Así, se reportó el menor porcentaje de pacientes sobrevivientes a 5 años en el grupo que mostró una disminución en CVF mayor al 10% en 6 meses, y que a su vez habían sido fumadores (porcentaje: 17.8%, IC95%: 6.7-47).

En relación a la relevancia de estos resultados cabe mencionar que el HR del cambio en un punto porcentual de CVF no brinda información de interés para el presente dictamen en la medida en la que no hace referencia al efecto de la tasa anual de cambio en CVF medido en mL ni la reducción en $CVF \geq 10\%$ sobre la mortalidad. Además, porque la evaluación del *hazard* da cuenta únicamente del riesgo instantáneo de muerte, relativo al tiempo de supervivencia, más no de la probabilidad de muerte en aquellos con una reducción de $CVF > 10\%$ en comparación con los que no sufrieron esa reducción.

Como comentario final en relación a los estudios sugeridos por el especialista cabe resumir los puntos resaltantes: 1) todos evalúan la relación entre la reducción en CVF y la mortalidad a través de análisis de hazards proporcionales, lo cual da cuenta del riesgo instantáneo y la probabilidad condicional de muerte, mas no la probabilidad absoluta de muerte asociada a la reducción en CVF; 2) Aun observándose una relación entre la CVF y la mortalidad, la reducción en $CVF \geq 10\%$ no ha sido validada como un desenlace *surrogate* de mortalidad (ni calidad de vida ni exacerbaciones) en la población de interés del presente dictamen preliminar, por lo que la validez de los resultados de dicha variable en los ensayos clínicos es limitada.



V. DISCUSIÓN

El presente documento expone la evidencia encontrada a la fecha (abril 2017) con respecto al estudio de nintedanib en el tratamiento de FPI. Así, se incluyen como parte de los resultados del dictamen: un artículo que reporta los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados INPULSIS I e INPULSIS II; las recomendaciones de una GPC especializada realizada en conjunto por las principales organizaciones internacionales encargadas del estudio de FPI (ATS, ERS, JRS y ALAT); y una ETS llevada a cabo por NICE.



La GPC mencionada recomienda el uso de nintedanib en pacientes con FPI de manera condicional. De acuerdo a los lineamientos de la GPC, esto quiere decir que, el uso del fármaco no está recomendado para todos los pacientes con FPI, sino más bien los clínicos deberán evaluar la pertinencia del uso del fármaco en cada paciente de manera individual. Principalmente debido a que los estudios sobre la eficacia y seguridad del fármaco están restringidos a la población con función pulmonar moderada o normal (CVF>50%), y a que aquellos con función pulmonar normal (CVF>80%) deben ser manejados con mejor terapia de soporte. Asimismo, desde la perspectiva de los tomadores de decisiones, esta recomendación condicional implica que estos deberán debatir extensamente acerca de la pertinencia del uso de nintedanib en los contextos específicos de las entidades prestadoras de servicios de salud. Esto está relacionado a que la confianza en los estimados de efecto reportados en los estudios sobre nintedanib es tan solo moderada, por lo que existe aún incertidumbre con respecto a los beneficios que ofrece el uso del fármaco a la población con FPI.



Así, los estudios que respaldan la recomendación de la GPC sobre el uso de nintedanib corresponden a un ECA de fase II (TOMORROW) y dos ECAs de fase III (INPULSIS I e INPULSIS II). El ECA de fase II es un estudio de dosis en paralelo que incluye también un grupo placebo, y los ECAs de fase III evalúan la eficacia y seguridad de nintedanib 150mg BID (dosis recomendada), también en comparación con placebo. La evidencia ha sido graduada por los elaboradores de la GPC, siguiendo los lineamientos del sistema GRADE, como evidencia de calidad moderada, lo cual quiere decir que estudios posteriores podrían tener un impacto importante en la confianza sobre el estimado de efecto y podrían modificar dicho estimado. Esta baja confiabilidad en los resultados de eficacia de los ensayos está relacionada a las observaciones de imprecisión y riesgo de sesgo en los estudios, evaluadas con la metodología GRADE. Por ello, si bien la GPC recomienda el uso de nintedanib en cierta población de pacientes con FPI, es necesario considerar que se trata de una recomendación condicional con implicancias importantes sobre la toma de decisiones, tanto a nivel de práctica clínica como a nivel institucional.



Por otra parte, se identificó una ETS de NICE que evaluó el uso de nintedanib en la población con FPI dentro del sistema de salud del Reino Unido. Los elaboradores de la

ETS recomiendan el uso de nintedanib solo si se cumple con 3 condiciones: 1) el paciente debe presentar una CVF entre 50% y 80% del valor predicho, 2) la compañía debe proveer el descuento acordado sobre el precio de comercialización de nintedanib, y 3) el tratamiento debe ser discontinuado si la enfermedad progresa a los 12 meses. Con respecto al primer punto, esto se debe a que los ensayos clínicos han evaluado el uso de nintedanib únicamente en la población con CVF>50%, y que la recomendación para aquellos con CVF>80% (función pulmonar "normal") es el uso de mejor terapia de soporte. El segundo punto está relacionado a la costo-efectividad del medicamento, la cual ha sido alcanzada únicamente tras un descuento brindado por la compañía comercializadora sobre el precio de comercialización del fármaco. De manera similar, el tercer punto debe cumplirse, de manera adicional al descuento, para asegurar la costo-efectividad del tratamiento con nintedanib en el Reino Unido.



Las recomendaciones de NICE se basaron en los mismos tres ensayos clínicos utilizados por la GPC descrita previamente para emitir la recomendación condicional del uso de nintedanib (INPULSIS I, INPULSIS II y TOMORROW). Como se mencionó, de estos, los ensayos de fase III INPULSIS I e INPULSIS II han sido incluidos como parte de los resultados del presente dictamen preliminar por tratarse del mayor nivel de evidencia disponible.



Así, en cuanto a los ensayos clínicos identificados, en el presente documento se toma la evidencia de los ECAs de fase III: INPULSIS I e INPULSIS II. Los resultados de ambos ensayos paralelos son reportados en un artículo por Richeldi et al en el 2014, en el cual se presenta un análisis de la data agregada, así como los resultados de los ensayos de manera individual. Esto permite observar que existe cierta inconsistencia en los resultados entre los ensayos, así como entre los mismos y los resultados del análisis de data agregada. En este punto cabe mencionar que no se tomó el ensayo de fase II TOMORROW como parte de los resultados del presente dictamen ya que se contaba con dos ensayos de fase III, los cuales constituyen el mayor nivel de evidencia disponible, por lo que el ensayo de fase II pierde relevancia.



Con respecto a los ensayos INPULSIS, es importante resaltar que la variable evaluada como desenlace primario fue la tasa anual de reducción en la CVF, medida como variable continua en mililitros por año, como un indicador del empeoramiento de la función pulmonar. El deterioro de la función pulmonar se ha empleado comúnmente como un indicador de progresión de la enfermedad, y por lo tanto como un desenlace *surrogate* de los desenlaces de relevancia clínica (mortalidad, calidad de vida y exacerbaciones). Sin embargo, se desconoce el valor predictivo de la función pulmonar evaluada como variable continua sobre los desenlaces de relevancia clínica, y esta no ha sido validada como un desenlace *surrogate*. Adicionalmente, es importante tener en cuenta que la probabilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos es mayor al emplear variables continuas, en comparación con variables categóricas, por lo que los resultados del análisis de dicha variable se deben contrastar con los análisis de la función pulmonar que emplea

categorías de CVF. A estas limitaciones se suma que la variable (i.e. tasa anual de reducción en la CVF) fue analizada empleando un modelo de coeficientes aleatorios, ajustado por edad, sexo y altura, el cual no es apropiado para el análisis de dicha variable en el contexto de un diseño de estudio como el ensayo clínico aleatorizado y donde se puede observar similares medias y proporciones entre los grupos y entre los ensayos. El análisis estadístico apropiado en este caso corresponde a una simple prueba de T de Student entre los valores de reducción de CVF de los grupos al final del tratamiento; sin embargo, este análisis no ha sido utilizado en el estudio. Asimismo, el ajuste realizado posterior a la aleatorización puede llevar a un sobreajuste de los estimados y por lo tanto a resultados imprecisos. Estas limitaciones en conjunto reducen la confianza en los resultados de la variable tasa anual de reducción en la CVF.

En los estudios INPULSIS I e INPULSIS II se evaluó también como variable secundaria la respuesta CVF, definida como una reducción en el porcentaje del valor predicho de CVF menor a 10% a la semana 52, con respecto a los valores basales. El punto de corte de 10% ha sido elegido por su valor predictivo de mortalidad asociada a la FPI. Con respecto a esto, se han publicado estudios que modelan a la CVF en formato categórico como variable predictiva de mortalidad en FPI (du Bois, Weycker, Albera, Bradford, Costabel, Kartashov, King, et al. 2011), empleando análisis de *hazards* proporcionales. De estos, el más reciente muestra que una reducción en el porcentaje del valor predicho de CVF $\geq 10\%$ y $< 15\%$ en cualquier momento del estudio se encuentra asociado a un mayor riesgo de muerte, en comparación con una reducción $< 5\%$ (HR:2.2; IC95%:1.1-4.4). Se puede observar que se trata de una asociación de pequeña magnitud, donde el límite inferior del intervalo de confianza se encuentra muy cercano al 1.0; y que en el artículo no se reporta el valor p de la prueba. Si bien existe consistencia entre este estudio y otros de similar naturaleza, ninguno permite concluir con respecto a la probabilidad absoluta de muerte asociada a una reducción en CVF mayor al 10%, ni validan el uso de la función pulmonar como un desenlace *surrogate* de mortalidad en pacientes con FPI.

Adicionalmente, en los estudios INPULSIS se evaluaron como variables secundarias la incidencia de exacerbaciones agudas, la calidad de vida y la mortalidad. Estas tres variables corresponden a las identificadas por los especialistas como los desenlaces de mayor relevancia clínica en el estudio de FPI (Raghu et al. 2012), y sus resultados se discuten en los siguientes párrafos.

Así, se tiene que, en cuanto a la función pulmonar evaluada a través de la tasa anual de cambio en CVF, el análisis de data agregada de los estudios INPULSIS I y II arrojó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (dif: 109.9 mL/año; IC95%: 75.9-144.0; $p < 0.001$). Esto fue consistente con los resultados del análisis de los ensayos por separado. Sin embargo, como se mencionó previamente, el análisis de esta variable *surrogate*, ya sea empleando la data agregada o de cada ensayo por separado, tiene limitaciones serias que reducen grandemente la confiabilidad en estos



resultados. Adicionalmente, con respecto a la relevancia de la evaluación de la tasa anual de cambio en CVF, hay que mencionar que no se ha estudiado su asociación con las variables clínicamente relevantes por lo que las diferencias encontradas para dicha variable no necesariamente indican una respuesta al tratamiento que signifique una mejoría en la calidad de vida, la mortalidad o la ocurrencia de exacerbaciones, y por lo tanto no refleje un beneficio tangible para el paciente.

En relación a la función pulmonar evaluada a través de la respuesta CVF (variable categórica), el estudio reporta que en el análisis de data agregada se observó un mayor *odds* de respuesta en el grupo que recibió nintedanib en comparación con el grupo placebo (OR:1.6; IC95%:1.2-2.1; $p<0.001$). Estos resultados no fueron consistentes con los encontrados en el análisis de los ensayos por separado. Así, mientras que en el INPULSIS I se observó un efecto positivo de nintedanib sobre la respuesta CVF (OR:1.91; IC95%: 1.32-2.79; $p<0.001$), esto no se observó en el INPULSIS II (OR: 1.29; IC95%:0.89-1.86; $p=0.18$). Es posible observar que tanto en el análisis de data agregada como en el INPULSIS I la magnitud del efecto es pequeña y el intervalo de confianza muestra que el límite inferior se encuentra muy cercano al 1. A esto se suma que no se observaron diferencias en el INPULSIS II. La inconsistencia en los resultados y el efecto marginal encontrado en el análisis de data agregada y el INPULSIS I generan incertidumbre con respecto al beneficio del uso de nintedanib en términos de este desenlace y la replicabilidad de estos resultados en otras poblaciones, así como la aplicabilidad en la práctica clínica. Adicionalmente, como ya se mencionó, la respuesta CVF se ha encontrado asociada al riesgo instantáneo de muerte; sin embargo, esta no ha sido validada como un desenlace *surrogate* de los desenlaces de clínicamente relevantes.

Los ensayos INPULSIS evaluaron también el efecto de nintedanib sobre la ocurrencia de exacerbaciones, la calidad de vida y la mortalidad. Así, el estudio por Richeldi et al 2014 reporta que en el análisis de data agregada no se observaron diferencias en el tiempo hasta la ocurrencia de una exacerbación aguda entre los brazos de estudio (RR: 0.65; IC95%:0.39-1.06; $p=0.08$). Contradictoriamente, mientras que en el INPULSIS I tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos (RR: 1.17; IC95%:0.56-2.46; $p=0.68$), estas sí se encontraron en el INPULSIS II (RR:0.38; IC95%: 0.19-0.77; $p=0.007$). Nuevamente se muestran resultados contrapuestos entre los ensayos gemelos INPULSIS I e INPULSIS II, y por lo tanto se tienen resultados inconsistentes con lo observado en el análisis de data agregada. Cabe mencionar que, a diferencia de lo observado con las variables de función pulmonar, en este caso el análisis de data agregada muestra resultados negativos, que no apoyan el uso de nintedanib en la población con FPI.

En cuanto a la calidad de vida, el artículo reporta que en el análisis de data agregada no se observó un efecto del uso de nintedanib sobre esta variable, evaluada a través del puntaje SGRQ, en comparación con placebo (diferencia: -1.43; IC95%: -3.09 a 0.23; $p=0.09$). De manera similar en el INPULSIS I tampoco se observaron diferencias



estadísticamente significativas en la calidad de vida entre el grupo que recibió nintedanib y el grupo placebo (diferencia: -0.05; IC95%: -2.5 a 2.4; $p=0.97$); y este fue el caso también del INPUSLSIS II (diferencia: -2.69; IC95%: -3.09 a 0.23; $p=0.09$). Por lo tanto, el uso de nintedanib no supone un beneficio, en términos de calidad de vida, en comparación a lo observado en el grupo placebo.

Finalmente, en el artículo se muestran los resultados de mortalidad por cualquier causa, la cual es la variable de eficacia de mayor relevancia. Así, el estudio reporta una mortalidad global similar entre el grupo que recibió nintedanib y el grupo placebo (HR: 0.7; IC95%: 0.43-1.12; $p=0.14$). Estos resultados muestran que no hay un efecto de nintedanib sobre la mortalidad a la semana 52. A pesar de ello, será importante contar con los resultados de estudios a largo plazo donde se evalúe este parámetro en un rango más amplio de tiempo.

Del artículo por Richeldi et al 2014 se puede concluir entonces que, a pesar de que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de función pulmonar entre los brazos de estudio, esto no se tradujo en diferencias en ninguna de las variables clínicamente relevantes (mortalidad, calidad de vida y exacerbaciones). Adicionalmente, las diferencias reportadas en las variables de función pulmonar son inconsistentes entre los estudios y, en el caso de la tasa anual de reducción en CVF (variable principal del estudio), el análisis estadístico empleado no fue el apropiado, tal como se menciona previamente.

Con respecto al perfil de seguridad de nintedanib, los ensayos INPULSIS I y II mostraron una frecuencia de diarrea mucho mayor en los pacientes que recibieron nintedanib, en comparación con placebo (61.5% vs 18.6%). En línea con esto, 28 pacientes discontinuaron el tratamiento con nintedanib a causa de diarrea, mientras que esto se dio en un solo caso en el grupo placebo. Se observó también una mayor proporción de pacientes que presentaron vómitos en los grupos que recibieron nintedanib, en comparación con placebo.

En concordancia con lo observado en los ensayos INPULSIS, tanto la FDA como la EMA señalan a los desórdenes gastrointestinales como eventos adversos del uso de nintedanib e indican que se debe discontinuar el tratamiento con el fármaco si estos se presentan de manera severa o persistente. Adicionalmente, listan una serie de precauciones y alertas de seguridad que deben ser tomadas en cuenta. Así, las agencias reguladoras advierten contra el uso de nintedanib en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado, recomiendan el monitoreo de enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento, recomiendan precaución en pacientes con alto riesgo cardiovascular, y advierten sobre el riesgo de perforaciones gastrointestinales y eventos de sangrado en general. Asimismo, advierten que el uso de nintedanib puede causar daño a los embriones y fetos.



En resumen, la evidencia sobre la eficacia de nintedanib es inconsistente en cuanto a la función pulmonar (desenlace *surrogate*) y no muestra un efecto del uso del fármaco sobre los desenlaces de relevancia clínica como lo son la mortalidad, la calidad de vida y las exacerbaciones, por lo que no ofrece un beneficio tangible para el paciente, en comparación con placebo. A esto se adicionan las alertas de seguridad relacionadas a su uso, las cuales advierten principalmente sobre problemas gastrointestinales, cardiovasculares y hepáticos, por lo que existe incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio relacionado al uso de nintedanib.



VI. CONCLUSIONES

- El presente documento expone la evidencia encontrada a la fecha (abril 2017) con respecto al estudio de nintedanib en el tratamiento de FPI. Se incluyen: un artículo que reporta los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados INPULSIS I e INPULSIS II; las recomendaciones de una GPC especializada; y una ETS de NICE.
- La GPC de ATS, ERS, JRS y ALAT emite una recomendación condicional sobre uso de nintedanib en la población de pacientes con FPI. Esto implica que se debe considerar la pertinencia del uso de nintedanib en los contextos específicos, ya sea de pacientes individuales o de instituciones. Dicha clasificación se ha dado principalmente por la baja confianza en los estimados de efecto reportados en los estudios de eficacia de nintedanib.
- Los elaboradores de la ETS recomiendan el uso de nintedanib siempre y cuando el paciente presente una CVF entre 50% y 80% del valor predicho, la compañía comercializadora brinde el descuento acordado sobre el precio de comercialización del medicamento, y el tratamiento sea discontinuado si la enfermedad progresa a los 12 meses. De no cumplirse estas condiciones, nintedanib no sería costo-efectivo en el sistema de salud del Reino Unido.
- Los ECA de fase III INPULSIS I y II muestran que, a pesar de que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de función pulmonar entre los brazos de estudio, esto no se tradujo en diferencias para ninguna de las variables clínicamente relevantes (mortalidad, calidad de vida y exacerbaciones). Adicionalmente, las diferencias reportadas en las variables de función pulmonar son inconsistentes entre los estudios y, en el caso de la tasa anual de reducción en CVF (variable principal del estudio), el análisis estadístico empleado no fue el apropiado.
- En cuanto a la seguridad, se ha encontrado que nintedanib, en comparación a placebo, se encuentra asociado a una mayor frecuencia de eventos adversos de naturaleza gastrointestinal. Adicionalmente, las agencias reguladoras de la comercialización de nintedanib en Estados Unidos y Europa advierten acerca de los efectos negativos del fármaco sobre el riesgo cardiovascular y la función hepática, así como sobre la toxicidad para embriones y fetos.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de nintedanib en el tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.





VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos tratantes mantenerse alertas a las nuevas tecnologías que pueda aparecer en el tratamiento de FPI, así como a nueva evidencia que pueda surgir en relación a la eficacia y seguridad de nintedanib.



VIII. BIBLIOGRAFÍA



American Thoracic Society, and European Respiratory Society. 2002. "American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) Was Adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165 (2): 277–304. doi:10.1164/ajrccm.165.2.ats01.



Bois, Roland M. du, Derek Weycker, Carlo Albera, Williamson Z. Bradford, Ulrich Costabel, Alex Kartashov, Talmadge E. King, et al. 2011. "Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Test Properties and Minimal Clinically Important Difference." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 184 (12): 1382–89. doi:10.1164/rccm.201105-0840OC.

Bois, Roland M. du, Derek Weycker, Carlo Albera, Williamson Z. Bradford, Ulrich Costabel, Alex Kartashov, Lisa Lancaster, et al. 2011. "Ascertainment of Individual Risk of Mortality for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 184 (4): 459–66. doi:10.1164/rccm.201011-1790OC.



Collard, Harold R., Talmadge E. King, Becki Bucher Bartelson, Jason S. Vourlekis, Marvin I. Schwarz, and Kevin K. Brown. 2003. "Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168 (5): 538–42. doi:10.1164/rccm.200211-1311OC.

Food and Drug Administration. 2017. "Approval of Nintedanib." Accessed April 26. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000Approv.pdf.

Hilberg, Frank, Gerald J. Roth, Martin Krssak, Susanna Kautschitsch, Wolfgang Sommergruber, Ulrike Tontsch-Grunt, Pilar Garin-Chesa, et al. 2008. "BIBF 1120: Triple Angiokinase Inhibitor with Sustained Receptor Blockade and Good Antitumor Efficacy." *Cancer Research* 68 (12): 4774–82. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6307.

Hutchinson, John, Andrew Fogarty, Richard Hubbard, and Tricia McKeever. 2015. "Global Incidence and Mortality of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review." *The European Respiratory Journal* 46 (3): 795–806. doi:10.1183/09031936.00185114.

Ley, Brett, Harold R. Collard, and Talmadge E. King. 2011. "Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *American Journal of*

Respiratory and Critical Care Medicine 183 (4): 431–40. doi:10.1164/rccm.201006-0894CI.



Nalysnyk, Luba, Javier Cid-Ruzafa, Philip Rotella, and Dirk Esser. 2012. "Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Review of the Literature." *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society* 21 (126): 355–61. doi:10.1183/09059180.00002512.

"Nintedanib for Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis | Guidance and Guidelines | NICE." 2017. Accessed April 26. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379>.



"Public Summary of Opinion on Orphan Designation Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis - WC500143247.pdf." 2017. Accessed April 26. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/05/WC500143247.pdf.

Raghu, Ganesh, Harold R. Collard, Kevin J. Anstrom, Kevin R. Flaherty, Thomas R. Fleming, Talmadge E. King, Fernando J. Martinez, and Kevin K. Brown. 2012. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinically Meaningful Primary Endpoints in Phase 3 Clinical Trials." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185 (10): 1044–48. doi:10.1164/rccm.201201-0006PP.



Raghu, Ganesh, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, et al. 2011. "An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-Based Guidelines for Diagnosis and Management." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183 (6): 788–824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL.

Raghu, Ganesh, Bram Rochweg, Yuan Zhang, Carlos A. Cuello Garcia, Arata Azuma, Juergen Behr, Jan L. Brozek, et al. 2015. "An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 192 (2): e3-19. doi:10.1164/rccm.201506-1063ST.

Richeldi, Luca, Roland M. du Bois, Ganesh Raghu, Arata Azuma, Kevin K. Brown, Ulrich Costabel, Vincent Cottin, et al. 2014. "Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *The New England Journal of Medicine* 370 (22): 2071–82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584.

Richeldi, Luca, Ulrich Costabel, Moises Selman, Dong Soon Kim, David M. Hansel, Andrew G. Nicholson, Kevin K. Brown, et al. 2011. "Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *The New England Journal of Medicine* 365 (12): 1079–87. Doi: 10.1056/NEJMoa1103690.

Richeldi, Luca, Vincent Cottin, Roland M. du Bois, Moisés Selman, Toshio Kimura, Zelig Bailes, Rozsa Schlenker-Herceg, Susanne Stowasser, and Kevin K. Brown.

2016. "Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Combined Evidence from the TOMORROW and INPULSIS (®) Trials." *Respiratory Medicine* 113 (April): 74–79. doi:10.1016/j.rmed.2016.02.001.

Richeldi, Luca, Vincent Cottin, Kevin R. Flaherty, Martin Kolb, Yoshikazu Inoue, Ganesh Raghu, Hiroyuki Taniguchi, et al. 2014. "Design of the INPULSIS™ Trials: Two Phase 3 Trials of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *Respiratory Medicine* 108 (7): 1023–30. doi:10.1016/j.rmed.2014.04.011.

Rufino, Rogerio L., Claudia H.D. Costa, Joana Accar, Germana R. Torres, Vinicius L. Silva, Nelson P. Barros, and Nadja P. Graça. 2013. "Incidence and Mortality of Interstitial Pulmonary Fibrosis in Brazil." A42. *INTERSTITIAL LUNG DISEASE: EPIDEMIOLOGY, EVALUATION AND PATHOGENESIS*, American Thoracic Society International Conference Abstracts, May, A1458–A1458. doi:10.1164/ajrccm-conference.2013.187.1_MeetingAbstracts.A1458.

Selman, M., T. E. King, A. Pardo, American Thoracic Society, European Respiratory Society, and American College of Chest Physicians. 2001. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving Hypotheses about Its Pathogenesis and Implications for Therapy." *Annals of Internal Medicine* 134 (2): 136–51.

Sharp, Charles, Huzaifa I. Adamali, and Ann B. Millar. 2017. "A Comparison of Published Multidimensional Indices to Predict Outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *ERJ Open Research* 3 (1). doi:10.1183/23120541.00096-2016.

Sisson, Thomas H., Michael Mendez, Karen Choi, Natalya Subbotina, Anthony Courey, Andrew Cunningham, Aditi Dave, et al. 2010. "Targeted Injury of Type II Alveolar Epithelial Cells Induces Pulmonary Fibrosis." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 181 (3): 254–63. doi:10.1164/rccm.200810-1615OC.

Zappala, C. J., P. I. Latsi, A. G. Nicholson, T. V. Colby, D. Cramer, E. A. Renzoni, D. M. Hansell, R. M. du Bois, and A. U. Wells. 2010. "Marginal Decline in Forced Vital Capacity Is Associated with a Poor Outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *The European Respiratory Journal* 35 (4): 830–36. doi:10.1183/09031936.00155108.





ANEXO N°1: TABLA RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LOS ENSAYOS INPULSIS I, INPULSIS II Y EL ANÁLISIS DE DATA AGREGADA.

	INPULSIS I					INPULSIS II					DATA AGREGADA				
	Nintedanib	Placebo	Estimado	IC95%	valor p	Nintedanib	Placebo	Estimado	IC95%	valor p	Nintedanib	Placebo	Estimado	IC95%	valor p
Tasa anual de cambio en CVF (mL/año)*	-114.7	-239.9	Dif: 125.3	77.7-172.8	<0.001	-113.6	-207.3	Dif: 93.7	44.8-142.7	<0.001	-113.6	-223.5	Dif: 109.9	75.9-144	<0.001
Cambio absoluto en CVF con respecto al valor basal (mL)**	-95.1	-205.0	Dif: 109.9	71.3-148.6	<0.001	-95.3	-205.0	Dif: 109.8	70.9-148.6	<0.001	-94.5	-205	110.6	83.2-137.9	<0.001
Cambio absoluto en %CVF, con respecto al valor basal (%)**	-2.8	-6	Dif: 3.2	2.1-4.3	<0.001	-3.1	-6.2	3.1	1.9-4.3	<0.001	-2.9	-6.1	3.2	2.4-4.0	<0.001
Proporción de pacientes que presentaron respuesta CVF (disminución en CVF ≤ 5% a la semana 52)	52.8	38.2	1.85	1.28-2.66	0.001	53.2	39.3	1.79	1.26-2.55	0.001	53	38.8	1.8	1.4-2.4	<0.001



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 022-SDEPPYOTS-DETS-IETSI-2017
 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE NINTEDANIB EN EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA



(%)***															
Proporción de pacientes que presentaron respuesta CVF (disminución en CVF ≤ 10% a la semana 52) (%)***	70.6	56.9	1.91	1.32-2.79	<0.001	69.6	63.9	1.29	0.89-1.86	0.18	70.1	60.5	1.6	1.2-2.1	<0.001
Incidencia de exacerbaciones agudas (por 100 pacientes-año)****	6.6	5.6	1.17	0.56-2.46	0.68	3.9	10.2	0.38	0.19-0.77	0.007	5.2	8.0	0.65	0.39-1.06	0.08
Proporción de pacientes con al menos 1 exacerbación aguda reportada por el investigador	6.1	5.4				3.6	9.6				4.9	7.6			



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 022-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE NINTEDANIB EN EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA



Diferencia en puntaje SGRQ a la semana 52, comparado con el valor basal**			-0.05	-2.5 a 2.4	0.97			-2.69	-4.95 a -0.43	0.02			-1.43	-3.09 a 0.23	0.09
Muertes por cualquier causa***													0.7	0.43-1.12	0.14
Muertes por causas respiratorias*** **													0.74	0.41-1.34	0.34
Muertes durante el tratamiento *****													0.68	0.39-1.19	0.16

*diferencia de medias

**diferencia de medias ajustada

***OR

****RR

*****HR