



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.º 018-DETS-IETSI-2020**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE PIRFENIDONA PARA EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA CON
CAPACIDAD VITAL FORZADA ENTRE 50 % Y 90 % DEL VALOR
PREDICHO**



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2020



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:



1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de pirfenidona para el tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con capacidad vital forzada entre 50 % y 90 % del valor predicho. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 018-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



6MWT	Del inglés, <i>Six minute walk test</i>
ALAT	Del inglés, <i>Latin American Thoracic Association</i>
ATS	Del inglés, <i>American Thoracic Society</i>
AWMF	Del inglés, <i>Association of the Scientific Medical Societies in Germany</i>
BRISA	Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas
CADTH	Del inglés, <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDMC	Capacidad de difusión del monóxido de carbono
CVF	Capacidad vital forzada
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>
ERS	Del inglés, <i>European Respiratory Society</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i>
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Del inglés, <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
ICER	Del inglés, <i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
JRS	Del inglés, <i>Japanese Respiratory Society</i>
NHS	Del inglés, <i>National Institute for Health Research</i>
NICE	Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RS	Revisiones sistemáticas
SEPAR	Sociedad Española de neumología y Cirugía Torácica
SLP	Supervivencia libre de progresión
SMC	Del inglés, <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SpO2	Saturación periférica capilar de oxígeno
TCAR	Tomografía computarizada de alta resolución
TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta
TNF-a	Factor de necrosis tumoral alfa
VO	Vía oral



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
III.	INTRODUCCIÓN	9
A.	ANTECEDENTES	9
B.	ASPECTOS GENERALES	10
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PIRFENIDONA	11
IV.	METODOLOGÍA	13
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	13
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	14
V.	RESULTADOS	15
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
i.	Guías de práctica clínica	20
ii.	Evaluación de tecnologías sanitarias	28
iii.	Ensayos clínicos aleatorizados	30
VI.	DISCUSIÓN	41
VII.	CONCLUSIONES	47
VIII.	RECOMENDACIONES	48
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	54



I. RESUMEN EJECUTIVO



- La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), es una enfermedad pulmonar intersticial difusa, crónica y progresiva de causa aún desconocida. A nivel mundial, se estima que la incidencia de casos oscila entre 0.6 a 17.4 casos por cada 100,000 habitantes. No obstante, en el Perú, se desconoce la prevalencia, cuál es el grupo más afectado y cuáles son las características epidemiológicas de esta enfermedad.



- Hasta el momento no se cuenta con una cura para esta enfermedad. Sin embargo, el enfoque terapéutico actual sugiere una serie de medidas de soporte como la oxigenoterapia, la rehabilitación física pulmonar o el tratamiento farmacológico. Actualmente EsSalud cuenta con las medidas de soporte necesarias para los pacientes con FPI, pero no con otras opciones de tratamientos farmacológicos relacionados al control de la disminución de la función pulmonar. En ese sentido, los especialistas manifiestan la necesidad de una alternativa farmacológica para el control de la disminución de la función pulmonar, es por ello que sugieren el uso de pirfenidona como opción terapéutica para dicho fin.



- Pirfenidona es un derivado de la piridinona sintetizada químicamente y tiene actividad antiinflamatoria y antifibrótica tanto *in vitro* como *in vivo*. En modelos animales, la pirfenidona disminuye la proliferación de fibroblastos y reduce la síntesis del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β , por sus siglas en inglés) así como la activación de las vías fibrogénicas. Adicionalmente, tiene efecto bloqueador sobre el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a, por sus siglas en inglés).
- El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de pirfenidona 2403 mg/día vía oral, comparado con la mejor terapia de soporte (placebo) para el tratamiento de pacientes con FPI con una capacidad vital forzada (CVF) entre 50 % y 90 % del valor predicho. Los desenlaces de interés incluyen: reducción de la progresión de la enfermedad medida a través del control de la reducción de la CVF por año, calidad de vida, sobrevida global y eventos adversos.

- Para responder a la pregunta PICO de interés se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura publicada hasta enero del 2020. La evidencia considerada en el presente dictamen incluye cinco guías de práctica (GPC): la guía alemana desarrollada por la *German Society of Internal Medicine/ German Respiratory Society*. (Jürgen Behr et al., 2018), la guía japonesa desarrollada por la *Japanese Respiratory Society and Ministry of Health*. (Homma et al., 2018), la guía de NICE del Reino Unido (NICE, 2017), la guía coreana desarrollada por la *Korean ILD Study Group and Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases*. (Lee et al.,

2019) y la guía Americana desarrollada por la *American Thoracic Society / European Respiratory Society / Japanese Respiratory Society / Latin American Thoracic Association*. (Ganesh Raghu et al., 2015); una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) desarrollada por NICE (NICE, 2018b) y tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III desarrollados por Noble et al. (CAPACITY: 1 y 2) (Noble et al., 2011) y King et al. (ASCEND) (King et al., 2014).



- Con respecto a las GPC, todas recomendaron el uso de pirfenidona para el tratamiento de pacientes con FPI. Las recomendaciones presentadas se basaron en ensayos clínicos que utilizaron dosis y/o esquemas de tratamientos distintos. En ese sentido, considerando la dosis de 2403 mg de pirfenidona establecida en la pregunta PICO del presente dictamen, solo dos de ellos cumplirían este esquema de tratamiento (CAPACITY 1 y 2 y ASCEND), los cuales fueron incluidos y descritos a detalle en la sección de ensayos clínicos. Así también, cabe mencionar que pirfenidona era solo una de las dos opciones de tratamiento recomendadas para los pacientes con FPI.



- En relación a la ETS de NICE, el comité evaluador concluyó en recomendar el uso de pirfenidona para el tratamiento de pacientes con FPI, considerando un perfil de seguridad manejable. No obstante, la recomendación establecida se brinda bajo condiciones bastante rigurosas y explícitas que limitan claramente el uso de este medicamento para cierta población, condiciones clínicas y reducción de costos para hacerlo costo-efectivo.



- Con respecto los ECA publicados por Noble et al., 2011, los estudios CAPACITY 1 y CAPACITY 2, fueron financiados por InterMune, la compañía farmacéutica que produce pirfenidona. Ambos estudios son ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo de 72 semanas de seguimiento que fueron diseñados para confirmar los resultados de un estudio previo de fase II respecto a la efectividad de pirfenidona en el tratamiento de pacientes con FPI. CAPACITY 1 fue diseñado para evaluar dosis distintas de pirfenidona (1197 mg, 2403 mg y placebo), mientras que CAPACITY 2 comparó pirfenidona (2403 mg/día) contra placebo. De este modo se evaluaron los resultados de CAPACITY 1 (subgrupo pirfenidona 2403 mg/día) y de CAPACITY 2 por corresponder con la pregunta PICO. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas para el subgrupo de CAPACITY 1, pero no para CAPACITY 2 en relación al cambio en el porcentaje de la CVF del valor predicho entre los pacientes que recibieron pirfenidona 2403 mg/día comparados con placebo al final del seguimiento. Estas discrepancias en los resultados nos generan incertidumbre respecto al verdadero efecto de pirfenidona para los pacientes con FPI.



- En relación a la mortalidad, los investigadores presentaron los resultados agrupados de los datos de los estudios CAPACITY 1 y CAPACITY 2, los cuales no mostraron diferencias estadísticamente significativas para mortalidad por todas las causas, entre los grupos de intervención. Es así que los investigadores, además, realizaron una evaluación de mortalidad considerando un periodo comprendido desde la aleatorización hasta 28 días después de recibida la última dosis, nuevamente en un análisis agrupado, no obstante, tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad por todas las causas. Por otro lado, los estudios CAPACITY 1 y 2 no evaluaron un desenlace de relevancia clínica como calidad de vida.

- Por su parte el ECA publicado por King et al. (ASCEND), es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de 52 semanas de seguimiento, que fue diseñado con el objetivo de evaluar y confirmar el efecto de pirfenidona (2403 mg/día) comparado con placebo en la progresión de la enfermedad de pacientes con FPI. No obstante, presenta algunas diferencias metodológicas en relación a los criterios de inclusión y la medición de algunos parámetros como diagnóstico, la espirometría y la adjudicación de muertes.



- En el estudio ASCEND, tanto en el protocolo como en el artículo publicado del estudio, se establece como desenlace primario el cambio en el porcentaje de la CVF del valor predicho. Pero, en lugar de ello, los autores reportan una diferencia estadísticamente significativa en un desenlace compuesto denominado "magnitud del efecto del tratamiento"; el cual agrupa los desenlaces: cambio en el porcentaje de la CVF del valor predicho y muerte del paciente. El artículo no reporta los resultados de la evaluación del cambio en el porcentaje de la CVF del valor predicho de manera específica, para los grupos pirfenidona versus placebo durante todo el seguimiento. Todo ello nos genera incertidumbre respecto a los resultados y no nos permite tener la información necesaria para una buena valoración del efecto de pirfenidona comparado con placebo sobre los pacientes con FPI en torno a este desenlace. Además, genera suspicacia relacionada a la búsqueda de resultados que sean estadísticamente significativos.



- Por otro lado, los investigadores presentaron los resultados del cambio de la CVF en unidades diferentes a las planteadas en la metodología del artículo, lo hace en mililitros. Al revisar el protocolo, se puede observar que la evaluación de este desenlace en unidades de mililitros es planteada con una medida alternativa para medir la eficacia del desenlace primario. Sin embargo, no existe evidencia suficiente que permita valorar a CVF en mililitros como un desenlace de relevancia clínica para el paciente. Al respecto, es importante mencionar que, si bien la medida de la CVF es considerada por la FDA como un desenlace subrogado para FPI y se encuentra dentro de sus criterios para considerar la aprobación de un medicamento, no existe



hasta el momento evidencia suficiente que permita afirmar que CVF efectivamente es un subrogado válido de un desenlace clínicamente relevante.



- En relación a mortalidad, los resultados del estudio ASCEND mostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos pirfenidona y placebo para este desenlace. Los datos presentados son claros y contundentes, no obstante los investigadores realizaron análisis exploratorios, agrupando los datos de los estudios CAPACITY y ASCEND, con lo cual logran diferencias estadísticamente significativas, pero como se ha discutido anteriormente los resultados de estos análisis *post-hoc*¹ deben tomarse con cautela. Además, debe tenerse en cuenta que los datos provienen de estudios con diseños distintos, para responder a objetivos particulares y que al considerar la agrupación de los datos, estamos también rompiendo la aleatorización de los participantes y todo lo que ello representa.



- Con respecto a los eventos adversos para ambos estudios, los más comunes fueron los relacionados con la piel y el sistema gastrointestinal, en grado leve a moderado y se presentan en mayor proporción en los pacientes que reciben pirfenidona comparados con placebo, sobre todo náuseas, vómitos, dispepsia y fotosensibilidad. Adicionalmente, se observa que tanto los estudios CAPACITY como ASCEND reportan eventos adversos serios en similares porcentajes para los grupos pirfenidona y placebo. Sin embargo, ciertos eventos adversos serios solo se presentaron en el tratamiento con pirfenidona como colitis, falla multiorgánica y enfermedad arterial coronaria.



- De este modo, basados en la mejor evidencia disponible hasta el momento no se tiene evidencia suficiente que respalde que pirfenidona sea mejor que placebo en el control de la reducción del porcentaje de la CVF del valor predicho, sobrevida global o calidad de vida. Además, si bien la presencia de eventos adversos es de grado leve a moderado, no se justificaría someter a los pacientes a estas condiciones cuando no se tienen los argumentos técnicos necesarios para demostrar que la efectividad de pirfenidona es diferente de placebo. Es por ello que el balance riesgo beneficio no favorece el uso de pirfenidona en tratamiento de pacientes con FPI.
- Por lo expuesto, el Instituto de tecnologías en salud e investigación – IETSI no aprueba el uso de pirfenidona 2403 mg/día para el tratamiento de pacientes con FPI con CVF entre 50 % y 90 % del valor predicho.

¹ Post Hoc: Del latín, abreviatura de Post hoc ergo propter hoc, después de esto, por lo tanto, a causa de esto. Adicionalmente, Hecho o suceso solo después de un evento, no planificado o decidido antes de que suceda.

III. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de **pirfenidona** comparado con la mejor terapia de soporte (placebo) para el tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con capacidad vital forzada (CVF) entre 50 % y 90 % del valor predicho. Así, el Dr. Carlos Alberto Ibérico Barrera, Neumólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, siguiendo 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 de producto pirfenidona según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Sabogal

Población	Paciente con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática con capacidad vital forzada (CVF) entre 50 y 90% del valor predicho
Intervención	Tratamiento con pirfenidona 267 mg, 3 tabletas cada 8 horas
Comparador	Tratamiento de soporte (<i>best supportive care</i>)
Desenlace	Reducción de la progresión de la enfermedad medida a través de la CVF en un año

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con médico especialista, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática con CVF* entre 50 % y 90 % del valor predicho
Intervención	Pirfenidona 267 mg vía oral (VO) 3 tabletas / 8 horas (9 tabletas/día)
Comparador	Mejor terapia de soporte**
Desenlace	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la progresión de la enfermedad medida a través del control de la reducción de CVF por año • Calidad de vida • Sobrevida global • Eventos adversos

*CVF: Capacidad Vital Forzada

** Mejor terapia de soporte o Placebo para contextos de ensayos clínicos controlados



B. ASPECTOS GENERALES



La FPI, es una enfermedad pulmonar intersticial difusa crónica, progresiva y fibrótica de causa aún desconocida, que se presenta generalmente a partir de los 50 años (Martinez et al., 2017) y en mayor proporción en pacientes de sexo masculino (Ganesh Raghu et al., 2011). El tejido pulmonar sano se reemplaza por una matriz extracelular alterada y la arquitectura alveolar se destruye, lo que conduce a una disminución de la distensibilidad pulmonar, a un deterioro en el intercambio de gases y, en última instancia, a la insuficiencia respiratoria y muerte (Richeldi et al., 2017). A nivel mundial, se estima que la incidencia de casos oscila entre 0.6 a 17.4 casos por cada 100,000 habitantes (Ley & Collard, 2013), sin embargo se carece de información epidemiológica adecuada para Latinoamérica y el Perú, donde no se conoce la prevalencia, el grupo más afectado o cuáles son las características epidemiológicas de esta enfermedad.



La manifestación clínica en los pacientes con FPI, generalmente con antecedentes de tabaquismo, tiene un inicio gradual de disnea al esfuerzo y tos no productiva durante varios meses. Con menor frecuencia se reportan fatiga, fiebre, mialgias y artralgias (Ganesh Raghu et al., 2018). Debido a que los síntomas presentados pueden no ser específicos de esta enfermedad, el diagnóstico requiere la exclusión de otras causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial y características definidas de la neumonía intersticial habituales, empleando técnicas como la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) así como características histopatológicas del tejido pulmonar para un mejor diagnóstico diferencial (Ganesh Raghu et al., 2018). El estudio histopatológico además provee de información esencial para el pronóstico en pacientes con FPI (Bjoraker et al., 1998).



En cuanto al tratamiento de la FPI, hasta el momento no existe una cura definitiva. Sin embargo, el diagnóstico precoz es crucial para aplicar algunos tratamientos paliativos y lograr cierta mejora en el paciente. Entre las opciones para el manejo de la enfermedad se sugieren emplear: oxigenoterapia, rehabilitación física pulmonar o tratamiento farmacológico. El manejo con oxígeno-terapia o rehabilitación física pulmonar se indican en función del estado de oxigenación del paciente, en tanto que el tratamiento con fármacos como pirfenidona o nintedanib se aplicarían a pacientes con un porcentaje de la CVF del valor predicho entre 50 % a 80 % y sin enfermedad hepática subyacente. Para ciertos casos seleccionados a través de una previa evaluación clínica (por ejemplo, pacientes jóvenes o menores de 65 años, reducción del más de 10 % de CVF durante seis meses de seguimiento, condición clínica estable por ejemplo no dependencia del respirador, no encontrarse en estado funcional limitado con pobre potencial de rehabilitación, índice de masa corporal menor de 30, no presentar neoplasias malignas en los últimos 2 años,

disponibilidad de donante, entre otros) puede considerarse una medida de tratamiento más efectiva (DynaMed [Internet]., 2020).



En el contexto de EsSalud, los pacientes con FPI disponen de medidas paliativas como la oxígeno-terapia o la rehabilitación física pulmonar, o medidas de soporte como el uso de N-acetil cisteína (mucolítico), bromuro de ipratropio (broncodilatador), salbutamol (broncodilatador) o dextrometorfano (supresor de la tos), pero no de alguna alternativa farmacológica específica contra esta enfermedad. Al respecto, se tiene el antecedente de evaluación de nintedanib realizada por el IETSI el cual, a través del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 022-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, concluye en no aprobar su uso en pacientes con FPI debido a que la evidencia sobre la eficacia no muestra un beneficio sobre los desenlaces de relevancia clínica como lo son la mortalidad, la calidad de vida y las exacerbaciones, en comparación con placebo. Por otro lado, los especialistas manifiestan la necesidad de una alternativa farmacológica para el control de la disminución de la función pulmonar, es por ello que sugieren el uso de pirfenidona como opción terapéutica para dicho fin.



En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de pirfenidona 2403 mg/día vía oral comparado con la mejor terapia de soporte (placebo) para el tratamiento de pacientes con FPI con CVF entre 50% y 90% del valor predicho.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PIRFENIDONA

Pirfenidona es un derivado de la piridinona que tiene sustituidas las posiciones 1 y 5 con un radical metilo y fenilo de pequeño peso molecular, respectivamente. La pirfenidona es sintetizada químicamente y tiene actividad antiinflamatoria y antifibrótica tanto *in vitro* como *in vivo*. En modelos animales, la pirfenidona disminuye la proliferación de fibroblastos y reduce la síntesis del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β , por sus siglas en inglés) así como la activación de las vías fibrogénicas. Adicionalmente, tiene efecto bloqueador sobre el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés) (LiverTox, 2015).



Pirfenidona (Esbriet®) ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 2014 (U.S. Food and Drugs Administration, 2020a) para el tratamiento de pacientes adultos con FPI y por la agencia europea *European Medicines Agency* (EMA) en el año 2011 (European Medicines Agency, 2020), para el tratamiento de pacientes con FPI de grado bajo a moderado. El tratamiento comienza con un incremento gradual cada 7 días hasta llegar a la dosis recomendada de 2403 mg/día para luego mantener esta dosis diaria



permanentemente o hasta la pérdida de la eficacia. De este modo el esquema de tratamiento comienza con una dosis (en los días 1 a 7) de 801 mg/día (3 capsulas de 267 mg), (en los días 8 a 14) una dosis de 1602 mg/día (6 capsulas de 267 mg) y del día 15 en adelante la dosis recomendada de 2403 mg/día (9 capsulas de 267 mg); todas ellas distribuidas en tres tomas al día por vía oral (European Medicines Agency, 2020; U.S. Food and Drugs Administration, 2020b).

En el Perú, la Pirfenidona cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo denominaciones como: Esbriet®, Fiboran®, Oxitinol®, Nofibris® y Esgrinil®, todos ellos a favor de diferentes laboratorios descritos en la Tabla 3. Sin embargo no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)(MINSa, 2018) o el petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2020).

Tabla 3. Registro sanitario de pirfenidona en el Perú

Registro Sanitario (RS)	Fecha de vencimiento de RS	Nombre	Laboratorio	Presentación
EE04606	27/12/2021	Esbriet®	Roche Farma (Peru) S.A.	Capsula 267 mg
EE05502	01/12/2022	Fiboran®	Farminutria S.A.	Capsula 267 mg
EE05696	06/02/2023	Oxitinol®	LKM Peru S.A.	Capsula dura 267 mg
EE06939	25/01/2024	Nofibris®	Pharma Roy S.A.C.	Capsula dura 267 mg
EE07558	17/07/2024	Esgrinil®	Tecnofarma S.A.	Capsula dura 267 mg



En relación a los costos del medicamento, según los datos del observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>), en el mercado peruano, el precio de pirfenidona 267 mg (capsula) es de S/ 4.87 (Fiboran®), precios actualizados al 13 de mayo 2020. De este modo, considerando las dosis recomendadas en la etiqueta aprobada por la FDA y los precios según el mercado peruano, se estima que el costo por tratamiento, al año, de una persona con FPI, que requeriría 3222 capsulas de pirfenidona, sería S/ 15,691.14.

IV. METODOLOGÍA



A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre eficacia y seguridad de pirfenidona comparada con la mejor terapia de soporte (placebo) en pacientes con FPI con una CVF entre 50 % y 90 % del valor predicho. Se utilizaron las bases de datos *The Cochrane Libran*, PubMed, LILACS y el metabuscador TRIP Database; priorizando evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas (BRISA) y páginas web de organizaciones especializadas en el manejo de FPI. Se realizó una búsqueda adicional en la página web www.clinicaltrial.gov para poder identificar ensayos clínicos en curso, corroborar los resultados y eventos adversos reportados en las publicaciones.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (de tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (de tipo ensayos clínicos aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH², términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsqueda en PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS junto con los resultados obtenidos se encuentran en las tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

² Término MeSH: Es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS



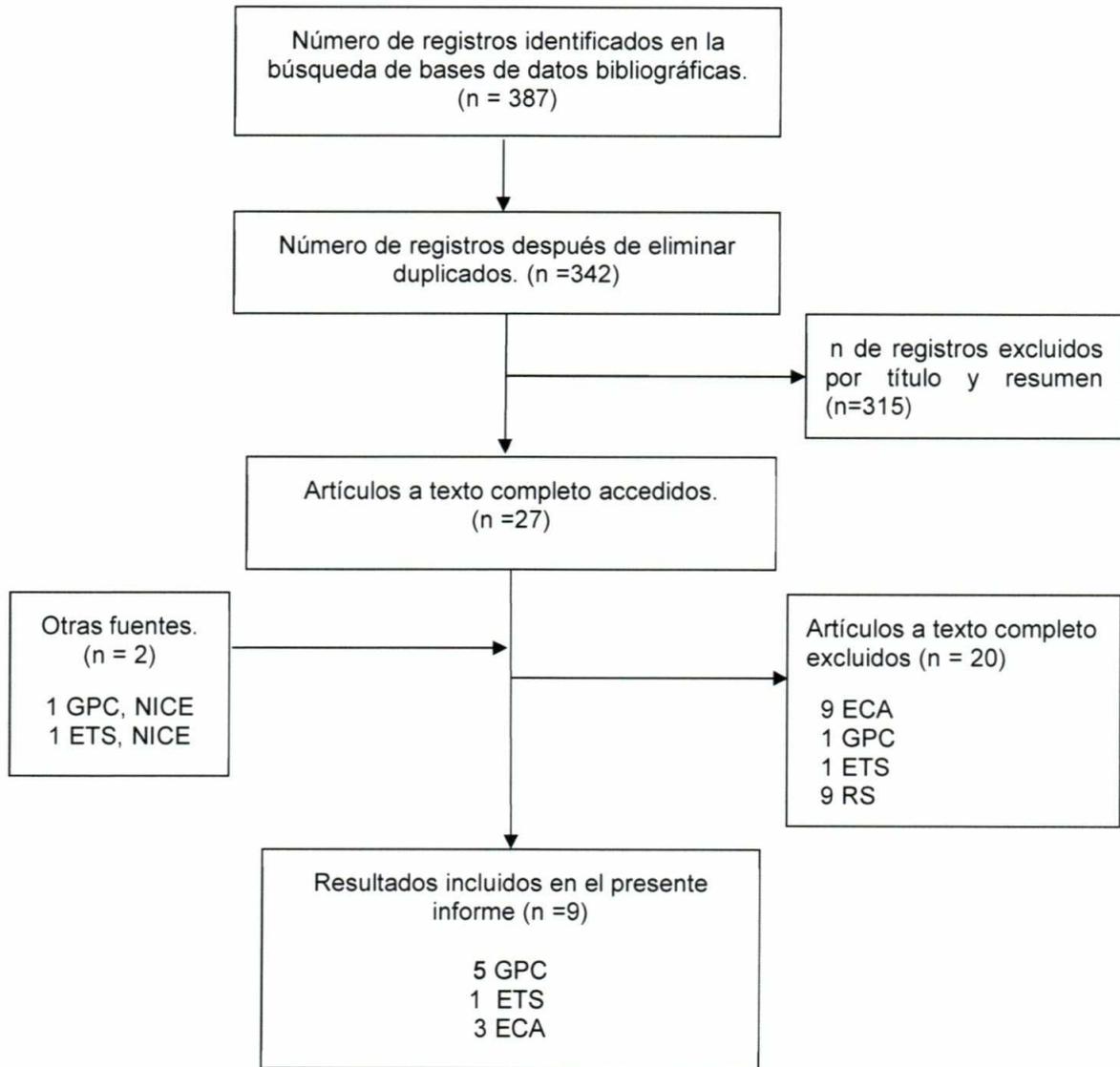
La selección de la evidencia se centró en GPC, ETS y revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos, con y sin meta-análisis (MA) publicadas en los últimos cinco años, así también, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) fase III que respondieran de manera específica a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen.

La selección de estudios fue llevada en dos fases. La primera consistió en la búsqueda y revisión de títulos y resúmenes de los estudios que fue desarrollada por dos evaluadores independientes, para así poder preseleccionar los estudios y/o seleccionar aquellos que requieran más información para la decisión de su inclusión. La segunda fase, consistió en la aplicación nuevamente de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados para una revisión extensa y completa de la evidencia. Además, se incluyeron publicaciones en idioma inglés y español.



V. RESULTADOS

Figura N° 3: Flujograma de selección de Bibliografía Encontrada (David Moher, 2009)



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de pirfenidona, comparado con la mejor terapia de soporte (placebo), como tratamiento de pacientes con FPI con CVF entre 50 % y 90 % del valor predicho. 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 de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- German Society of Internal Medicine/ German Respiratory Society - “*German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis – Update on Pharmacological Therapies 2017*”. (Jürgen Behr et al., 2018)
- Japanese Respiratory Society (JRS) and Ministry of Health - “*Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*”. (Homma et al., 2018)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - “*Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management (CG 163)*”. Versión Actualizada en 05/2017. (NICE, 2017)
- Korean ILD Study Group and Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases - “*Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 2. Idiopathic Pulmonary Fibrosis*”. (Lee et al., 2019)
- American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) / Japanese Respiratory Society (JRS) / Latin American Thoracic Association (ALAT) - “*An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline*”. (Ganesh Raghu et al., 2015)



Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

- Sociedad Española de neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) - “*Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática*”. (Xaubet et al., 2017)

Esta GPC no se incluyó debido a que se trató de presentación de lineamientos basados en lo descrito por la GPC de EE.UU. publicada en el 2015. Debido a ello no desarrolla una metodología para brindar sus recomendaciones.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias:



Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - “*Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis*” (TA:504). (NICE, 2018b)

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

Las siguientes ETS se excluyeron debido a que no cumplen los criterios de elegibilidad establecidos en el ítem III: metodología, sub ítem “C”, relacionados a años de antigüedad de las publicaciones de ETS:

- National Institute for Health Research (NHS) - “*The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation*”. (Loveman, Copley, Colquitt, et al., 2015)
- Scottish Medicines Consortium (SMC) - “*Pirfenidone 267mg capsule (Esbriet®) SMC No.(835/13)*”.(Scottish Medicines Consortium, 2013)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – “*Pirfenidone RESUBMISSION (Esbriet — Hoffmann-La Roche Limited) Indication: Idiopathic Pulmonary Fibrosis*” (CADTH, 2014)



Revisiones sistemáticas:

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

Las siguientes RS fueron excluidas debido a que emplearon un comparador diferente al planteado en la pregunta PICO.

- Canestaro et al., 2016 – “*Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis*”. (Canestaro et al., 2016)
- Fleetwood et al., 2017 – “*Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments*”. (Fleetwood et al., 2017)
- Loveman et al., 2015 – “*Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis-a network meta-analysis*”. (Loveman, Copley, Scott, et al., 2015)





- Loveman et al., 2014 – “The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation”. (Loveman et al., 2014)
- Rochweg et al., 2016 – “Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis”. (Rochweg et al., 2016)
- Rogliani et al., 2016 – “Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis”. (Rogliani et al., 2016)
- Skandamis et al., 2019 – “Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis”. (Skandamis et al., 2019)



Las siguientes RS fueron excluidas debido a que, si bien ambos estudios respondían a la pregunta PICO y ambos estudios incluyeron los mismos ECA (Azuma et al., 2005; King et al., 2014; Noble et al., 2011; Taniguchi et al., 2010), se vio que en 3 de los ensayos clínicos incluidos se emplearon dosis y esquemas de tratamiento diferentes al esquema planteado (pirfenidona 2403 mg/día) por la pregunta PICO:

- Aravena et al., 2015 – “Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis”. (Aravena et al., 2015)
- Ren et al., 2017 – “Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis”. (Ren et al., 2017)



Ensayos clínicos aleatorizados:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia.

- Noble et al., 2011 – “*Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials*” (Noble et al., 2011)
Ensayo clínico Fase III (CAPACITY 1), ClinicalTrials.gov ID: NCT00287716
Ensayo clínico Fase III (CAPACITY 2), ClinicalTrials.gov ID: NCT00287729
- King et al., 2014 – “*A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis*” (King et al., 2014)
Ensayo clínico Fase III (ASCEND), ClinicalTrials.gov ID: NCT01366209

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

Los siguientes ensayos clínicos se excluyeron debido a que las dosis y/o esquemas de tratamiento con pirfenidona fueron diferentes al planteado en la pregunta PICO:

- Azuma et al., 2005 – “Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis”. (Azuma et al., 2005)
- Noble et al., 2011 – “Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials”. (Noble et al., 2011)

Los siguientes por ser solo estudios de extensión de alguno de los ECA antes mencionados:

- Costabel et al., 2017 – “An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP)”. (Costabel et al., 2017)
- Taguchi et al., 2015 – “Efficacy of pirfenidone and disease severity of idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of phase III trial in Japan”. (Taguchi et al., 2015)

Los siguientes Ensayos clínicos por ser de fase II:

- Huang et al., 2015 – “Double-Blind Randomized Trial of Pirfenidone in Chinese Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients” (Huang et al., 2015)
- Raghu et al., 1999 – “Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study”. (G. Raghu et al., 1999)

Los siguientes estudios por ser análisis post-hoc:

- Fisher et al., 2017 – “Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis”. (Fisher et al., 2017)
- Glassberg et al., 2019 – “Cardiovascular Risks, Bleeding Risks, and Clinical Events from 3 Phase III Trials of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis”. (Glassberg et al., 2019)
- Lederer et al., 2015 – “Sensitivity Analyses of the Change in FVC in a Phase 3 Trial of Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis”. (Lederer et al., 2015)



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

German Society of Internal Medicine/ German Respiratory Society - “Pautas alemanas para la fibrosis pulmonar idiopática - Actualización sobre terapias farmacológicas 2017”. (Jürgen Behr et al., 2018)

Esta GPC fue desarrollada por un grupo de expertos alemanes provenientes de diversas instituciones médicas y que, con el fin de aumentar la representatividad de participación, invitó a formar parte del comité a representantes de asociaciones como *German Society of Internal Medicine* y *German Respiratory Society*, a representantes de organizaciones de pacientes como: “*Pulmonary Fibrosis*” y la “*Association of the Scientific Medical Societies in Germany*” (AWMF, por sus siglas en alemán). Esta guía es la versión actualizada del documento publicado en el 2013 “*German Guideline for Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*” (J. Behr et al., 2013).

Los autores describen que la búsqueda de la literatura estuvo basada en los criterios propuestos por la GPC de Raghu et al., 2015 (descrita más adelante). Adicionalmente, se incluyó literatura hasta diciembre/2016. Se incluyeron ensayos clínicos prospectivos o retrospectivos, ECA, RS, meta-análisis (MA), directrices o GPC de la AWMF, las asociaciones profesionales europeas y norteamericanas en alemán o inglés. No se incluyeron estudios originales no publicados, estudios con experimentación animal, cartas de lectores, informes de casos, opiniones de expertos o revisiones narrativas. Para la valoración del nivel de evidencia y fuerza de la recomendación se emplearon las pautas establecidas por el centro de Oxford de la versión del 2001(Oxford Centre for Evidence-based Medicine [Internet], s. f.). (Bonella et al., 2013; Oltmanns et al., 2014)

Esta GPC recomienda el uso de pirfenidona para el tratamiento de pacientes con FPI. Frente a la pregunta establecida dentro de la guía: “¿Deben los pacientes con FPI ser tratados con pirfenidona?”, los autores concluyen que sí, ofreciendo dicha recomendación sobre la base de dos estudios de fase II (Azuma et al., 2005; G. Raghu et al., 1999), cuatro estudios de fase III (King et al., 2014; Noble et al., 2011; Taniguchi et al., 2010) , dos estudios observacionales, tres estudios post-hoc (Albera et al., 2016; Lancaster et al., 2016; Noble et al., 2016) y una carta al editor (Loeh et al., 2015). Adicionalmente se mencionan tres revisiones sistemáticas (Canestaro et al., 2016; Rochweg et al., 2016; Rogliani et al., 2016) de los que se describe únicamente que los resultados obtenidos no difieren de los resultados de los estudios individuales. De los cuatro ECA, solo los estudios CAPACITY 1 y 2 y ASCEND evaluaron pirfenidona en la dosis de 2403 mg/día comparada con placebo



correspondiendo con la pregunta PICO del presente dictamen por lo cual fueron incluidos y se detallan más adelante, mientras que los otros estudios evaluaron dosis distintas.



La recomendación tiene una clasificación de A, 1-a. La clasificación del nivel de evidencia 1-a, representa que la evidencia proviene de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados. La clasificación A, quiere decir que la recomendación es fuerte, con evidencia de eficacia con beneficio clínico substancial.

Esta GPC, en conformidad con los criterios establecidos en el dominio 3 del instrumento AGREE II, cumple con los criterios de una búsqueda sistemática de la información, establece los criterios para la selección de la evidencia, indica los métodos utilizados para la formulación de las recomendaciones (considerando la lógica, el consenso, evidencia y la decisión del análisis, según lo reportan), se indica la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo, revisión externa y actualización de la GPC. No obstante, no se describen de manera clara las fortalezas y limitaciones de la evidencia de respaldo, ni las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos. Con respecto a los conflictos de interés, siete de los autores de la guía declararon tener conflictos de interés con la compañía farmacéutica que produce pirfenidona, ya sea InterMune y/o Roche.



Por otro lado, si bien los autores ofrecen una clasificación como 1-a para la evidencia de respaldo, esta no corresponde o no concuerda con lo estipulado por dicha clasificación (revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados), debido a que los resultados presentados y discutidos corresponden principalmente a ensayos clínicos de manera individual. Además, las revisiones sistemáticas a las que hacen referencias los autores, y que mencionan casi al final de sus evaluaciones sobre el uso de pirfenidona, corresponden a evaluaciones de un grupo más amplio de tratamientos, donde uno de ellos corresponde a pirfenidona.



En resumen, esta guía recomienda fuertemente el uso de pirfenidona como parte de las alternativas de tratamiento presentes en pacientes con FPI, sin embargo, los estudios considerados como evidencia muestran discrepancias en la dosis y/o esquema de administración de pirfenidona. No obstante, la calidad de la evidencia relacionada a la población de la pregunta PICO de este dictamen fue considerada como alta

Japanese Respiratory Society (JRS) and Ministry of Health - “Pauta japonesa para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática”. (Homma et al., 2018)



Esta GPC fue desarrollada por la *Japanese Respiratory Society (JRS)* bajo el liderazgo del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar y el grupo de estudio sobre trastornos pulmonares difusos e investigación científica sobre enfermedades intratables. Se realizaron, en primera instancia, la selección de los problemas clínicos de mayor importancia para los pacientes con FPI para luego establecer los desenlaces críticos más importantes, tomando en consideración la relevancia para los pacientes, según refieren los autores. En ese contexto se plantearon tres escenarios clínicos (tratamiento en fase crónica, tratamiento en exacerbación aguda y tratamiento en cáncer de pulmón con comorbilidad de FPI o neumonías intersticiales) planteándose posteriormente 17 preguntas clínicas. Los autores declaran no tener conflicto de interés.

La búsqueda de la información se realizó en las bases de datos como PubMed, *Cochrane Library*, y la *Japan Medical Abstract Society*, durante los periodos 1946 al 2015, 1994 al 2015 y 1997 al 2015, respectivamente. Se incluyeron estudios en inglés y japonés. Se priorizó por estudios de tipo ECA, y si estos no estaban disponibles o disponibles en poco número se amplió la búsqueda para incluir estudios no aleatorizados o estudios de cohortes observacionales que incluyeran grupo control. La búsqueda y selección de la información (para cada pregunta planteada) fue llevada a cabo por un miembro del grupo y revisada por otro miembro del comité. Para la valoración del nivel de evidencia y grado de recomendación se utilizó el sistema “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) (ver tabla 5 y 6 del material suplementario).

Respecto a la pregunta PICO de interés, la guía plantea la siguiente pregunta clínica:

¿Deberían los pacientes con FPI ser tratados con pirfenidona?, (ubicada dentro del escenario clínico “tratamiento en fase crónica”, como pregunta clínica N°4)

- Pirfenidona se recomienda débilmente como opción de tratamiento
- Recomendación: 2 (débil³)
- Nivel de evidencia: B (nivel moderado⁴ de evidencia, significa que se tiene moderada confianza en la estimación del efecto o hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado)

³ Grado de recomendación, según GRADE:

Débil: La mayoría de las personas deberían recibir el curso de acción sugerido, pero muchas deberían. La mejor acción puede variar según las circunstancias o las preferencias.

Fuerte: Todas o casi todas las personas deben recibir el curso de acción recomendado.

⁴ Nivel de evidencia, según GRADE:

Alto: Es poco probable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.

Moderado: Es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.





Los estudios que respaldan estas recomendaciones son un ECA de fase II (Azuma et al., 2005) y cuatro ECA de fase III: ASCEND (King et al., 2014), CAPACITY 1 y 2 (Noble et al., 2011) y el ECA de Taniguchi (Taniguchi et al., 2010). Los estudios con desenlaces relevantes para este dictamen (disminución de la capacidad vital forzada-CVF-) son los estudios de King et al. y Noble et al., mientras que los estudios de Azuma et al., 2005 y Taniguchi et al., 2010 tienen desenlaces que no concuerdan con la pregunta PICO ni son clínicamente relevantes. Los dos primeros estudios fueron evaluados en detalle en la sección de ECA. Adicionalmente, los autores incluyen un ítem “observaciones” (como aspectos a tener en cuenta para cada una de las recomendaciones) seguido a las recomendaciones planteadas. De este modo, hacen referencia a la presencia de eventos adversos como náuseas y anorexia, así como el alto costo del medicamento, tomando para ello como evidencia una RS – MA (Aravena et al., 2015) y un estudio de vigilancia post-comercialización orientada a la seguridad de todos los pacientes con FPI que recibieron pirfenidona en el primer año después de su lanzamiento en Japón (Ogura et al., 2015).



Esta GPC, en conformidad con los criterios establecidos en el dominio 3 del instrumento AGREE II, cumple con los criterios de una búsqueda sistemática de la información, realizada para cada una de las preguntas clínicas planteadas, establece los criterios para la selección de la evidencia, indica los métodos utilizados para la formulación de las recomendaciones (basados en las directrices descritas por *Minds Handbook for Clinical Practice Guideline Development 2014*), se indica la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo, revisión externa por pares, la actualización de la GPC así como las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos de las recomendaciones emitidas. No obstante, no se describen de manera clara las fortalezas y limitaciones de cada evidencia de respaldo. Con respecto a la financiación de la guía, los autores describen que el financiamiento para la elaboración de la guía provino del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar y el Grupo de Estudio sobre Trastornos Pulmonares Difusos, Investigación Científica / Investigación sobre Enfermedades Intratables.



Por otro lado, nuevamente, los estudios considerados como evidencia muestran discrepancias en la dosis y/o esquema de administración de pirfenidona. Así solo los estudios CAPACITY 1 y 2 y ASCEND emplean 2403 mg/día, mientras que los estudios de Azuma et al., 2005 y Taniguchi et al., 2010 emplean dosis crecientes de 600 mg, 1200 mg y 1800 mg por día, y dosis de 1800 mg/día o 1200 mg/día, respectivamente.

Bajo: Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.

Muy bajo: Cualquier estimación del efecto es muy incierta.



De este modo, esta guía recomienda débilmente el uso de pirfenidona en pacientes con FPI y la calidad de la evidencia fue considerada como moderada. Sin embargo, cabe considerar que esta GPC responde parcialmente a la pregunta PICO en la medida que no todos los estudios evalúan los desenlaces de relevancia clínica y algunos de ellos emplean dosis y/o esquemas de tratamiento con pirfenidona diferentes al planteado para esta evaluación.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - “Fibrosis pulmonar idiopática en adultos: diagnóstico y manejo” (CG:163). Versión Actualizada en 05/2017. (NICE, 2017)

Esta GPC desarrollada por NICE contiene recomendaciones para el diagnóstico y manejo de los pacientes con FPI, su elaboración sigue los lineamientos establecidos en los documentos “*The guidelines manual*” (NICE, 2016) y “*How NICE clinical guidelines are developed: an overview for stakeholders, the public and the NHS*”. Adicionalmente, los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la institución (NICE, 2020).

Con respecto a la pregunta PICO, los autores recomiendan el uso de pirfenidona como una opción de tratamiento. En ese sentido los autores basan sus recomendaciones según lo estipulado por la ETS realizada por NICE con código TA:504 titulado: “Pirfenidona para tratar la fibrosis pulmonar idiopática” (NICE, 2018a), la cual se describirá a detalle más adelante en la sección ii. ETS. No se presentan en esta guía citas de estudios al respecto.



Por otro lado, en la sección “Intervenciones farmacológicas modificadoras de la enfermedad”, los autores señalan que no hay evidencia concluyente para apoyar el uso de cualquier medicamento para aumentar la supervivencia de las personas con fibrosis pulmonar idiopática, un desenlace clínicamente relevante.



Dentro de las limitaciones metodológicas se encuentra la falta de información suficiente que permita al lector conocer a detalle el sistema de búsqueda y los criterios de selección de la evidencia encontrada, así como las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia. Además, esta guía no fue revisada por sus pares externos antes de su publicación.

De este modo, esta guía de NICE recomienda el uso de pirfenidona como una de las opciones de tratamiento para pacientes con FPI, siguiendo los lineamientos establecidos en un segundo documento, una ETS realizada por NICE, en la cual si bien se realiza la recomendación de su uso, lo plantea bajo condiciones clínicas estrictas y mediante un acuerdo de reducción de costos para poder hacerla costo-efectiva.



Korean ILD Study Group and Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases - “Pautas coreanas para el diagnóstico y Manejo de enfermedades pulmonares intersticiales-Parte 2: Fibrosis pulmonar idiopática”. (Lee et al., 2019)

Esta GPC fue desarrollada por el comité compuesto principalmente por el Grupo de Estudio de Enfermedades Pulmonares Intersticiales de Corea con el soporte de la Academia Coreana de Tuberculosis y Enfermedades respiratorias, se desarrollaron las Guías Coreanas para el Diagnóstico y Manejo de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales, dentro del cual uno de sus capítulos está dedicado a la FPI. La búsqueda sistemática de la información para responder a las preguntas clínicas planteadas se realizó en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library* y KoreaMed. La búsqueda de la información fue realizada hasta noviembre del 2016 y se decidieron estrategias de búsqueda para ampliar la sensibilidad tanto como sea posible. Para valorar el grado de recomendación y el nivel de evidencia se utilizó el sistema GRADE (ver tablas 5 y 6 del material suplementario).

Como parte de la GPC para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales, se encuentra el documento (parte 2) dedicado a la FPI. Dentro del cual se plantearon tres preguntas PICO para evaluar tres diferentes tratamientos para pacientes con FPI, entre lo que se encontraba pirfenidona.



Respecto a las recomendaciones clínicas de interés, esta guía recomienda el uso de pirfenidona para el tratamiento de pacientes con FPI. Cabe resaltar que, así como se recomienda pirfenidona, los autores también concluyen que es recomendable el uso de otro medicamento, Nintedanib, pero que para nuestro contexto en EsSalud no se aprueba como alternativa de tratamiento por fuera del Petitorio Farmacológico (Nº 022-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017), valorados con similares grados de recomendación. La recomendación del uso de pirfenidona fue valorada como fuerte⁵ y el nivel de evidencia fue valorado como alto⁶ (alto nivel de confianza del efecto estimado). Los estudios que sirvieron como soporte para dicha recomendación fueron cuatro ECA correspondientes a: el estudio japonés



⁵ **Grado de recomendación, según GRADE:**

Débil: La mayoría de las personas deberían recibir el curso de acción sugerido, pero muchas deberían. La mejor acción puede variar según las circunstancias o las preferencias.

Fuerte: Todas o casi todas las personas deben recibir el curso de acción recomendado

⁶ **Nivel de evidencia, según GRADE:**

Alto: Es poco probable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.

Moderado: Es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.

Bajo: Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.

Muy bajo: Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

(Taniguchi et al., 2010) , los estudios CAPACITY 1 y 2 (Noble et al., 2011), y el estudio ASCEND (King et al., 2014).



Esta GPC, en conformidad con los criterios establecidos en el dominio 3 del instrumento AGREE II, cumple con los criterios de una búsqueda sistemática de la información, realizada para cada una de las preguntas clínicas planteadas, establece los criterios para la selección de la evidencia, indica los métodos utilizados para la formulación de las recomendaciones, se indica la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo así como las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos de las recomendaciones emitidas. No obstante, no se describe de manera clara las fortalezas y limitaciones de cada evidencia de respaldo, la revisión externa por pares o la presentación de un cronograma de actualización de la GPC. Con respecto a los conflictos de interés, los autores declaran no tenerlos.

En resumen, esta guía recomienda fuertemente el uso de pirfenidona para pacientes con FPI. La calidad de la evidencia fue valorada como de alto nivel. Sin embargo, esta guía responde parcialmente a la pregunta PICO planteada para el presente dictamen, debido a que los estudios considerados como evidencia muestran discrepancias en la dosis y/o en el esquema de administración de pirfenidona.



American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) / Japanese Respiratory Society (JRS) / Latin American Thoracic Association (ALAT) - “Guía oficial de práctica clínica ATS / ERS / JRS / ALAT: tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Una actualización de la Guía de práctica clínica 2011”. (Ganesh Raghu et al., 2015)

Esta GPC fue desarrollada en conjunto por un grupo de especialistas provenientes de cuatro sociedades médicas (ATS/ERS/JRS/ALAT), la cual tuvo por objetivo emitir las pautas para el tratamiento de pacientes con FPI y representa la versión actualizada del documento publicado en el 2011. La búsqueda sistemática de la información se llevó a cabo a través de la plataforma Ovid para las bases de datos MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Registry of Controlled Trials*, *Health Technology Assessment*, y la *Database of Abstracts of Reviews*, para los periodos entre mayo del 2010 a mayo del 2014. Las recomendaciones y la fuerza de las mismas se decidieron por consenso (sólo una recomendación requirió votación debido a la incapacidad de lograr tal consenso). El comité acordó la redacción final de las recomendaciones y comentarios con calificaciones adicionales para cada recomendación (por ejemplo, consideraciones de subgrupos, justificación, consideraciones de implementación).





Para valorar el grado de recomendación y el nivel de evidencia se utilizó el sistema GRADE con base en la publicación de Andrews et al. del 2013, (Andrews et al., 2013). Al respecto, los autores mencionan que en la versión del 2011 se habían presentado recomendaciones como “fuertes” o “débiles”, pero para esta versión se empleó el término “condicional” como sinónimo de “débil” a fin de mejorar la claridad (qué condiciones son relevantes para implementar la recomendación) y facilitar la traducción de las directrices a otros idiomas, tal como describe GRADE donde se utiliza el término “condicional” como alternativa.

Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, el comité planteó la pregunta N°6 de la siguiente manera: ¿Deben los pacientes con FPI ser tratados con pirfenidona?, el comité concluyó lo siguiente, sugerir el uso de pirfenidona para el tratamiento de pacientes con FPI. Dicha recomendación fue valorada como débil⁷ y con un nivel de confianza moderado⁸ en las estimaciones del efecto. Los estudios que sirvieron de soporte para esta recomendación fueron un ECA de fase II (Azuma et al., 2005) y cuatro ECA de fase III (King et al., 2014; Noble et al., 2011; Taniguchi et al., 2010). Los autores argumentaron que, a pesar de las limitaciones metodológicas de los estudios, pirfenidona ofrecía ciertos beneficios respecto a la disminución de la CVF para las dosis de 2403 mg/día de pirfenidona comparado con placebo. No obstante, solo los estudios de King et al. 2014 y de Noble et al 2011, evalúan el esquema y dosis en concordancia con nuestra PICO de interés. Asimismo, a la evaluación de los datos agrupados de estos estudios los resultados sugieren que pirfenidona tiene un efecto benéfico sobre la mortalidad (RR=0.7 IC95 % 0.47-1.02) y tasa de disminución de la CVF (diferencia de medias estandarizada = 0.23, IC95 % 0.006-0.41). Sin embargo, notamos que estas diferencias no son estadísticamente significativas o están muy cercanas al valor nulo que indica no diferencia entre los grupos de comparación. Se describe también, que la presencia de eventos adversos es significativa y de mayor proporción para los pacientes que reciben pirfenidona tales como fotosensibilidad, anorexia, fatiga y malestar estomacal.



En relación a los criterios establecidos en el dominio 3 del instrumento AGREE II, la GPC cumple con los criterios de una búsqueda sistemática de la información, realizada para cada una de las preguntas clínicas planteadas, indica los métodos utilizados para la formulación

⁷ **Grado de recomendación, según GRADE:**

Débil o condicional: La mayoría de las personas deberían recibir el curso de acción sugerido, pero muchas deberían. La mejor acción puede variar según las circunstancias o las preferencias.

Fuerte: Todas o casi todas las personas deben recibir el curso de acción recomendado

⁸ **Nivel de evidencia, según GRADE:**

Alto: Es poco probable que la investigación adicional cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.

Moderado: Es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.

Bajo: Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.

Muy bajo: Cualquier estimación del efecto es muy incierta.





de las recomendaciones (basados en discusiones presenciales, consensos y votación), se indica la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo, las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están descritas, revisión externa por pares así como las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos de las recomendaciones emitidas. Sin embargo, en esta versión actualizada, no se establecen de manera clara los criterios para la búsqueda y selección de la evidencia, ni tampoco se establece un nuevo cronograma de actualización. En relación a los conflictos de interés, ocho de los veintiún miembros del comité autores de la guía, declararon tener importantes conflictos de interés financieros o intelectuales basados en conferencias o participación en ensayos clínicos relacionados en torno a FPI, los miembros con tales conflictos tuvieron limitaciones en su participación como en la votación y preparación del manuscrito final.

En conclusión, para la población de interés de la pregunta PICO, esta GPC recomienda el uso de pirfenidona, basada en evidencia clasificada como de moderada confianza y grado de recomendación débil. Asimismo, esta GPC responde parcialmente a la pregunta PICO en la medida que no todos los estudios que sirven de soporte para sus recomendaciones evalúan los desenlaces de relevancia clínica y algunos de ellos emplean dosis y/o esquemas de tratamiento con pirfenidona diferentes al planteado para esta evaluación.

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias



National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - "Pirfenidona para tratar la fibrosis pulmonar idiopática" (TA:504). 2018

Esta ETS desarrollada por NICE expone los resultados de la evaluación que incluye datos de la primera versión del 2013 (NICE con código: TA282) y la bibliografía publicada posterior a ella, incluyendo la información presentada por la empresa Roche, empresa fabricante de pirfenidona (Esbriet®). La evaluación clínica y de costo-efectividad respecto al uso de pirfenidona, realizada por el comité, consideró los aspectos como población objetivo a pacientes con FPI con CVF entre 50-80 % del valor predicho y la regla de detención "stopping rule"⁹.



El comité de NICE concluyó recomendar el uso de pirfenidona como una opción para tratar la FPI en adultos solo si: i) la persona tiene un CVF entre 50 % y 80 % del valor predicho, ii) la compañía proporciona pirfenidona con el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente, y, iii) el tratamiento se interrumpe si hay evidencia de progresión de la

⁹ «Stopping rule» Hace referencia a suspender el tratamiento con pirfenidona después de la progresión de la enfermedad, definida por una disminución absoluta del 10% o más en la CVF del valor predicho, dentro de un período de 12 meses.

enfermedad (una disminución absoluta del 10 % o más en la CVF del valor predicho ocurrida en cualquier momento dentro del periodo de tratamiento).



En relación a la efectividad clínica, el comité evaluó los resultados provenientes de cuatro ECAs; CAPACITY 1 y 2 (Noble et al., 2011), ASCEND (King et al., 2014) y (Taniguchi et al., 2010), y un estudio observacional de extensión: RECAB (Costabel et al., 2017). Los estudios de Taniguchi et al., 2010 y CAPACITY 1 y 2 habían sido considerados en la evaluación del 2013, siendo información nueva los resultados de ASCEND y RECAB.

El comité reconoció que los estudios CAPACITY 1 y 2, ASCEND y el de Taniguchi et al., 2010 presentaron ciertas limitaciones metodológicas, entre ellas la variabilidad establecida en los criterios de inclusión, así por ejemplo se muestra que CAPACITY 1 y 2 establecen como criterio de inclusión a pacientes con CVF de 50 % a más del valor predicho, mientras que ASCEND define un rango para la CVF de 50 % a 90 % del valor predicho, y que Taniguchi et al., 2010 no hacen referencia a ningún rango, este último solo informó un CVF promedio de 77 %.

Por otro lado, el comité observó que solo el 25 % de la población de los estudios CAPACITY y ASCEND presentaban pacientes con CVF por encima de 80 % del valor predicho, en comparación con el 36 % al 41 % de la población de pacientes en el Reino Unido. Estos datos provinieron de estimaciones basadas en datos del registro de fibrosis pulmonar idiopática de la *British Thoracic Society* y comentarios de la compañía en la reunión del comité, según refieren los autores. En este sentido, la población con un CVF superior al 80% estaría sub-representada por estos estudios. Asimismo, al revisar los datos hacia el final del seguimiento de los pacientes, no se observan diferencias estadísticamente significativas en este subgrupo entre pirfenidona y placebo, por lo que no estaría del todo claro el efecto para los pacientes con una CVF superior a 80 %.



Al discutir la efectividad clínica, el comité fue consciente de que en la evaluación previa el comité anterior concluyó que pirfenidona parecía tener “un efecto moderado pero medible en la reducción de la disminución de la función pulmonar”. Al tomar en cuenta los nuevos datos a largo plazo y maduros, proporcionados por la compañía y los meta-análisis desarrollados por el equipo de revisión de la evidencia, principalmente relacionados con la mortalidad para pacientes con CVF hasta 90%, el comité llega a la conclusión de que no ha visto nada que contradiga la conclusión de la evaluación tecnológica previa de NICE.



En relación al perfil de seguridad, en el documento, no hay una discusión a profundidad en torno a ello y solo se describen como eventos adversos, asociados con el uso de pirfenidona: náuseas, erupción cutánea, diarrea, fatiga, dispepsia, anorexia, dolor de cabeza y reacciones de fotosensibilidad.



Respecto al análisis de costo-efectividad, el comité describe que para hacer costo -efectivo el esquema del tratamiento con pirfenidona la empresa y el departamento de salud llegaron a un acuerdo confidencial que proporciona un descuento simple al precio de lista de pirfenidona. Al respecto, no se describe en el documento dicho descuento, por lo que es imposible poder ponerlo en contexto o tratar de ajustarlo a las condiciones del mercado nacional.

En relación a la regla de “stopping rule”, el comité discutió si mantener o no la regla de detención incluida en la versión anterior de la ETS, tomando nota de los comentarios de los expertos clínicos que desearían continuar tratando a los pacientes con pirfenidona después de la progresión de la enfermedad porque aún puede ser beneficioso, es decir, obviar esta regla. El comité tomó la decisión de mantener esta regla porque juzgó pertinente suspender el tratamiento cuando ya no se considera clínicamente efectivo puede mejorar la rentabilidad de una tecnología por la razón de que no todos los tratamientos son universalmente efectivos. Por esta razón, para que el esquema de tratamiento con pirfenidona sea costo efectivo el comité vio necesario llegar a un replanteamiento de costos.

En conclusión, el comité de NICE, recomienda el uso de pirfenidona para el tratamiento de pacientes con FPI, considerando un perfil de seguridad manejable, bajo condiciones bastante explícitas que limitan claramente el uso de este medicamento para cierta población, condiciones clínicas y reconsideración de costos.

iii. Ensayos clínicos aleatorizados

Noble et al., 2011 – “Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials” (Noble et al., 2011)

Ensayo clínico Fase III (CAPACITY 1), ClinicalTrials.gov ID: **NCT00287716**

Ensayo clínico Fase III (CAPACITY 2), ClinicalTrials.gov ID: **NCT00287729**



Los estudios publicados por Noble et al., 2011 CAPACITY 1 y CAPACITY 2 fueron financiados por InterMune, la compañía farmacéutica que produce pirfenidona. Ambos estudios son ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego de 72 semanas de seguimiento que fueron diseñados para confirmar los resultados de un estudio previo de fase II respecto a la efectividad de pirfenidona en el tratamiento de pacientes con FPI. En esta publicación se incluyeron los resultados de ambos estudios por pertenecer al mismo grupo de investigación y haber desarrollado una metodología similar, no obstante, CAPACITY 1 fue diseñado para evaluar dosis distintas de pirfenidona (1197 mg, 2403 mg) versus placebo, mientras que CAPACITY 2 comparó pirfenidona (2403 mg/día) contra placebo. De este modo, se evaluarán los resultados de CAPACITY 2 y de la comparación

entre pirfenidona 2403 mg/día y placebo de CAPACITY 1, por corresponder con la pregunta PICO del presente dictamen.



Se incluyeron pacientes entre 40 y 80 años con diagnóstico de FPI, diagnosticados en los 48 meses previos, con CVF de al menos 50 % del valor predicho, capacidad de difusión del monóxido de carbono (CDMC) de al menos 35 % del valor predicho, CVF o CDMC de 90 % o menos del valor predicho, así como distancia de la prueba de "Six minute walk test" (6MWT) de al menos 150 metros. Se excluyeron a los pacientes con enfermedad obstructiva de las vías aéreas, enfermedad del tejido conectivo, explicación alternativa para la enfermedad pulmonar intersticial y estar en lista de espera para un trasplante de pulmón. La aleatorización se realizó en un sistema por computadora y se mantuvo el ciego para los pacientes, investigadores, médicos tratantes y todos los involucrados hasta después del reporte final de base de datos.

En relación a los desenlaces de relevancia para el presente dictamen, el estudio evaluó como desenlace primario el cambio en el porcentaje de CVF del valor predicho desde el inicio hasta la semana 72, mientras que la sobrevida global o la mortalidad solo se analizaron de manera exploratoria, lo que fue especificado en la metodología de la publicación. Se describieron también los eventos adversos, pero no se evaluó la calidad de vida. Los resultados se analizaron por intención de tratar.



Se evaluaron, adicionalmente, otros desenlaces considerados como secundarios: i) CVF categórica (5 niveles), ii) supervivencia libre de progresión (SLP) considerado como el tiempo hasta la disminución de 10 % o más en el porcentaje del valor CVF predicha, disminución del 15 % o más de CDMC o muerte, iii) empeoramiento de la FPI (considerado como tiempo a exacerbación aguda, muerte, recibir trasplante de pulmón o ingreso al hospital por problemas respiratorios), iv) disnea (Cuestionario sobre falta de aire de la Universidad de California-San Diego SOBQ-UCSD), v) distancia en la prueba 6MWT, vi) empeoramiento en la saturación periférica capilar de oxígeno (SpO2) durante la 6MWT, vii) porcentaje del CDMC del valor predicho y viii) fibrosis medida por TCAR.



Resultados

Para CAPACITY 2, se reclutaron 344 pacientes, 171 asignados a pirfenidona y 173 al grupo placebo. La mayoría de las características clínicas de los pacientes en los dos grupos estuvieron balanceadas a excepción del estado de fumador. En tanto que para CAPACITY 1, de los 435 pacientes evaluados, 174 correspondieron con el sub grupo pirfenidona 2403 mg/día y 174 con placebo.

A continuación se reportan los resultados para los desenlaces contemplados en la pregunta PICO establecida en el presente dictamen.

Capacidad vital forzada (CVF)



Para el estudio CAPACITY 2, el cambio en el porcentaje de CVF del valor predicho desde el inicio hasta la semana 72, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos pirfenidona y placebo (diferencia absoluta= 0.6 % entre pirfenidona vs placebo, $p=0.501$). Aunque visualmente, las diferencias entre los grupos se hacen marcadas entre las semanas 24 y 36, esta decrece conforme avanza el tiempo haciéndose insignificantes visual y estadísticamente a partir de la semana 60 en adelante. Por otro lado, en CAPACITY 1, para el subgrupo de interés (que recibió pirfenidona 2403 mg/día), se observó una reducción significativa en el porcentaje de CVF del valor predicho en comparación con el placebo (diferencia absoluta= 4.4 % entre pirfenidona vs placebo, $p=0.001$).

El análisis de la CVF para la población agrupada de CAPACITY 1 y 2 también mostró un efecto del tratamiento con pirfenidona en el porcentaje de FVC previsto en la semana 72 ($p=0.005$): el cambio medio fue de -8.5 % en los pacientes con pirfenidona 2403 mg / día grupo y -11.0 % en aquellos en el grupo placebo.

Sobrevida global

En relación a este desenlace, los investigadores establecieron previamente realizar un análisis exploratorio de mortalidad, el cual a pesar de ser realizado por agrupación de datos de los estudios CAPACITY 1 y CAPACITY 2, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pirfenidona y placebo para la mortalidad por todas las causas (HR=0.77 IC95 % 0.47-1.28, $p=0.315$). Los investigadores, además, realizaron una evaluación de mortalidad considerando un periodo comprendido desde la aleatorización hasta 28 días de recibida la última dosis, nuevamente en un análisis agrupado, donde tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para mortalidad por todas las causas.



Eventos adversos

Con respecto a los eventos adversos, se reportaron los datos agrupados de CAPACITY 1 y CAPACITY 2, con 345 pacientes para pirfenidona y 347 pacientes para grupo placebo, encontrándose en mayor medida náuseas (36 % vs 17 %), erupción cutánea (32 % vs 12 %), dispepsia (19 % vs 7 %), vómitos (14 % vs 4 %) y foto-sensibilidad (12 % vs 2 %), en el grupo pirfenidona comparado con placebo, respectivamente. Los eventos considerados serios relacionados al tratamiento ocurrieron en proporciones similares entre el grupo pirfenidona y placebo (33 % vs 31 %, respectivamente). Por otro lado, el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos fue ligeramente mayor en grupo pirfenidona comparado con placebo (15 % vs. 9 %, respectivamente).



Información adicional en la página web clinicaltrials.gov



Adicionalmente, se revisaron los resultados publicados en la página web clinicaltrials.gov, donde se describen eventos adversos serios¹⁰ del estudio CAPACITY 2, que no fueron reportados en el artículo de manera individual por cada estudio y que son de relevancia clínica como para tenerlos en cuenta. Así, en términos generales, se tienen similares proporciones de pacientes afectados con eventos adversos serios entre el grupo pirfenidona 53 pacientes de 171 (31 %) y placebo 51 pacientes de 173 (29 %). Al detalle, en la descripción de estos eventos adversos serios tenemos que entre los grupos pirfenidona y placebo: FPI 13 (7.6 %) vs 17 (9.8 %), enfermedad arterial coronaria 6 (3.5 %) vs 0 (0 %), falla multiorgánica 1 (0.58 %) vs 0 (0 %), colitis 2 (1.17 %) vs 0 (0 %), para mencionar a los más resaltantes, respectivamente.

Análisis crítico

Los resultados de la comparación entre pirfenidona 2043 mg/día y placebo en los estudios CAPACITY 1 y 2 aportan evidencia que responde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. No obstante, estos estudios no evaluaron la calidad de vida.

En relación al análisis de mortalidad, esta evaluación agrupada de datos representa solo un análisis exploratorio de la información; es por ello que se debe tener especial cuidado al momento de interpretar los resultados. La utilidad de este análisis exploratorio de la mortalidad se ve afectada dado que desde el diseño de estudio no se ha considerado la medición de esta variable. Además, las diferencias observadas en los grupos de intervención y placebo impiden la comparación de ambos grupos. Por otro lado, la falta de control de otras variables confusoras no medidas podrían estar afectando los resultados sobre la mortalidad. Otra limitación a considerar es que los datos agrupados provienen de estudios que fueron diseñados para responder objetivos diferentes. Por un lado, CAPACITY 1 compara dosis o esquemas de tratamientos distintos, mientras que CAPACITY 2 evalúa una única dosis (2403 mg/día) comparado con placebo. Aun así, a pesar de la agrupación de los datos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.



A continuación, se procedió a analizar la validez interna del estudio:



Sesgo de selección. Si bien se describe que se empleó un sistema por computadora para la asignación al azar del tratamiento, se observó un desbalance en el estado de fumar entre

¹⁰ «Evento adverso serio» Un evento adverso que resulta en la muerte, pone en peligro la vida, requiere hospitalización como paciente hospitalizado o extiende una estadía hospitalaria actual, resulta en una incapacidad continua o significativa o interfiere sustancialmente con las funciones normales de la vida, o causa una anomalía congénita o un defecto de nacimiento. Los eventos médicos que no provocan la muerte, que no ponen en peligro la vida o que no requieren hospitalización pueden considerarse eventos adversos graves si ponen al participante en peligro o requieren intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los resultados enumerados anteriormente.



ambos grupos, donde para la característica “fumador actual” el grupo pirfenidona presentó 0 % mientras que placebo 5 % (8 de 173 participantes) y como estado de ex fumador 65 % (112 de 171 pacientes) para pirfenidona y 58 % (101 de 173 pacientes) para placebo, con un valor de $p=0.013$ (calculado por el equipo técnico evaluador del IETSI). Esto podría haber repercutido sobre los resultados de estudio, puesto que el estado de fumador podría ser un factor pronóstico de peor resultado para esta enfermedad.

Sesgo de realización. Dado que el estudio tuvo un diseño doble ciego y que no se identificó una potencial pérdida de ciego debido a eventos adversos, existió una baja probabilidad de que los comportamientos relacionados a la salud de ambos grupos o que la administración del tratamiento por parte de los investigadores sea diferente de manera sistemática entre los grupos de intervención.

Sesgo de detección. Siendo que el diseño de estudio fue doble ciego y que aparentemente no hubo pérdida del ciego debido a eventos adversos o para la administración del tratamiento, existió una baja probabilidad de sesgo de detección a causa del concomitamiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.

Sesgo de desgaste. En cuanto a la evaluación de la eficacia, si bien el análisis fue por intención a tratar¹¹ se reportó una discontinuación del tratamiento en 20 % (34 pacientes) para pirfenidona y 18 % (31 pacientes) para placebo en CAPACITY 2 y en 22 % (38 pacientes) para pirfenidona y 18 % (31 pacientes) para placebo en CAPACITY 1. Por ello es importante considerar que este porcentaje de pacientes, cercanos al 20 % para cada grupo de intervención, pudo presentar ciertas características clínicas distintas a los pacientes que continuaron el tratamiento y que no han sido evaluadas a plenitud.



Sesgo de notificación. El reporte de los hallazgos principales se realizó según el protocolo de estudio. No se identificaron sesgos que surjan de una notificación selectiva de resultados asociadas a análisis múltiples medidas del desenlace o múltiples análisis de información.

Otros sesgos. Es importante mencionar el potencial conflicto de interés, debido a que el patrocinador del estudio, la empresa InterMune (comprada posteriormente por Roche) fabricante de pirfenidona, financió el desarrollo del ensayo clínico y que el investigador principal y su equipo de trabajo presentaron vínculos laborales con esta empresa y otras similares bajo los cargos de consultores o investigadores clínicos, existe la posibilidad de aumentar el riesgo de sesgo a favor del fármaco (Lundh et al., 2018). Todo ello debe tenerse



¹¹ «Intención de tratar» Es una forma de analizar los resultados que considera a todos los individuos ingresados al estudio, de acuerdo al grupo al cual fueron asignados originalmente, aunque no hayan cumplido con el protocolo. Esto permite mantener hasta el final del estudio el objetivo logrado con la randomización: el balance de los factores pronósticos conocidos y desconocidos disminuyendo la probabilidad de sesgar los resultados.



presente al momento de interpretar los resultados dado que puede influir en la calidad de los datos siendo un punto de inflexión a tener en cuenta.

En resumen, la evidencia del estudio CAPACITY 2 muestra que no existe diferencias entre el uso de pirfenidona y placebo en cuanto al control de la reducción de la CVF (desenlace principal del estudio) mientras que el estudio CAPACITY 1 el subgrupo que recibe la dosis de 2403 mg/día comparado con placebo si presentó diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados contradictorios entre CAPACITY 1 y CAPACITY 2 que emplean similares metodologías bajo el mismo grupo de investigación nos generan incertidumbre respecto al verdadero efecto de pirfenidona comparado con placebo para estos pacientes. Con respecto a desenlaces como sobrevida global, el estudio evaluó de manera exploratoria la mortalidad utilizando los resultados agrupados de CAPACITY 1 y CAPACITY 2, los cuales en un análisis *post-hoc* no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En cuanto a la calidad de vida, este estudio no realizó la evaluación de este desenlace. Por otro, la proporción de eventos adversos serios fueron similares entre ambos grupos.

King et al., 2014 – “A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis” (King et al., 2014)

Ensayo clínico Fase III (ASCEND), ClinicalTrials.gov ID: **NCT01366209**



El estudio ASCEND, desarrollado por King et al., 2014 y financiado por InterMune, la compañía farmacéutica que produce pirfenidona, es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de 52 semanas de seguimiento, que fue diseñado con el objetivo de evaluar y confirmar el efecto de pirfenidona (2403 mg /día) comparado con placebo en la progresión de la enfermedad de pacientes con FPI.

Se incluyeron pacientes entre 40 y 80 años con diagnóstico confirmado de FPI hecho por un panel central para todos los sitios de investigación, tomando como criterios los hallazgos en TCAR y confirmación con biopsia pulmonar. Tener un porcentaje de CVF del valor predicho entre 50 y 90 %, un valor de CDMC del valor predicho entre 30 al 90 %, la proporción entre el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) sobre la CVF de 0.8 o más, y un resultado en la prueba 6MWT de 150 metros o más. La aleatorización se realizó por computadora y los medicamentos concomitantes seleccionados para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática solo se permitían si se usaban para otra indicación, siempre que no hubiera una alternativa clínicamente aceptable.



En relación a los desenlaces de relevancia para el presente dictamen, el estudio evaluó como desenlace primario el cambio en el porcentaje de CVF del valor predicho desde el inicio hasta la semana 52; mientras que la mortalidad por cualquier causa fue evaluada en



la población de ASCEND y de manera exploratoria en los datos agrupados de los estudios ASCEND y CAPACITY 1 y 2). También se describieron los eventos adversos, pero no se evaluó la calidad de vida. Los resultados se analizaron por intención a tratar.

Se evaluaron, adicionalmente, otros desenlaces considerados como secundarios: i) distancia en la prueba 6MWT, ii) supervivencia libre de progresión y iii) disnea, medida a través del cuestionario de falta de aire de la Universidad de California-San Diego (UCSD SOBQ).

Resultados

Se reclutaron 555 pacientes, 278 asignados a pirfenidona y 277 al grupo placebo. Las características clínicas de los pacientes en los dos grupos estuvieron balanceadas.

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento fue numéricamente mayor para el grupo pirfenidona con 19.8 % (55 pacientes) que para el grupo placebo 14.1 % (39 pacientes), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

A continuación, se reportan los resultados para los desenlaces contemplados en la pregunta PICO establecida en el presente dictamen.

Capacidad vital forzada

Con respecto al desenlace primario, cambio en el porcentaje de CVF del valor predicho al término del seguimiento, si bien se describieron diferencias estadísticamente significativas en el desenlace primario, no se reportaron los valores específicos de los cambios para cada grupo de estudio. En su lugar, los autores presentan como principal hallazgo un desenlace compuesto llamado "magnitud del efecto del tratamiento". Este desenlace compuesto se definió como: i) la disminución del 10 % o más de CVF del valor predicho o ii) la muerte del paciente. Es decir, la medición de ambos desenlaces de manera agrupada.

Por otro lado, se presentan resultados del cambio de CVF en mililitros para ambos grupos, pirfenidona comparado con placebo, desde la línea base hasta la semana 52 (diferencia absoluta= 193 ml, $P < 0.001$).



Sobrevida global

En relación a mortalidad, los resultados mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupo pirfenidona comparado con placebo para mortalidad por todas las causas (HR= 0.55 IC95 % 0.26-1.15, $p=0.105$).





Seguridad

Con respecto a los eventos adversos, los más comunes fueron relacionados a la piel y de tipo gastrointestinal, así, comparando el grupo pirfenidona y placebo se reportaron: erupción cutánea (28.1 % vs 8.7 %), náuseas (36 % vs 13.4 %), dispepsia (17.6 % vs 6.1 %), anorexia (15.8 % vs 6.5 %), vómitos (12.9 % vs 8.7 %) entre los más relevantes respectivamente. Los eventos adversos llevaron a la discontinuación del tratamiento del estudio en 40 pacientes (14.4 %) en el grupo de pirfenidona y 30 pacientes (10.8 %) en el grupo de placebo. Asimismo, se produjeron eventos adversos serios en 52 pacientes (18.7 %) en el grupo de pirfenidona y 56 pacientes (20.2 %) en el grupo de placebo.

Información adicional en página web clinicaltrials.gov

Adicionalmente se revisaron los resultados publicados en la página web clinicaltrials.gov, donde se describen eventos adversos serios. Así, en términos generales, se tienen similares proporciones de pacientes afectados con eventos adversos serios entre el grupo pirfenidona (55 pacientes de 278, 19.8 %) y placebo (69 pacientes de 277, 24.9 %).

Análisis crítico

El estudio desarrollado por King et al. (ASCEND) aporta evidencia que responde a la pregunta PICO del presente dictamen. Los autores evaluaron mortalidad y cambio en la CVF desenlaces clínicamente relevantes, no obstante, lo presentaron como desenlace compuesto y calidad de vida no se evaluó.

La agrupación de resultados de dos desenlaces diferentes como son disminución del porcentaje de CVF del valor predicho de 10 % a más y muerte, no está claro ni bien justificado. La evaluación de desenlaces compuestos no nos permite valorar la verdadera magnitud de los resultados de cada uno de los desenlaces.

Llama la atención ver el análisis agrupado y la forma de presentar los resultados. Al realizar una búsqueda más exhaustiva y la evaluación de los datos ubicados en el material suplementario vemos que no se presentan los resultados del cambio en el porcentaje de CVF del valor predicho desde la línea base hasta la semana 52 de manera individual. Al revisar el protocolo, podemos ver que los investigadores plantearon desde el inicio la medición de la eficacia del desenlace primario como: el cambio del porcentaje de CVF del valor predicho, sin embargo, solo se presentan los análisis en función de un desenlace compuesto que no fue estipulado como medida de eficacia para el desenlace primario.

Entonces, no se presentan los resultados de la eficacia del desenlace primario tal como se plantea en el protocolo, en lugar de ello se presentan los datos de la "magnitud de efecto" y como alternativa adicional presentan el cambio en la CVF en mililitros. Algo que nos deja



en incertidumbre respecto a los resultados del desenlace primario, dado que no tenemos los datos completos del estudio.



Por otro lado, la evaluación del desenlace primario (CVF) en unidades distintas a la planteadas en el protocolo no aporta información de relevancia clínica dado que hasta el momento no se tiene suficiente evidencia que justifique la importancia clínica de la CVF en mililitros como medida para otros desenlaces clínicamente importantes para el paciente, por lo que el análisis en torno a ello no sería relevante.

A continuación, se procedió a analizar la validez interna del estudio:

Sesgo de selección. Según se describe en el protocolo, se empleó un sistema por computadora para la asignación al azar del tratamiento, esto sugiere un balance adecuado de las características clínicas y de las variables que generan confusión¹² no medidas entre ambos grupos, tal como se puede apreciar en las tablas presentadas con los resultados de las proporciones de las características clínicas (tanto en la publicación como el material suplementario) entre ambos grupos.

Sesgo de realización. Dado que el estudio tuvo un diseño doble ciego y que no se identificó una potencial pérdida de ciego debido a eventos adversos, existió una baja probabilidad de que los comportamientos relacionados a la salud de ambos grupos o que la administración del tratamiento por parte de los investigadores sea diferente de manera sistemática entre los grupos de intervención. Si bien para este estudio, se llevaron a cabo modificaciones metodológicas con respecto al estudio CAPACITY, llevándose a cabo un diagnóstico de FPI de manera centralizada y no por cada sitio de estudio, este diagnóstico se realizó antes de la asignación aleatoria por computadora a los grupos de intervención, por lo cual no podría influir en la realización del estudio entre ambos grupos que lleven a diferencias sistemáticas.



Sesgo de detección. De igual modo que lo descrito anteriormente, dado que el diseño del estudio fue doble ciego y que aparentemente no hubo pérdida del ciego debido a eventos adversos, o para la administración del tratamiento, existió una baja probabilidad de sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.



Sesgo de desgaste. Este sesgo hace referencia a las diferencias sistemáticas entre grupos en relación a los abandonos del estudio, de este modo se relaciona a la compleción de los

¹² Variables que generan confusión: Son variables externas a la relación que se evalúa, cronológicamente anteriores a la exposición y relacionadas tanto con la exposición como con la respuesta. Su presencia produce sesgos en la relación de la variable dependiente e independiente, que se deben eliminar (o controlar) a través de ajustes estadísticos realizados con análisis estratificado o con técnicas de análisis multivariado.



datos de resultado para cada desenlace, incluidos los retiros, pérdidas de seguimiento y las exclusiones del análisis. El estudio realizó la evaluación de los resultados mediante el análisis por intención a tratar. Alrededor del 20% descontinuaron el tratamiento para ambos grupos. Este grupo de pacientes que descontinuaron el tratamiento pudo presentar ciertas características clínicas distintas a los pacientes que continuaron el tratamiento. Por otro lado, se debe notar que los autores proporcionaron información sobre los porcentajes y las causas de retiros de los pacientes para ambos grupos, es así que se observaron que los datos sobre resultados faltantes fueron equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares, mostrando una proporción equilibrada entre pirfenidona y placebo con respecto a las causas de retiro, entre ellas, eventos adversos, retiro voluntario, pérdida de seguimiento, retiro por indicación del clínico. Cabe resaltar que en esta descripción no se incluyen los retiros debido a muerte o por someterse a trasplante de pulmón. Asimismo, los autores establecieron realizar una imputación de datos para aquellos valores perdidos.



Sesgo de notificación. Este sesgo hace referencia a la notificación selectiva de los resultados. En relación al desenlace principal, a pesar de que los autores definieron como desenlace principal la medición del porcentaje de CVF del valor predicho como medida de eficacia del uso de pirfenidona para esta población, no reportaron los resultados de este desenlace tal como lo definieron previamente. Aunque este desenlace estuvo descrito tanto en el protocolo como en la publicación, los autores agruparon los datos de este desenlace primario junto a los resultados de mortalidad para crear un desenlace compuesto “medición de la magnitud del efecto del uso de pirfenidona”, que, a pesar de ser planteado en el protocolo como una manera adicional de medir la eficacia, no es la estipulada para medir el desenlace principal. Es decir, los autores no reportan los resultados de la medición de eficacia según protocolo, en su lugar reportan un desenlace relacionado, proveniente de la agrupación de resultados de dos desenlaces.



Otros sesgos. En relación al conflicto de interés, el patrocinador del estudio fue la empresa InterMune (compañía que posteriormente fue comprada por Roche) fabricante de pirfenidona, con la cual el autor principal y el equipo de investigación, en menor medida, declararon presentar vínculos de tipo laboral o profesional. Todo ello debe tenerse presente al momento de interpretar los resultados dado que puede influir en la calidad de los datos siendo un punto de inflexión a tener en cuenta. Debido a ello, el riesgo de sesgo a favor del fármaco podría aumentar (Lundh et al., 2018).

En resumen, la evidencia del estudio ASCEND nos muestra la medición del desenlace “la magnitud del efecto del tratamiento”, el cual no fue establecido desde el protocolo como desenlace primario para medir la eficacia del fármaco, sino una forma alterna de medir lo que los autores llaman “magnitud del efecto”. Estos resultados no nos permiten valorar el panorama completo respecto a eficacia del fármaco, debido a que, para medir este

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 018-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PIRFENIDONA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA CON
CAPACIDAD VITAL FORZADA ENTRE 50 % Y 90 % DEL VALOR PREDICHO

desenlace compuesto, los autores agrupan los resultados del desenlace primario (porcentaje de la CVF del valor predicho) y mortalidad. Por otro lado, al evaluar los resultados específicamente de mortalidad, no se observan diferencias estadísticas entre los grupos pirfenidona y placebo. Cabe resaltar que los autores realizaron análisis exploratorios respecto a mortalidad agrupando los resultados de los estudios ASCEND y CAPACITY, los cuales no son considerados para el presente dictamen por ser de solo carácter exploratorio y que además rompen el principio de aleatoriedad de los ensayos clínicos y su implicancia en los estudios. Con respecto a la seguridad, no se observaron diferencias en los eventos adversos serios entre pirfenidona y placebo.



VI. DISCUSIÓN



El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible en torno a la eficacia y seguridad del uso de pirfenidona 2403 mg/día versus la mejor terapia de soporte (placebo) en el tratamiento de pacientes con FPI con CVF entre 50 % y 90 % del valor predicho. Los desenlaces de interés fueron reducción de la progresión de la enfermedad medida a través del control de la reducción del porcentaje de la CVF por año, la sobrevida global, la calidad de vida y los eventos adversos.

De este modo, la búsqueda sistemática de la literatura hasta enero del 2020, identificó cinco GPC: la guía alemana desarrollada por la *German Society of Internal Medicine/ German Respiratory Society*. (Jürgen Behr et al., 2018), la guía japonesa desarrollada por la *Japanese Respiratory Society and Ministry of Health*. (Homma et al., 2018), la guía de NICE del Reino Unido (NICE, 2017), la guía coreana desarrollada por la *Korean ILD Study Group and Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases*. (Lee et al., 2019) y la guía Americana desarrollada por la *American Thoracic Society / European Respiratory Society / Japanese Respiratory Society / Latin American Thoracic Association*. (Ganesh Raghu et al., 2015); una ETS desarrollada por NICE (NICE, 2018b) y tres ECA de fase III : CAPACITY 1, CAPACITY 2 y ASCEND (King et al., 2014; Noble et al., 2011).



Con respecto a las GPC, todas las guías recomendaron el uso de pirfenidona para el tratamiento de pacientes con FPI. Cabe resaltar que aquella desarrollada por NICE no describe claramente la recomendación en torno a pirfenidona (grado de recomendación o nivel de evidencia), en lugar de ello hace referencia a los lineamientos dispuestos por la ETS de NICE. Dicha ETS también ha sido incluida y evaluada en el presente dictamen. Si bien las guías aquí descritas recomiendan el uso de pirfenidona, lo hacen con grados de recomendaciones distintos, que van desde grados valorados como débil (guías japonesa y americana) hasta grado fuerte (guías alemana y coreana), tal como se ha descrito en la sección *i. guías de práctica clínica*.



Respecto a la evidencia utilizada por las GPC, todas incluyeron cuatro estudios de fase III como evidencia de soporte para sus recomendaciones: ASCEND (King et al., 2014), CAPACITY 1 (King et al., 2014), CAPACITY 2 (King et al., 2014), de Taniguchi et al. (Taniguchi et al., 2010), sin embargo estos ensayos clínicos emplearon dosis y/o esquemas de tratamientos distintos con pirfenidona, por lo que los resultados obtenidos no podrían ser comparables. En ese sentido, considerando la dosis establecida en la pregunta PICO de 2403 mg de pirfenidona por día, solo tres de ellos cumplirían este esquema de tratamiento (CAPACITY 1 y 2 y ASCEND), y son los que justamente se incluyeron en el presente dictamen.

Por otro lado, las GPC presentaron ciertas limitaciones en cuanto a su metodología y algunas de ellas, la guía alemana y americana, declararon conflicto de interés con las farmacéuticas InterMune y/o Roche productoras de pirfenidona.



Con respecto a la ETS desarrollada por NICE, ésta es la versión actualizada de la publicada en el 2013, que incluyó los nuevos estudios publicados a partir de esta fecha. Se incluyeron revisiones sistemáticas elaboradas por el equipo encargado de la búsqueda de la evidencia de NICE, así como la información presentada por la compañía Roche, empresa fabricante de pirfenidona (Esbriet®), todo ello utilizado por el comité para la valoración de la eficacia y costo efectividad del tratamiento con pirfenidona.

El comité concluyó en recomendar el uso de pirfenidona, sin embargo, planteó condiciones bastante rigurosas para su uso como: i) el paciente debe tener una CVF entre 50 % y 80 % del valor predicho, ii) la compañía debe proporcionar el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente y iii) aplicar la regla *stopping rule*.

La evaluación clínica y de costo-efectividad consideró como población objetivo a pacientes con FPI con CVF entre 50-80 % del valor predicho y utilizando la regla de detención llamada «*stopping rule*». Esta regla considera la interrupción del tratamiento con pirfenidona si hay evidencia de progresión de la enfermedad, es decir una disminución absoluta del 10 % o más en la CVF en cualquier momento dentro del periodo de tratamiento de 12 meses. El comité evaluó los resultados provenientes de cuatro ECA: CAPACITY 1 y CAPACITY 2 (Noble et al., 2011), ASCEND (King et al., 2014), de Taniguchi et al. (Taniguchi et al., 2010) y un estudio observacional de extensión: RECAB (Costabel et al., 2017), siendo los estudios ASCEND y RECAB aquellos que aportaron información más reciente. Al discutir la efectividad clínica, el comité consideró la evaluación previa del comité anterior, así como los nuevos datos a largo plazo, proporcionados por la compañía y los meta-análisis desarrollados por el equipo de revisión de la evidencia, principalmente relacionados con la mortalidad para pacientes con CVF hasta 90 %. Llegando a la conclusión de que pirfenidona “parece tener un efecto modesto pero medible en la reducción de la disminución de la función pulmonar”, tomando en cuenta desenlaces como cambio en el porcentaje de la CVF del valor predicho, sin embargo notamos que no se discute la falta de significancia estadística sobre el porcentaje de CVF del valor predicho entre los grupos pirfenidona y placebo presente en el estudio de CAPACITY 2 (Noble et al., 2011) el cual se discutirá más adelante.



El comité que desarrolló la ETS reconoció las deficiencias metodológicas de los estudios de soporte, respecto a los diferentes criterios de inclusión planteados en cada protocolo. Este aspecto resulta importante para nosotros, dado que se busca la evaluación de resultados de estudios que estén de acuerdo a lo planteado por la pregunta PICO de interés,



en nuestro caso, pacientes con FPI con porcentaje de CVF del valor predicho entre 50 % y 80 %. Asimismo, como se comentó líneas arriba, los esquemas de tratamiento con pirfenidona fueron diferentes entre los ensayos clínicos y sirvieron también de soporte para esta ETS. Así, solo los estudios CAPACITY 1 y 2 y ASCEND estarían en consonancia con el esquema de tratamiento planteado en nuestra pregunta PICO del presente dictamen.

Respecto al análisis de costo-efectividad, el comité menciona que para hacer costo-efectivo el esquema del tratamiento con pirfenidona, la empresa y el departamento de salud del Reino Unido llegan a un acuerdo confidencial que proporciona un descuento simple al precio de lista de pirfenidona. Dicho acuerdo, para el contexto y realidad de ese país, haría de alguna manera viable y costo-oportuna el uso de pirfenidona para estos pacientes, sin embargo, debido a la falta de información respecto al porcentaje exacto de descuento y a que nuestra realidad socio-económica es diferente, resultaría difícil extrapolar este acuerdo a nuestro contexto.

Con respecto a los ECA, los estudios publicados por Noble et al., CAPACITY 1 y CAPACITY 2, fueron financiados por InterMune, la compañía farmacéutica que produce pirfenidona. Ambos estudios son ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego de 72 semanas de seguimiento que fueron diseñados para confirmar los resultados de un estudio previo de fase II respecto a la efectividad de pirfenidona en el tratamiento de pacientes con FPI. Los ECA CAPACITY 1 y CAPACITY 2, tienen similar metodología, pero emplean dosis de pirfenidona diferentes, CAPACITY 1: 1197 mg, 2403 mg y placebo, mientras que CAPACITY 2 comparó pirfenidona (2403 mg/día) contra placebo. De este modo se evaluó los resultados de CAPACITY 2 y del subgrupo de pirfenidona 2403 mg/día versus placebo de CAPACITY 1, por corresponder con la pregunta PICO.



Para ambos estudios se estableció como desenlace primario la medición del cambio del porcentaje de CVF del valor predicho y de manera exploratoria el análisis de la mortalidad para todas las causas. No evaluó calidad de vida. En relación al cambio en el porcentaje de CVF del valor predicho, CAPACITY 1 observó una reducción significativa del porcentaje de CVF del valor predicho a favor de pirfenidona 2403 mg/día, pero CAPACITY 2, no mostró diferencia estadísticamente significativa. Es así que, los autores realizaron un análisis *post-hoc* agrupando los resultados de los estudios CAPACITY 1 y CAPACITY 2 con ello reportaron diferencias estadísticamente significativas para este desenlace. Los resultados contradictorios entre los estudios CAPACITY 1 y CAPACITY 2 nos generan incertidumbre respecto al verdadero efecto de pirfenidona comparado con placebo para estos pacientes. En ese sentido, debemos tener en cuenta que la agrupación de datos aumenta el tamaño de muestras y con ello, es más probable que cualquier diferencia mínima se convierta en estadísticamente significativa pero que en realidad no represente un cambio de relevancia clínica. Además, el hecho de realizar una agrupación de datos y un análisis exploratorio,



tiene la desventaja de que los datos provienen de diseños de estudios con metodologías que responden objetivos distintos. Por ello, se debe tomar con cautela la interpretación de los resultados obtenidos mediante este tipo de análisis.



En relación a la mortalidad, los investigadores realizaron un análisis exploratorio agrupando los datos de los estudios CAPACITY 1 y CAPACITY 2, donde no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pirfenidona y placebo para mortalidad por todas las causas (HR=0.77 IC95 % 0.47-1.28, p=0.315). Es así que los investigadores, además, realizaron una evaluación de mortalidad considerando un periodo comprendido desde la aleatorización hasta 28 días después de recibida la última dosis, nuevamente en un análisis agrupado, donde tampoco encontraron diferencias estadísticas entre los grupos.

Por su parte el estudio ASCEND, financiado también por InterMune, la compañía farmacéutica que produce pirfenidona, fue un ECA de fase III, doble ciego, multicéntrico, controlado por placebo, que responde la pregunta PICO de interés. El cual, presenta algunas diferencias metodológicas con respecto a CAPACITY en relación a los criterios de inclusión y la medición de algunos parámetros como diagnóstico, la espirometría y la adjudicación de muertes los que son hechos de manera centralizada, así como una modificación menor de los criterios de elegibilidad para permitir la inscripción de pacientes con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad; y un período de estudio estándar de 1 año.



En comparación con el estudio CAPACITY, los autores refieren ligeras modificaciones del diseño, como la implementación de procedimientos centralizados para el diagnóstico, la espirometría y la adjudicación de casos de muerte; una modificación menor de los criterios de elegibilidad para permitir la inscripción de pacientes con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad; así como un período de estudio estándar de 1 año.

El estudio ASCEND establece como desenlace primario el cambio en el porcentaje de la CVF del valor predicho para medir la eficacia del tratamiento. Sin embargo, los autores no reportan dicho desenlace, sino que presentan los resultados obtenidos para un desenlace compuesto llamado "magnitud del efecto del tratamiento"; el cual agrupa los resultados del cambio en el porcentaje de la CVF del valor predicho (desenlace primario) y la ocurrencia de muerte del paciente. La ausencia de los resultados del desenlace primario establecido en el protocolo pone de manifiesto aspectos críticos relacionados a la validez interna del estudio.



Por otro lado, los investigadores presentaron los resultados del cambio de CVF en unidades diferentes a las planteadas en la metodología del artículo, es decir en mililitros. El protocolo plantea que el cambio de CVF medido en mililitros es con una medida de "soporte"



alternativa para medir la eficacia del desenlace primario. Sin embargo, no existe evidencia suficiente que permita valorar el cambio de CVF en mililitros como un desenlace de relevancia clínica para el paciente. La medición del cambio en el porcentaje de la CVF del valor predicho es considerada por el FDA como un desenlace subrogado. La FDA lo utiliza en ensayos clínicos para medir la eficacia en torno a la función pulmonar y para considerar la aprobación de un medicamento. Sin embargo, hasta el momento, no hay evidencia suficiente que permita afirmar que CVF es un desenlace subrogado de los eventos clínicos de interés para el paciente con FPI.

En relación a mortalidad, los resultados del estudio mostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos pirfenidona y placebo para este desenlace. Los datos presentados son claros y contundentes, no obstante los investigadores presentaron adicionalmente, un análisis agrupando los datos de los estudios CAPACITY y ASCEND, con lo cual logran encontrar diferencias estadísticamente significativas, pero como se ha discutido anteriormente los resultados de estos análisis *post-hoc*, de datos agrupados, que provienen de estudios con diseños probablemente diferentes para responder objetivos específicos y que rompen el principio de aleatorización de los participantes, deben tomarse con precaución ya que son solo resultados exploratorios.



Con respecto a los eventos adversos para ambos estudios, los más comunes fueron los relacionados con la piel y el sistema gastrointestinal, presentándose de grado leve a moderado y en mayor medida los eventos como náuseas, vómitos, dispepsia y fotosensibilidad, todos ellos en mayor proporción para los pacientes que reciben pirfenidona comparada con placebo. Adicionalmente, al revisar la información registrada en la página de clinicaltrials.gov se observa que tanto los estudios CAPACITY como ASCEND en términos generales, reportan eventos adversos serios en similares porcentajes para los grupos pirfenidona y placebo, aunque al análisis individual de cada evento adverso serio, algunos de ellos se presentan solo en el grupo que recibe pirfenidona como enfermedad arterial coronaria, falla multiorgánica y colitis. Si bien se ha publicado posteriores estudios de extensión de etiqueta abierta y de análisis *post-hoc*, ellos muestran que los eventos adversos son similares a los presentados en los ensayos clínicos no obstante no evalúan calidad de vida.



De este modo, la evidencia procedente del estudio CAPACITY 1 y CAPACITY 2 muestran resultados contradictorios respecto al cambio del porcentaje de CVF del valor predicho, relacionado con el control de la reducción de la función pulmonar. Todo ello a pesar de presentar similares metodologías y ser desarrollados bajo el mismo grupo de investigación lo que nos genera incertidumbre respecto al verdadero efecto de pirfenidona comparado con placebo para estos pacientes. En relación a la mortalidad no se observó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención con pirfenidona y placebo.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 018-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PIRFENIDONA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA CON
CAPACIDAD VITAL FORZADA ENTRE 50 % Y 90 % DEL VALOR PREDICHO



Por otro lado, la evaluación de los resultados del estudio ASCEND muestran una gran incertidumbre sobre el beneficio de pirfenidona comparado con placebo sobre la CVF medida en porcentaje del valor predicho debido a que no se reportaron los resultados específicos con respecto a este desenlaces de interés sino que en su lugar se reportaron los resultados de un desenlace compuesto conformado por cambio en la CVF (%) o muerte del paciente, sin embargo, cuando se trata de mortalidad por todas las causas, los resultados muestran de manera clara la falta de diferencia estadística significativa entre los grupos de comparación. Con respecto a la seguridad, tanto en los estudios CAPACITY y ASCEND, el tratamiento con pirfenidona presentó similares proporciones de eventos adversos serios comparado con placebo, sin embargo, se pueden observar eventos adversos serios específicos para pirfenidona tales como enfermedad arterial coronaria, falla multiorgánica y colitis.

Por todo lo expuesto, basados en la mejor evidencia disponible hasta el momento no se tiene evidencia suficiente que respalde que pirfenidona sea mejor que placebo en el control de la reducción del porcentaje de la CVF del valor predicho, supervivencia global o calidad de vida. En ese sentido, no se tienen los argumentos técnicos necesarios para demostrar que la superioridad de pirfenidona respecto al placebo, con lo que el balance riesgo beneficio no favorece el uso de pirfenidona en tratamiento de pacientes con FPI con CVF entre 50 % y 90 % del valor predicho.



VII. CONCLUSIONES



- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible en relación a la eficacia y seguridad del uso de pirfenidona 2403 mg/día en pacientes con FPI con CVF entre 50 % y 90 % del valor predicho.



- Luego de la búsqueda sistemática de la literatura se encontraron tres ECA de fase III. Estos estudios respondieron a la pregunta PICO de interés, no obstante, no evaluaron calidad de vida. Los resultados de los estudios CAPACITY 1 y CAPACITY 2 mostraron resultados contradictorios en términos de controlar la reducción de CVF (%), en tanto que para el estudio ASCEND no se cuenta con la información necesaria para evaluar este desenlace. En cuanto a mortalidad, los estudios no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos pirfenidona y placebo. Con respecto a la seguridad, si bien los eventos adversos serios reportados son de distribución similar entre los grupos placebo y pirfenidona, ciertos eventos adversos serios solo se presentan en el tratamiento con pirfenidona como colitis, falla multiorgánica y enfermedad arterial coronaria. Además los EA como náuseas, dispepsia, vómitos y fotosensibilidad ocurrieron en mayor frecuencia en el grupo con pirfenidona comparado con placebo.



- Se incluyeron también cinco GPC y una ETS, la mayoría incluyó los mismos cinco ECA para respaldar sus recomendaciones, los cuales presentaron diferencias en las dosis y/o esquemas de tratamientos con pirfenidona, por lo que para el presente dictamen solo tres de esos estudios fueron relevantes (CAPACITY 1 y 2 y ASCEND). De este modo, las GPC emitieron diferentes grados de recomendación mientras que la ETS propuso el uso de pirfenidona, pero estableciendo condiciones rigurosas para su uso dentro de lo cual se consideró incluso un ajuste económico en los precios para que pueda ser costo-efectivo.
- Así, con la evidencia disponible a la fecha no se tienen los argumentos técnicos suficientes que permitan concluir que pirfenidona sea mejor que placebo para el tratamiento de pacientes con FPI. Siendo que pirfenidona no ha probado ofrecer beneficios adicionales al placebo en términos de eficacia o seguridad.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de pirfenidona 2403 mg/día para el tratamiento de pacientes con FPI.

VIII. RECOMENDACIONES



El equipo evaluador se mantiene en actitud de espera a la aparición de nueva evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados fase III, de buena calidad metodológica que aporte información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad de pirfenidona en pacientes con FPI.

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en los pacientes de la pregunta PICO del presente dictamen, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Aguayo-Albasini. (s. f.). *Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación*. Recuperado 27 de enero de 2020, de <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-pdf-S0009739X13003394>

Andrews, J. C., Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Pottie, K., Meerpohl, J. J., Coello, P. A., Rind, D., Montori, V. M., Brito, J. P., Norris, S., Elbarbary, M., Post, P., Nasser, M., Shukla, V., Jaeschke, R., Brozek, J., Djulbegovic, B., & Guyatt, G. (2013). GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of Clinical Epidemiology*, 66(7), 726-735. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.003>

Aravena, C., Labarca, G., Venegas, C., Arenas, A., & Rada, G. (2015). Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 10(8), e0136160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136160>

Azuma, A., Nukiwa, T., Tsuboi, E., Suga, M., Abe, S., Nakata, K., Taguchi, Y., Nagai, S., Itoh, H., Ohi, M., Sato, A., & Kudoh, S. (2005). Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(9), 1040-1047. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-571OC>



Behr, J., Günther, A., Ammenwerth, W., Bittmann, I., Bonnet, R., Buhl, R., Eickelberg, O., Ewert, R., Gläser, S., Gottlieb, J., Grohé, C., Kreuter, M., Kroegel, C., Markart, P., Neurohr, C., Pfeifer, M., Prasse, A., Schönfeld, N., Schreiber, J., ... Costabel, U. (2013). [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 67(2), 81-111. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326009>

Behr, Jürgen, Günther, A., Bonella, F., Geißler, K., Koschel, D., Kreuter, M., Prasse, A., Schönfeld, N., Sitter, H., Müller-Quernheim, J., & Costabel, U. (2018). German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis—Update on Pharmacological Therapies 2017. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 72(2), 155-168. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123035>



Bjoraker, J. A., Ryu, J. H., Edwin, M. K., Myers, J. L., Tazelaar, H. D., Schroeder, D. R., & Offord, K. P. (1998). Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(1), 199-203. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9704130>

Canestaro, W. J., Forrester, S. H., Raghu, G., Ho, L., & Devine, B. E. (2016). Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*, 149(3), 756-766. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.013>

Costabel, U., Albera, C., Lancaster, L. H., Lin, C.-Y., Hormel, P., Hulter, H. N., & Noble, P. W. (2017). An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 94(5), 408-415. <https://doi.org/10.1159/000479976>



DynaMed [Internet]. (2020). *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. [Updated 2018 Dec 05]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995—. Record No. T114208, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. <https://www.dynamed.com/condition/idiopathic-pulmonary-fibrosis>

European Medicines Agency. (2020). *Esbriet* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esbriet>

Fisher, M., Nathan, S. D., Hill, C., Marshall, J., Dejonckheere, F., Thuresson, P.-O., & Maher, T. M. (2017). Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 23(3-b Suppl), S17-S24. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s17>

Fleetwood, K., McCool, R., Glanville, J., Edwards, S. C., Gsteiger, S., Daigl, M., & Fisher, M. (2017). Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 23(3-b Suppl), S5-S16. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s5>

Glassberg, M. K., Nathan, S. D., Lin, C.-Y., Morgenthien, E. A., Stauffer, J. L., Chou, W., & Noble, P. W. (2019). Cardiovascular Risks, Bleeding Risks, and Clinical Events from 3 Phase III Trials of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Advances in Therapy*, 36(10), 2910-2926. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01052-y>



Homma, S., Bando, M., Azuma, A., Sakamoto, S., Sugino, K., Ishii, Y., Izumi, S., Inase, N., Inoue, Y., Ebina, M., Ogura, T., Kishi, K., Kishaba, T., Kido, T., Gemma, A., Goto, Y., Sasaki, S., Johkoh, T., Suda, T., ... Ministry of Health, Labour and Welfare, the Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society. (2018). Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation*, 56(4), 268-291. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.03.003>

Huang, H., Dai, H. P., Kang, J., Chen, B. Y., Sun, T. Y., & Xu, Z. J. (2015). Double-Blind Randomized Trial of Pirfenidone in Chinese Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Medicine*, 94(42), e1600. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001600>



King, T. E., Bradford, W. Z., Castro-Bernardini, S., Fagan, E. A., Glaspole, I., Glassberg, M. K., Gorina, E., Hopkins, P. M., Kardatzke, D., Lancaster, L., Lederer, D. J., Nathan, S. D., Pereira, C. A., Sahn, S. A., Sussman, R., Swigris, J. J., Noble, P. W., & ASCEND Study Group. (2014). A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 370(22), 2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>

Lederer, D. J., Bradford, W. Z., Fagan, E. A., Glaspole, I., Glassberg, M. K., Glasscock, K. F., Kardatzke, D., King, T. E., Lancaster, L. H., Nathan, S. D., Pereira, C. A., Sahn, S. A., Swigris, J. J., & Noble, P. W. (2015). Sensitivity Analyses of the Change in FVC in a Phase 3 Trial of Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, 148(1), 196-201. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2817>

Lee, S. H., Yeo, Y., Kim, T. H., Lee, H. L., Lee, J. H., Park, Y. B., Park, J. S., Kim, Y. H., Song, J. W., Jhun, B. W., Kim, H. J., Park, J., Uh, S. T., Kim, Y. W., Kim, D. S., Park, M. S.,

& Korean Interstitial Lung Diseases Study Group. (2019). Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 2. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 82(2), 102-117. <https://doi.org/10.4046/trd.2018.0091>

Ley, B., & Collard, H. R. (2013). Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Epidemiology*, 5, 483-492. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S54815>

LiverTox. (2015). Pirfenidone. En *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548769/>

Loveman, E., Copley, V. R., Colquitt, J. L., Scott, D. A., Clegg, A. J., Jones, J., O'Reilly, K. M. A., Singh, S., Bausewein, C., & Wells, A. (2014). The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: Systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacology & Toxicology*, 15, 63. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-63>

Loveman, E., Copley, V. R., Colquitt, J., Scott, D. A., Clegg, A., Jones, J., O'Reilly, K. M. A., Singh, S., Bausewein, C., & Wells, A. (2015). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 19(20), i-xxiv, 1-336. <https://doi.org/10.3310/hta19200>

Loveman, E., Copley, V. R., Scott, D. A., Colquitt, J. L., Clegg, A. J., & O'Reilly, K. M. A. (2015). Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis—A network meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 15, 37. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0034-y>

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2018). Industry sponsorship and research outcome: Systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 44(10), 1603-1612. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5293-7>

Martinez, F. J., Collard, H. R., Pardo, A., Raghu, G., Richeldi, L., Selman, M., Swigris, J. J., Taniguchi, H., & Wells, A. U. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17074. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.74>

MINSA. (2018). *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA*. Lima, Perú.

NICE. (2017). *CG 163: Idiopathic pulmonary fibrosis in adults (diagnosis and management). Actualizada 05/2017*. Clinical guideline. www.nice.org.uk/guidance/cg163

NICE. (2018). *Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis—TA504*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta504/resources/pirfenidone-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82606719541957>

Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Glassberg, M. K., Kardatzke, D., King, T. E., Lancaster, L., Sahn, S. A., Szwarcberg, J., Valeyre, D., du Bois, R. M., & CAPACITY Study Group. (2011). Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis



(CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet (London, England)*, 377(9779), 1760-1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)



Ogura, T., Azuma, A., Inoue, Y., Taniguchi, H., Chida, K., Bando, M., Niimi, Y., Kakutani, S., Suga, M., Sugiyama, Y., Kudoh, S., & Nukiwa, T. (2015). All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation*, 53(5), 232-241. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2015.06.001>

Raghu, G., Johnson, W. C., Lockhart, D., & Mageto, Y. (1999). Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: Results of a prospective, open-label Phase II study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159(4 Pt 1), 1061-1069. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9805017>

Raghu, Ganesh, Collard, H. R., Egan, J. J., Martinez, F. J., Behr, J., Brown, K. K., Colby, T. V., Cordier, J.-F., Flaherty, K. R., Lasky, J. A., Lynch, D. A., Ryu, J. H., Swigris, J. J., Wells, A. U., Ancochea, J., Bouros, D., Carvalho, C., Costabel, U., Ebina, M., ... ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. (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. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>

Raghu, Ganesh, Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J., Behr, J., Cottin, V., Danoff, S. K., Morell, F., Flaherty, K. R., Wells, A., Martinez, F. J., Azuma, A., Bice, T. J., Bouros, D., Brown, K. K., Collard, H. R., Duggal, A., ... American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. (2018). Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(5), e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>

Raghu, Ganesh, Rochweg, B., Zhang, Y., Garcia, C. A. C., Azuma, A., Behr, J., Brozek, J. L., Collard, H. R., Cunningham, W., Homma, S., Johkoh, T., Martinez, F. J., Myers, J., Protzko, S. L., Richeldi, L., Rind, D., Selman, M., Theodore, A., Wells, A. U., ... Latin American Thoracic Association. (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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>

Ren, H., Wang, K., Yang, H., & Gao, L. (2017). Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Saudi Medical Journal*, 38(9), 889-894. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.9.19349>

Richeldi, L., Collard, H. R., & Jones, M. G. (2017). Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet (London, England)*, 389(10082), 1941-1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30866-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30866-8)

Rochweg, B., Neupane, B., Zhang, Y., Garcia, C. C., Raghu, G., Richeldi, L., Brozek, J., Beyene, J., & Schünemann, H. (2016). Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A network meta-analysis. *BMC Medicine*, 14, 18. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0558-x>





Rogliani, P., Calzetta, L., Cavalli, F., Matera, M. G., & Cazzola, M. (2016). Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 40, 95-103. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.07.009>

Scottish Medicines Consortium. (2013). *267mg capsule (Esbriet®) SMC No.(835/13)*. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2168/pirfenidone__esbriet__resubmission_final_july_2013_revised_for_website.pdf

Skandamis, A., Kani, C., Markantonis, S. L., & Souliotis, K. (2019). Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Drug Assessment*, 8(1), 55-61. <https://doi.org/10.1080/21556660.2019.1597726>

Taguchi, Y., Ebina, M., Hashimoto, S., Ogura, T., Azuma, A., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Suga, M., Takahashi, H., Nakata, K., Sugiyama, Y., Kudoh, S., Nukiwa, T., & Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. (2015). Efficacy of pirfenidone and disease severity of idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of phase III trial in Japan. *Respiratory Investigation*, 53(6), 279-287. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2015.06.002>



Taniguchi, H., Ebina, M., Kondoh, Y., Ogura, T., Azuma, A., Suga, M., Taguchi, Y., Takahashi, H., Nakata, K., Sato, A., Takeuchi, M., Raghu, G., Kudoh, S., Nukiwa, T., & Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. (2010). Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *The European Respiratory Journal*, 35(4), 821-829. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005209>

U.S. Food and Drugs Administration. (2020a). *Aproval letter (Pirfenidona) 208780Orig1s000*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208780Orig1s000Approv.pdf

U.S. Food and Drugs Administration. (2020b). *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>



Xaubet, A., Molina-Molina, M., Acosta, O., Bollo, E., Castillo, D., Fernández-Fabrellas, E., Rodríguez-Portal, J. A., Valenzuela, C., & Ancochea, J. (2017). Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Archivos De Bronconeumología*, 53(5), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.12.011>

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO



Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	Search idiopathic pulmonary fibroses[MeSH Terms]	4730
#2	Search idiopathic pulmonary fibrosis[MeSH Terms]	4730
#3	Search "idiopathic pulmonary fibrosis"[Title/Abstract]	7918
#4	Search "idiopathic pulmonary fibrosis"	8434
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9590
#6	Search pirfenidone[Title/Abstract]	1036
#7	Search pirfenidone	1145
#8	#6 OR #7	1145
#9	Search Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]	1030666
#10	Search Systematic[sb]	144285
#11	Search "Practice Guidelines as Topic"[mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti]	178262
#12	Search Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]	16167
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1313894
#14	#5 AND #8 AND #13	133

Fechas de búsqueda: 10/01/2020



Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en the Cochrane Library

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees	225
#2	"idiopathic pulmonary fibrosis"	998
#3	#1 OR #2	998
#4	Pirfenidone	317
#5	#3 AND #4	240

Fechas de búsqueda: 10/01/2020



Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	"idiopathic pulmonary fibrosis" AND "pirfenidona"	699
#2	#1 AND (db:("IBECS" OR "LILACS" OR "BRISA"))	14
#3	#2 AND type_of_study:("clinical_trials" OR "health_economic_evaluation" OR "health_technology_assessment" OR "guideline"))	7

Fechas de búsqueda: 10/01/2020

Tabla 4. Gradación del nivel de evidencia según el centro Oxford (2001). Extraído de (Jürgen Behr et al., 2018)

Nivel de evidencia	Descripción
1a	Evidencia por revisión sistemática de aleatorizado ensayos controlados (ECA)
1b	Evidencia por un ECA planificado apropiado
1c	Principio de todo o nada
2a	Evidencia por revisión sistemática de bien planificado ensayos de cohorte
2b	Evidencia por un ensayo de cohorte / ECA bien planificado de moderada [mala] calidad (p. ej. <80% de seguimiento)
2c	Evidencia por ensayos de investigación de resultados
3a	Evidencia por revisión sistemática de bien planificado estudios de casos y controles
3b	Evidencia por un estudio de casos y controles
4	Evidencia por series de casos / cohorte y control de casos estudios de moderada [mala] calidad
5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basado en modelos fisiológicos, laboratorio investigación o "primeros principios"

Tabla 5. Gradación del nivel de evidencia según GRADE. Extraído de (Aguayo-Albasini, s. f.; Homma et al., 2018)

Nivel	Descripción	Valor
Alta	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado	A
Moderada	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real este alejado del efecto estimado	B
Baja	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado	C
Muy baja	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado	D

Tabla 6. Gradación del nivel de las recomendaciones según GRADE. Extraído de (Homma et al., 2018)

Fuerza de la recomendación	Descripción	Valor
Fuerte	Recomienda que debería (no) ser usado. Todas o casi todas las personas deben recibir el curso de acción recomendado.	1
Débil	Sugiere que debería (no) ser usado. La mayoría de las personas deben recibir el curso de acción sugerido, pero muchos no lo harían. La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o preferencia.	2