



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Nintedanib (Ofev®) para el tratamiento
de fibrosis pulmonar idiopática***

**Nintedanib (Ofev®) in the treatment of idiopathic
pulmonary fibrosis**

Informe de Respuesta Rápida N°575

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Julio de 2017

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

Autores

Dra. Leisa Molinari
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi

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

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

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Versiones: esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho periodo, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

Informe de Respuesta Rápida N° 575

Nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática.

Fecha de realización: Julio de 2017
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dra. Verónica Alfie
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dra. Natacha Larrea
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Leisa Molinari
Dr. Martín Oubiña
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López
Lic. Sacha Virgilio

Para Citar este informe:

Molinari L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 575, Buenos Aires, Argentina. Julio 2017. Disponible en www.iecs.org.ar.

NINTEDANIB (OFEV®) PARA EL TRATAMIENTO DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad no demostró que el uso de nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática leve o moderada disminuya la mortalidad al compararlo con la administración de placebo. Su beneficio se limitaría a disminuir el número de exacerbaciones y el deterioro de la capacidad vital forzada (CVF).

Evidencia de moderada calidad sugiere que su eficacia podría ser similar a la pirfenidona aunque no existen estudios directos entre ambas drogas.

Las guías de prácticas clínicas la mencionan como una opción de tratamiento en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática leve a moderada. Diferentes financiadores de salud de países desarrollados lo cubren en pacientes con una CVF mayor al 50% y una capacidad de difusión de monóxido de carbono mayor al 35%, en otros casos solamente si el costo es similar a la pirfenidona, o luego de una reducción importante del precio a través de un esquema de negociación.

NINTEDANIB (OFEV®) IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

CONCLUSIONS

High quality evidence did not show that the use of nintedanib in patients with mild or moderate pulmonary fibrosis would decrease mortality when compared with placebo administration. Its benefit would be limited to decreasing the number of exacerbations and forced vital capacity (FVC) worsening.

Moderate quality evidence suggests that its efficacy might be similar to that of pirfenidone, although there are no studies directly comparing both drugs.

The clinical practice guidelines mention it as a treatment option for patients with mild to moderate pulmonary fibrosis. Different health sponsors from developed countries cover it in patients with a FVC above 50% and a carbon monoxide diffusing capacity over 35%; in other cases only if the cost is similar to that of pirfenidone or after a significant reduction in price through bargaining systems.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una neumonía intersticial crónica de causa desconocida cuya prevalencia en Argentina es desconocida. En Estados Unidos estiman una tasa de prevalencia en aumento alcanzando 14–63 casos por 100.000 habitantes.

Para su diagnóstico se requiere la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de etiología conocida (enfermedades del tejido conectivo, exposición ambiental u ocupacional, o toxicidad por fármacos), así como la evidencia radiológica de patrón de neumonía intersticial usual y/o su presencia en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar quirúrgica.¹

Clínicamente se manifiesta como una disminución progresiva de la función respiratoria, asociándose a mal pronóstico y una sobrevida de 2 a 5 años.² Luego del diagnóstico la evolución suele ser variable e impredecible, algunos pacientes presentan un deterioro rápido, otros siguen una declinación funcional progresiva más lenta, y otros experimentan una mezcla de períodos de estabilidad con exacerbaciones agudas.

La severidad de la enfermedad se determina mediante parámetros radiológicos y de función respiratoria, considerándose grave en aquellos pacientes con capacidad vital forzada (CVF) menor al 50% del predicho o con una capacidad de difusión de monóxido de carbono (CDCO) menor a 35%. Estos pacientes son candidatos a recibir un trasplante pulmonar.³

Para su tratamiento se han utilizado primero lo que se denominada el triple esquema (N-acetilcisteína, prednisolona y azatioprina) y aunque ya en desuso, algunas prácticas clínicas lo incluyen. Posteriormente se utilizó la Pirferidona por su conocido efecto antifibrótico.⁴

Se propone el uso de nintedanib para el tratamiento de pacientes con FPI dado que podría mejorar la función respiratoria, disminuir las exacerbaciones agudas y prolongar la sobrevida de los pacientes.²

2. TECNOLOGÍA

El nintedanib (Ofev®) es un inhibidor de las tirosinas quinasa asociadas a los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR, del inglés vascular endothelial growth factor receptors), derivado de plaquetas alfa y beta (PDGFR, del inglés platelet-derived growth factor receptors α and β) y del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, del inglés fibroblast growth factor receptors). Su utilización bloquea la señalización intracelular necesaria para la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos, lo que constituye el mecanismo esencial de la FPI.¹

La Administración de Drogas y Medicamentos de EE.UU. (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration),⁵ la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicine Agency)⁶ y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología de Argentina (ANMAT; certificado N° 58.013) han autorizado su uso y comercialización, para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de FPI de cualquier severidad.⁷ La dosis inicial recomendada es de 150mg cada 12 horas administradas por vía oral que se continúa frente a una enfermedad estable o con mejoría clínica.²

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de nintedanib en paciente con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Nintedanib[Supplementary Concept] OR Nintedanib[tiab] OR Ofev[tiab] OR Vargatef[tiab] OR BIBF*[tiab]) AND (Idiopathic Pulmonary Fibrosis[Mesh] OR Idiopathic Pulmonary[tiab] OR Idiopathic Fibros*[tiab] OR Fibrosing Alveolitis[tiab] OR Hamman-Rich[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron una RS con meta-análisis, un meta-análisis de comparaciones indirectas, cuatro guías de prácticas clínicas y seis documentos referentes a políticas de cobertura.

Richeldi y cols. publicaron en 2016 una RS con meta-análisis que evaluó la eficacia y seguridad del nintedanib en pacientes con FPI leve a moderada que incluyó tres ECAS (INPULSIS-1, INPULSIS-2 y TOMORROW; n=1.231).⁸ Los pacientes fueron aleatorizados a recibir nintedanib 300 mg al día o placebo durante 52 semanas. La edad media osciló de 64 a 67 años, con una

CVF mayor o igual a 50% y CDCO entre 30% y 79%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibieron nintedanib 300 mg al día o placebo al comparar la mortalidad por cualquier causa (3,5% versus 6,7%; HR= 0,7; IC95%: 0,46-1,08) o por causas respiratorias (3,6% versus 5,7%; HR= 0,63; IC95%: 0,37-1,1) aunque los IC son extremadamente amplios. La proporción de pacientes que presentaron más de una exacerbación aguda (definida como un empeoramiento inexplicable o desarrollo de disnea o nuevos infiltrados pulmonares difusos) fue menor en el grupo tratado con nintedanib (4,6% versus 8,7%; HR 0,55; IC95%: 0,34-0,9). Si bien en ambos grupos se evidenció una disminución en la CVF con respecto al basal, en el grupo que recibió nintedanib la misma fue menor (CVF -112,4 ml/año versus -223,3 ml/año; $p < 0,01$); y al evaluar la calidad de vida de los pacientes a través del cuestionario de Saint George (cuestionario no validado para medir la calidad de vida en pacientes con FPI) cuya escala es de 0 a 100 y donde puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida, reportaron 2,92 para nintedanib versus 4,97 para placebo (diferencia 2,05; IC95%: 3,59–0,50; $p < 0,01$). Los efectos adversos (EA) fueron comunicados con mayor frecuencia en el grupo nintedanib (20,6% versus 15%), y siendo los principales: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disminución de peso y del apetito, y aumento en los valores de las enzimas hepáticas.

Fleetwood y col. publicaron en el año 2017 un meta-análisis de comparaciones indirectas en el que incluyeron los tres ensayos clínicos de nintedanib antes descriptos, tres ensayos clínicos que evaluaron pirfenidona.² La pirfenidona al ser comparada con placebo fue la única droga que mostro reducir la mortalidad por todas las causas durante 1 año en el grupo pirfenidona (HR: 0,52; IC95%: 0,28-0,92). Al comparar pirfenidone versus nintedanib no se evidencio diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad (HR= 0,74; IC95%: 0,27-1,95). No encontraron diferencias entre nintedanib y pirfenidona en relación a su efecto sobre la CVF.

Guías de prácticas clínicas

La guía de práctica clínica elaborada por la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), mencionan su uso como una opción terapéutica en pacientes con CVF y CDCO superiores al 50% y 35% del valor predicho respectivamente.⁹

La Sociedad Torácica Estadounidense (ATS, su sigla del inglés American Thoracic Society), la Sociedad Respiratoria Europea (ERS, su sigla del inglés European Respiratory Society) y la Sociedad Respiratoria Japonesa (JRS, su sigla del inglés Japanese Respiratory Society) realizaron en el 2015 una actualización de sus recomendaciones del 2011 para el tratamiento de la FPI, mencionan su uso como una opción terapéutica junto a la pirfenidona en pacientes con CVF y CDCO superiores al 50% y 35% del valor predicho, respectivamente.¹⁰

El Sistema Nacional de Salud de Escocia (NHS, su sigla del inglés National Health Service) menciona su uso en pacientes con una CVF menor o igual al 80%.¹¹

Políticas de cobertura

Diferentes financiadores privados de los Estados Unidos (Aetna y Cigna) prestan cobertura a nintedanib para pacientes con diagnóstico documentado de FPI. El paciente debe ser no fumador o estar enrolado en un programa de cesación tabáquica.^{12,13}

En el Reino Unido, el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, su sigla del inglés National Institute for Health and Clinical Excellence) contempla su utilización en pacientes con FPI leve a moderada (CVF entre 50 y 80%), el tratamiento debe detenerse si la enfermedad progresa (disminución confirmada en la CVF del 10% o más) dentro de los 12 meses de iniciado el tratamiento.¹⁴ Menciona que dará cobertura solo si la compañía provee el nintedanib con un descuento especial sobre el precio de referencia. El costo de compra directa declarado por un mes de tratamiento sin el descuento es 2.151 GBD (libras esterlinas julio/2015), equivalentes a aproximadamente a 44.565 ARS (pesos argentinos junio/2017) o 2.787 USD (dólares estadounidenses junio/2017). El porcentaje de descuento es desconocido debido a un contrato de confidencialidad.

En Argentina este costo difiere considerablemente con el publicado por ANMAT que ascendería a \$145.100.¹⁵

En Canadá, la Agencia de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (CADTH, su sigla del inglés Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) aprueba su utilización en pacientes CVF mayor o igual al 50%, que este indicado por un especialista con experiencia en el diagnóstico y manejo del FPI y siempre y cuando el costo del plan de medicamentos para el nintedanib no exceda el costo del plan de medicamentos para el pirfenidona y el tratamiento con nintedanib debe interrumpirse si la CVF absoluta disminuye en $\geq 10\%$ dentro de cualquier período de 12 meses mientras recibe terapia.¹⁶

En España, un informe elaborado por la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda su uso en pacientes con FPI leve a moderada, con solicitud para trasplante pulmonar o no candidatos al mismo, y patrón no obstructivo (con una razón FEV1/CVF $>0,7$, y CDCO predicho de 35%-90%).¹⁷ En todos los casos, una vez instaurado el tratamiento se debe realizar una evaluación a los seis a 12 meses, siendo suspendido si se constata una reducción mayor al 10% en la CVF o mayor al 15% en la CDCO.

En Argentina no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio, ni el Sistema Único de Reintegro (SUR).^{18,19}

BIBLIOGRAFÍA

1. Magnini D, Montemurro G, Iovene B, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Molecular Endotypes of Fibrosis Stratifying Existing and Emerging Therapies. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2017;93(6):379-395.
2. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. Mar 2017;23(3-b Suppl):S5-S16.
3. *Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. London: National Clinical Guideline Centre.; 2013.
4. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Oct 01 2006;174(7):810-816.
5. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Esbriet to treat idiopathic pulmonary fibrosis. 2014: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm418991>. Accessed 8 Junio 2017.
6. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. 2015: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/05/WC500143247.pdf. Accessed 8 Junio 2017.
7. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología (ANMAT). Disposición ANMAT 8067-2016. Buenos Aires: Argentina2016: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2016/Dispo_8067-16.pdf.
8. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials. *Respiratory medicine*. Apr 2016;113:74-79.
9. Asociación Latino Americana de Tórax (ALAT). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. 2015: <https://www.alatorax.org/formacion-profesional/respirar-newsletter-alat/recomendaciones-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-fibrosis-pulmonar-idiopatica-2015>. Accessed 6 Junio 2017.
10. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. 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*. Mar 15 2011;183(6):788-824.
11. Scottish Medicines Consortium. Nintedanib. 2015: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1076_15_nintedanib_Ofev/nintedanib_Ofev. Accessed 6 Junio 2017.
12. Aetna I. Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan Subject: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2017: http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/MISC/Idiopathic_Pulmonary_Fibrosis.html. Accessed 6 Junio 2017.
13. Cigna. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Therapy. 2017: https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1505_pharmacycoverageposition_idiopathic_pulmonary_fibrosis.pdf. Accessed 6 Junio 2017.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Technology appraisal guidance. 2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-82602797638597>. Accessed 6 Junio 2017.
15. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademecum nacional de medicamentos.: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>. Accessed 6 Junio 2017.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Drug Expert Committee. FINAL RECOMMENDATION: NINTEDANIB. 2015: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0426_Ofev_Oct-19-15.pdf Accessed 6 Junio 2017.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar idiopática. 2015: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Ofev.pdf>. Accessed 6 Junio 2017.
18. Ministerio de Salud de la Nación SdSdS. Programa Médico Obligatorio (PMO). 2004: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=pmoprincipal>. Accessed 6 Junio 2017.
19. Ministerio de Salud de la Nación SdSdS. Resolución 400/2016. 2016: <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/null>. Accessed 6 Junio 2017.