

COMISIÓN NACIONAL DE  
EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE  
SALUD (CONETEC)

# Nintedanib y Pirfenidona en Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°24

**Fecha de realización:** Septiembre a Diciembre de 2021

**Fecha de publicación:** Abril de 2022



Ministerio de Salud  
Argentina

**INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 24:**

Nintedanib y Pirfenidona en Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

**Contacto:** [conetec.msal@gmail.com](mailto:conetec.msal@gmail.com)

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

CONSULTA PÚBLICA

# GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica, bajo la supervisión de las áreas operativas de la CONETEC, fue el perteneciente a la **Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS)**:

García Darío Eduardo, Balaciano Giselle, Iusef Venturini Nasim, Peuchot Verónica.

## **Supervisión CONETEC:**

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales - Lucas Gonzalez.

*El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.*

*En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económica y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.*

*Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.*

# RESUMEN EJECUTIVO.

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad que afecta al intersticio pulmonar de manera progresiva reduciendo la capacidad para transferir oxígeno desde los alvéolos pulmonares a los capilares pulmonares. Con el tiempo progresa a un deterioro de la función pulmonar, reducción de la calidad de vida, y finalmente la muerte. La mediana de supervivencia desde el momento del diagnóstico es de aproximadamente 3 a 5 años. En Argentina, se desconoce su prevalencia e incidencia de la FPI, pero se estima una tasa de mortalidad en 5,87 fallecidos/100.000 habitantes/año.

El objetivo del presente informe fue evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las guías de práctica clínica, políticas de cobertura, evaluaciones de tecnología sanitarias y aspectos económicos del uso de nintedanib y pirfenidona en pacientes con FPI.

Nuestra revisión arrojó que en pacientes con FPI, el uso de nintedanib en comparación con placebo probablemente disminuya la mortalidad y reduzca el número de pacientes con una disminución en la funcionalidad respiratoria (CVF > 10%). También podría mejorar la frecuencia y severidad de la sintomatología y las limitaciones debido a la dificultad respiratoria, sin embargo, no tendría diferencias en cuanto al impacto en la socialización y las consecuencias psicológicas. Existe incertidumbre sobre su efecto en la frecuencia de las exacerbaciones agudas, discontinuación debido a los mismos. Si bien probablemente no aumente el riesgo de eventos adversos serios, aumenta el riesgo de cualquier evento adverso (siendo el más frecuente la diarrea) que lleva a un aumento de la tasa de discontinuación. En referencia al uso de pirfenidona en comparación con placebo su uso probablemente disminuya la mortalidad y el número de exacerbaciones. Existe incertidumbre sobre su efecto en la proporción de personas que logran una caída de la capacidad vital forzada  $\leq 10\%$  al año. Probablemente no haya diferencias respecto al número de eventos adversos serios. Sin embargo, aumenta el riesgo de cualquier evento adverso (siendo los más frecuentes los gastrointestinales, cefalea y tos) que lleva a la discontinuación.

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que comparen el uso de nintedanib frente a pirfenidona de manera directa para este grupo de pacientes. Sin embargo, un meta-análisis de comparaciones indirectas no evidenció diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia al evaluar como desenlaces la mortalidad, la disminución de la CVF, la incidencia de exacerbaciones, la tasa de abandono del o eventos adversos serios.

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para Argentina, sin embargo, evaluaciones provenientes de otros países sugieren que el tratamiento con nintedanib o pirfenidona no sería costo-efectivo. Un análisis de impacto presupuestario de elaboración propia estimó que el costo incremental neto de incluir nintedanib o pirfenidona en nuestro sistema de salud tendría un elevado impacto sobre el financiamiento.

La Mesa Técnica de manera global concluyó que con evidencia de moderada certeza, nintedanib y pirfenidona sumado a cuidado estándar en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada en comparación con cuidado estándar, tendría beneficios moderados y riesgos pequeños sobre los desenlaces seleccionados. La incorporación de los tratamientos respecto al cuidado estándar en la indicación evaluada conllevaría a un gasto extenso proveniente de una evaluación económica de baja certeza. Finalmente, se concluyó que la incorporación de estas tecnologías probablemente sea inequitativo y que el impacto en la salud pública sería probablemente negativo. La Mesa de Recomendación definió no brindar cobertura condicional según las condiciones presentadas.

# ÍNDICE

<b>CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.....	7
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	8
<b>OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA</b> .....	<b>9</b>
<b>MÉTODOS</b> .....	<b>10</b>
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	10
PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	11
CERTEZA DE LA EVIDENCIA.....	11
ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	12
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>13</b>
EVIDENCIA CLÍNICA.....	14
CERTEZA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA.....	20
EVIDENCIA ECONÓMICA.....	25
ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS .....	26
RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA.....	30
<b>APORTE DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA</b> .....	<b>33</b>
PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES.....	33
PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICA.....	34
PARTICIPACIÓN DE ÁREAS COMPETENTES DEL MINISTERIO DE SALUD.....	34
PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA.....	34
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>35</b>
<b>PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN</b> .....	<b>35</b>
MESA TÉCNICA .....	36

MESA DE RECOMENDACIONES.....	38
REFERENCIAS .....	40
ANEXOS .....	45

CONSULTA PÚBLICA

# CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar que afecta al intersticio pulmonar de manera progresiva.<sup>1,2</sup> A pesar de los grandes esfuerzos realizados en las últimas dos décadas para establecer criterios de diagnósticos precisos y universalmente reconocidos, su determinación sigue siendo un desafío, especialmente en aquellas personas que presentan patrones atípicos.<sup>3,4</sup>

La FPI provoca lesión, engrosamiento, rigidez y cicatrización del tejido pulmonar a lo largo del tiempo. En consecuencia, se reduce la capacidad para transferir oxígeno desde los alvéolos pulmones a los capilares pulmonares.<sup>4,5</sup> En una etapa temprana de la enfermedad los individuos afectados suelen ser asintomáticos, o manifestar tos leve, no productiva y disnea de esfuerzo. Los exámenes funcionales respiratorios pueden inicialmente dar resultados normales o presentar reducciones leves en la capacidad vital forzada (CVF).<sup>2-4</sup>

Una vez diagnosticada, la supervivencia disminuye rápidamente, siendo las exacerbaciones agudas, el tiempo de progresión de la enfermedad y el deterioro en las funciones respiratorias factores asociados a un peor pronóstico.<sup>2-4</sup>

Hasta la última década, no había sido demostrado el beneficio en supervivencia con ninguna intervención. El propósito de esta evaluación es evaluar la eficacia, la seguridad y el impacto presupuestario del uso de nintedanib y pirfenidona en pacientes con FPI.

# INTRODUCCIÓN

La FPI es una enfermedad pulmonar crónica de origen desconocido, que afecta al intersticio pulmonar de manera progresiva y crónica. Se encuentra dentro de las neumonías intersticiales idiopáticas que se caracterizan por la existencia histológica de neumonía intersticial usual.<sup>4</sup> Representa aproximadamente el 20% de todos los casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial y es el más frecuente y grave entre las neumonías intersticiales idiopáticas.<sup>4</sup> Se considera que la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales, en los que la repetición local de microlesiones y el envejecimiento del epitelio alveolar juegan un papel predominante en su fisiopatología.<sup>6</sup>

Su prevalencia aumenta con la edad, y aparece después de la quinta década de vida.<sup>6</sup> La mayoría de las personas experimenta síntomas tales como disnea de esfuerzo crónica progresiva e inexplicable, tos seca, crepitantes bibasales inspiratorios tipo velcro; con o sin síntomas constitucionales u otros que sugieren una enfermedad multisistémica.<sup>7</sup> Con el tiempo progresa a un deterioro de la función pulmonar, reducción de la calidad de vida, y finalmente la muerte.<sup>4</sup>

Es una enfermedad de difícil diagnóstico cuya precisión diagnóstica aumenta cuando la evaluación la realiza un equipo multidisciplinario compuesto por neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el diagnóstico y manejo de las enfermedades pulmonares intersticiales.<sup>7</sup> Esta recomendación es especialmente importante en los casos en los que existe una discordancia entre los patrones radiológicos e histopatológicos (ver Anexo I. Definiciones).<sup>7</sup>

A partir del año 2000 se establecieron y se unificaron los criterios diagnósticos de la enfermedad, en el 2011 se desarrollaron criterios de diagnóstico en base de los hallazgos radiológicos e histológicos, y finalmente, en el año 2018 se definió a la FPI como un tipo específico de neumonía intersticial fibrosante crónica y progresiva, limitada al pulmón, de causa desconocida, que afecta principalmente a personas mayores de 50 años y se asocia un patrón histológico y/o radiológico de neumonía intersticial usual.<sup>7-12</sup> Este último, es el sello distintivo de la FPI (ver Anexo I. Definiciones).<sup>7</sup>

## INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La FPI se encuentra dentro de las enfermedades poco frecuentes (EPoF) según Resolución Ministerial 641/2021 del Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Según lo establece la Ley 26.689, se consideran EPoF a aquellas enfermedades cuya prevalencia poblacional es igual o inferior a una (1) en dos mil (2.000) personas.<sup>13-17</sup> Hasta la actualidad, en Argentina, no se conoce con certeza cuál es la prevalencia e incidencia de la FPI, pero se estimó que la tasa de mortalidad por FPI, ajustada por edad y sexo, en el año 2015 fue de 5,87 fallecidos por 100.000 habitantes/año, lo que representó un aumento de 4,70% con respecto a 2014.<sup>18</sup> La tasa de mortalidad se incrementa con la edad, con mayor proporción en personas mayores de 75 años, y en hombres comparado con las mujeres (6,5% versus 5,23%; razón de tasas de 1,24; IC 95% 1,13 a 1,37;  $p < 0.001$ ).<sup>18</sup>

La prevalencia y la incidencia de la FPI es difícil de determinar con precisión, existiendo variabilidad mundial, debido a las diferencias tanto en las metodologías de los estudios, como a los criterios usados para definir la enfermedad y a la localización geográfica.<sup>19</sup> Las estimaciones de incidencia ajustadas oscilaron entre 3,5 a 13 por 100.000 habitantes en los países de Asia y el Pacífico; 0,9 a 4,9 en Europa y de 7,5 a 9,3 en América del Norte.<sup>19</sup> En Estados Unidos, se estima una incidencia que oscila entre 6,8 (criterios estrictos) a 16,3 por 100.000 habitantes/año (criterios amplios).<sup>20</sup> En el Reino Unido se estimó un incidencia del 8,5 por 100.000 habitantes /año.<sup>20,21</sup>

La prevalencia de FPI aumenta con la edad. La mayoría de los pacientes son mayores de 50 años en el momento del diagnóstico y con una mayor proporción de hombres que de mujeres.<sup>4,5</sup> En el Reino Unido, el 85% de los pacientes diagnosticados con FPI son mayores de 70 años.<sup>5</sup> Por otra parte, en un pequeño grupo de pacientes (0,5 a 3,7%) la FPI puede tener presentación familiar, con inicio más temprano de la enfermedad.<sup>5</sup> Las tasas de mortalidad ajustada por edad oscilaron entre 4,68 (Suecia) a 13,36 por 100.000 habitantes/año (Irlanda del Norte).<sup>20</sup> La mortalidad en Inglaterra y Gales se estimó en 8,28 por 100.000 habitantes/año y en Estados Unidos de 9,37 por 100.000 habitantes/año, con un aumento en todos los países a lo largo del tiempo.<sup>20</sup> La mediana de supervivencia para las personas con FPI desde el momento del diagnóstico es de aproximadamente 3-5 años.<sup>2,4,5</sup>

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa, cuya acción comprende a los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR, su sigla del inglés *Platelet Derived Growth Factor Receptor*)  $\alpha$  y  $\beta$ , los receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, su sigla del inglés *Fibroblast Growth Factor Receptor*) 1-3 y los receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR; su sigla del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) 1-3.<sup>22-24</sup> Se une competitivamente al sitio de unión del adenosín trifosfato (ATP, su sigla del inglés *Adenosine TriPhosphate*) de estos receptores y bloquea la señalización intracelular que es crucial para la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos, que constituyen los mecanismos esenciales de la patología de la FPI.<sup>22-24</sup> Además, inhibe las proteínas tirosina quinasa Lyn, proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (Lck) y la proteína tirosina quinasa proto-oncogénica (Src) y a los receptores del factor estimulante de colonias de tipo 1 (CSF1R, su sigla del inglés *Colony Stimulating Factor 1 Receptor*).<sup>23,24</sup> La dosis de inicio recomendada es de 150 mg dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia.<sup>23,24</sup> En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día.<sup>23,24</sup>

Pirfenidona pertenece al grupo terapéutico de los inmunosupresores. Aunque su mecanismo de acción específico se desconoce se postula que atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). La dosis de inicio recomendada es de una cápsula, tres veces al día (801 mg/día) durante los primeros 7 días de tratamiento, que debe aumentarse a dos cápsulas, administradas tres veces al día (1.602 mg/día) entre los días 8 y 14 de tratamiento y, a partir de los 15 días, de tres cápsulas, tres veces al día (2.403 mg/día).<sup>25,26</sup>

Nintedanib y pirfenidona se encuentran autorizadas para su comercialización por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la Argentina, para el tratamiento de la FPI.<sup>24,25,27-29</sup>

# OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados con las guías de práctica clínica (GPC) y las políticas de cobertura (PC) del uso de nintedanib y pirfenidona para pacientes con FPI.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Se debería incorporar nintedanib y/o pirfenidona a la cobertura del sistema de salud argentino?
- ¿En pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática cuál es la eficacia del nintedanib y/o pirfenidona en comparación con el tratamiento estándar?

## PREGUNTA DE COBERTURA

- ¿En pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática cuál es la seguridad del nintedanib y/o pirfenidona en comparación con el tratamiento estándar?

# MÉTODOS

## BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Las búsquedas se llevaron a cabo en las principales bases de datos bibliográficas: PUBMED, CRD (Centre for Reviews and Dissemination), Cochrane, TRIPdatabase (TRIP: Turning Research Into Practice), Epistemonikos, BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), PROSPERO (International Prospective Register Of Systematic Reviews), en buscadores genéricos de internet y en sitios web de financiadores de salud.

Se realizó una búsqueda sistemática de información publicada con fecha límite hasta el 29 de agosto sobre el uso del nintedanib y de la pirfenidona en pacientes con FPI. Se priorizó para la búsqueda inicial, la identificación de Revisiones Sistemáticas (RS) y Metaanálisis (MA), Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS), Evaluaciones Económicas (EE), Guías de Práctica Clínica (GPC), políticas de cobertura (PC) de diferentes sistemas de salud, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), se realizó una búsqueda con los filtros metodológicos correspondientes.

Cuatro investigadores realizaron la selección por títulos y resúmenes y evaluaron los textos completos de todos estudios potencialmente elegibles. El proceso de selección del estudio se describe en el flujograma de flujo PRISMA (Figura 1).<sup>30</sup>

Se buscó en Pubmed con la siguiente estrategia de búsqueda:

(Nintedanib [Supplementary Concept] OR Nintedanib[tiab] OR Ofev[tiab] OR Vargatef[tiab] OR BIBF\*[tiab]) AND (pirfenidone [Supplementary Concept] OR pirfenidone [tiab] OR Esbriet [tiab]) AND (Idiopathic Pulmonary Fibrosis[Mesh] OR Idiopathic Pulmonary[tiab] OR Idiopathic Fibros\*[tiab] OR Fibrosing Alveolitis[tiab] OR Hamman-Rich[tiab])

## PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

El presente reporte de evidencia se basó en la pregunta PICO definida por los siguientes criterios:

**Tabla N°1. Componentes de las preguntas PICO.**

<b>Población</b>	Población con fibrosis pulmonar idiopática
<b>Intervención y comparadores</b>	<p><b>Intervención:</b></p> <p>Nintedanib sumado a cuidado estándar</p> <p>Pirfenidona sumado a cuidado estándar</p> <p><b>Comparadores:</b></p> <p>Pirfenidona sumado a cuidado estándar*</p> <p>Cuidado estándar más placebo</p>
<b>Puntos finales relevantes</b>	<p><b>Eficacia:</b> Mortalidad por todas las causas; Calidad de vida; Reducción mayor o igual al 10% de la CVF/CF predicha; Incidencia de Exacerbaciones Agudas; Requerimiento de Oxígeno permanente; Cambio en la capacidad vital forzada (CVF)/capacidad vital (CV) respecto a la CVF/CV predicha; Test de caminata (ejercicio); Prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCo)</p> <p><b>Seguridad:</b> Número de muertes asociadas al tratamiento; Incidencia de eventos adversos graves; Incidencia de efectos adversos; tasa de discontinuación</p>
<b>Diseño de estudios</b>	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.
<b>Criterios de exclusión</b>	Notas, editoriales, cartas al editor, Posters en congresos

## CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la certeza de la evidencia incluida se utilizará la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada (Tabla 3), disponible en <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>.<sup>31,32</sup>

Los estudios primarios incluidos fueron valorados en relación al riesgo de sesgos con la herramienta Risk of Bias tool 2 (RoB2), propuesta por la Colaboración Cochrane, de uso libre, disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>.<sup>33</sup>

## ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

El análisis de impacto presupuestario (AIP) realizado para el presente informe, se elaboró a partir de un modelo desarrollado en conjunto con los equipos técnicos de CONETEC. Los elementos incluidos en el análisis fueron:

- Población objetivo susceptible de recibir la medicación.
- Costo monetario del tratamiento y el comparador (se tomó el costo exclusivo de medicamentos sin contemplar variaciones futuras de precios y no fue posible la modelización económica del abordaje de los eventos adversos).
- Participación de mercado del nintedanib y la pirfenidona en los próximos tres años, provista por la industria.

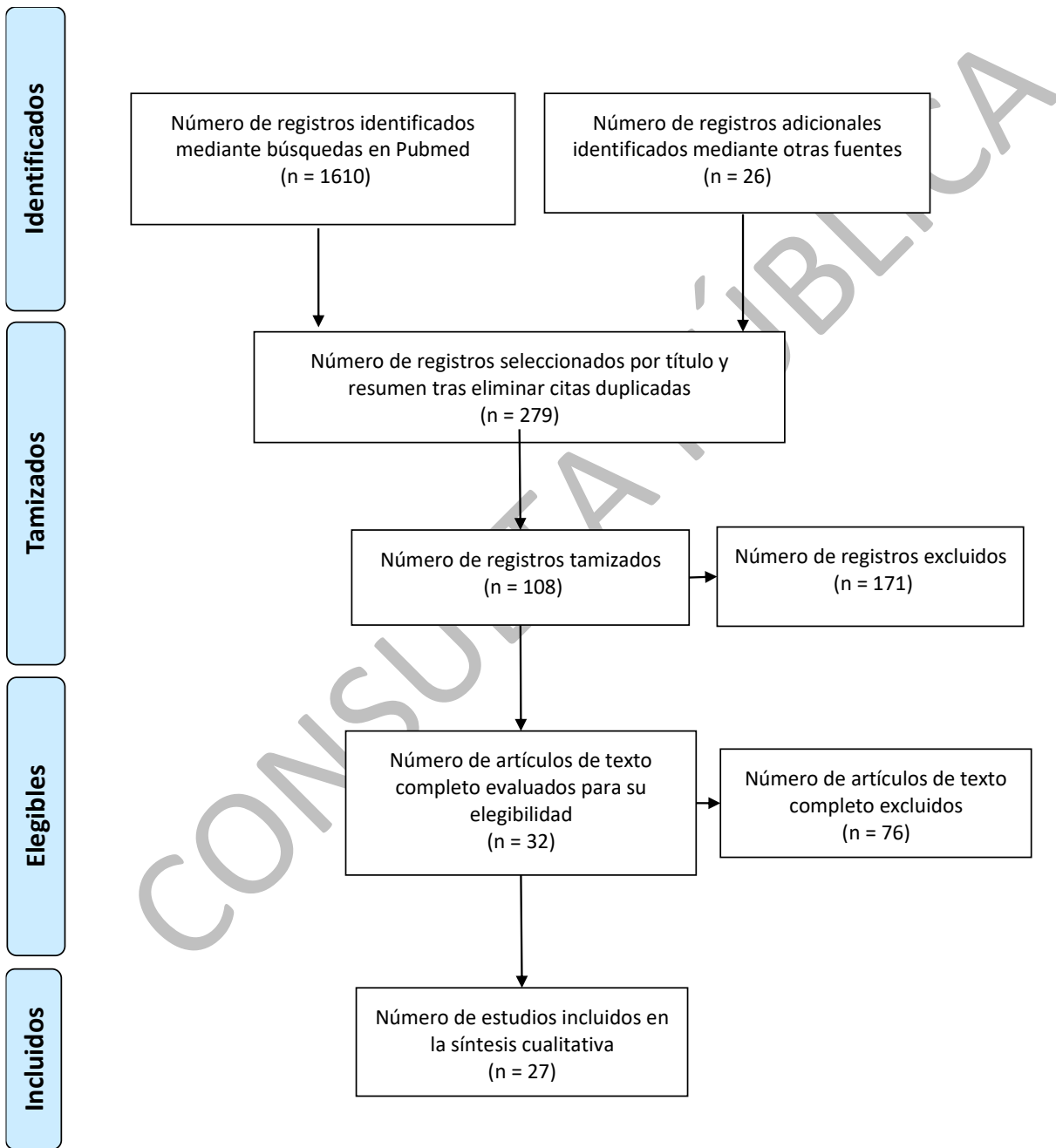
Análisis de impacto presupuestario expresado en pesos argentinos (AR\$) y en dólares estadounidenses (USD) en un horizonte temporal de 3 años (el tipo de cambio utilizado fue el tipo de cambio oficial del día 02/12/2021 del Banco Nación).<sup>34</sup> El impacto presupuestario del abordaje total de la población objetivo con y sin la incorporación de nintedanib se comparó con el umbral de alto impacto presupuestario definido para Argentina en la Nota Técnica N° IDB- TN-2286 del Banco Interamericano de Desarrollo (BID), en la cual definen al umbral neto de alto impacto presupuestario a nivel nacional para Argentina.<sup>35</sup>

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino actualizadas a Diciembre de 2022 (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Enero 2021, <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costos-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>). La estimación de la reducción de precio propuesta, en caso que se acuerde la incorporación de la tecnología, se basa en que el gasto total de adquisición del fármaco para el tratamiento de la población objetivo no supere el umbral de alto impacto presupuestario. Se tomó el umbral de 0,016% del gasto total en salud sugerido en la nota técnica publicada en 2021 por el Banco Interamericano de Desarrollo (Pichón-Riviere y cols. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina, 2021. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Aplicacion-de-la-evidencia-economica-en-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-y-la-toma-de-decisiones-sobre-asignacion-de-recursos-sanitarios-en-América-Latina-siete-temas-clave-y-una-propuesta-preliminar-de-implementacion.pdf>). Para este umbral, al cambio oficial del Banco de la Nación (diciembre/2022), el umbral queda definido en ARS \$ 597.140.472,43. El gasto en salud fue definido como el 9,4% del PBI del año 2020 (¿Cuánto gasta Argentina en salud?; 2020. Disponible en: <https://economiygestiondelasalud.finance.blog/2020/01/31/cuanto-gasta-argentina-en-salud/>). Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (ARS \$ 80.721,13. Equivalente al 9,4% PBI del 2020 proyectado al 2022 dividido por la población de dicho año) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (ARS \$ 336.991,46 - Septiembre 2021 Resolución 178/2021). Para la definición de la población objetivo, se tomaron las participaciones de mercado de utilización de la tecnología promedio en tres años, expresadas en el análisis de impacto presupuestario; y para definir el costo total de adquisición del fármaco se tomó el promedio de los tres años para el tratamiento de la población objetivo. Ese monto se lo comparó con el umbral de alto impacto presupuestario y se estimó la reducción sobre el precio de venta al público (PVP) para que la cobertura del tratamiento de esa cantidad de personas no supere dicho umbral. De esta forma se busca que la incorporación de la tecnología sea asequible para todos los financiadores y que se eviten procesos de demanda judicial que son poco beneficiosos para los y las pacientes, de modo que la reducción de precio sugerida permitiría no poner en riesgo financiero a las instituciones que otorgan cobertura.

# RESULTADOS

Como resultado se incluyeron ocho documentos referentes a políticas de cobertura (PC), cinco evaluaciones económicas (EE) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), siete ECA, seis guías prácticas clínicas (GPC) y consensos y una revisión sistemática - metaanálisis en red (RS-MAR).

En el flujograma de flujo PRISMA (**Figura 1**) se describen los estudios identificados, elegibles y finalmente incluidos.<sup>30</sup>



## EVIDENCIA CLÍNICA

Dada la variabilidad en la calidad y características de los trabajos incluidos en los estudios secundarios, se decidió realizar para la valoración de la eficacia y seguridad un metaanálisis propio con los ensayos clínicos controlados aleatorizados que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión definidos a priori. Luego de la evaluación de los estudios (ver Apartado 5.2 CERTEZA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA), se seleccionaron ocho estudios: tres ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), para evaluar la eficacia y la seguridad del nintedanib comparado con placebo, cuatro ECAs con pirfenidona, en pacientes con FPI leve a moderada y una RS-MAR que incluyó diez ECAs.<sup>36-42</sup>

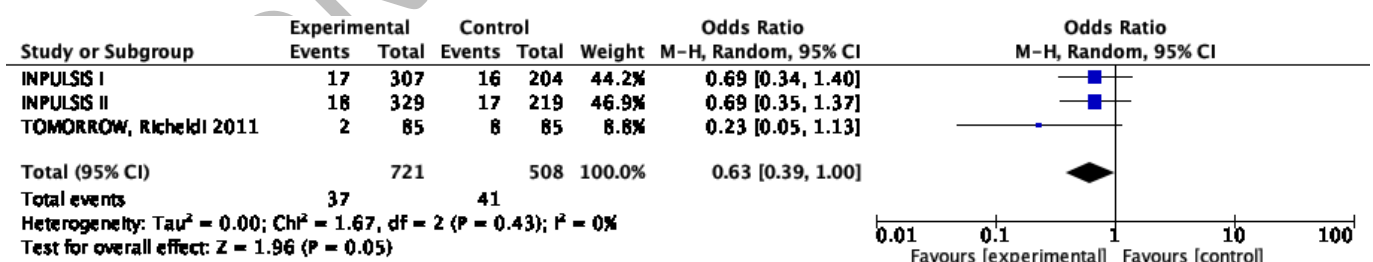
Al momento de realizar el presente informe, no se recuperaron ECA que evaluaran pacientes con FPI severa. Tampoco se han encontrado estudios primarios que comparen de manera directa entre nintedanib y pirfenidona.

### Nintedanib:

Se seleccionaron tres ECA (estudios *TOMORROW*, *IMPULSIS 1* e *IMPULSIS 2*) publicados por Richeldi y cols.<sup>37,38</sup> Los tres ECA tuvieron como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del nintedanib, a las 52 semanas. Los estudios seleccionados englobaron en total 721 pacientes con FPI leve a moderada en el grupo intervención (GI) y 508 en el grupo control (GC). Incluyeron pacientes mayores de 40 años con diagnóstico de FPI en los últimos 5 años, con una capacidad vital forzada (CVF) mayor al 50% del valor predicho y una capacidad pulmonar de difusión del monóxido de carbono (DLCo, de su sigla en inglés *Diffusing Capacity for Carbon Monoxide*) de 30 a 79%. Se excluyeron pacientes que estaban recibiendo otras drogas para la FPI. La mediana de edad fue de 66 años (DE 8) y un 70% correspondió al sexo masculino. Todos los trabajos incluidos poseen una alta tasa de discontinuación del tratamiento (22% en el GI y 16% en el GC), lo cual fue contemplado en el análisis de la mortalidad como desenlace, pero no para el resto.

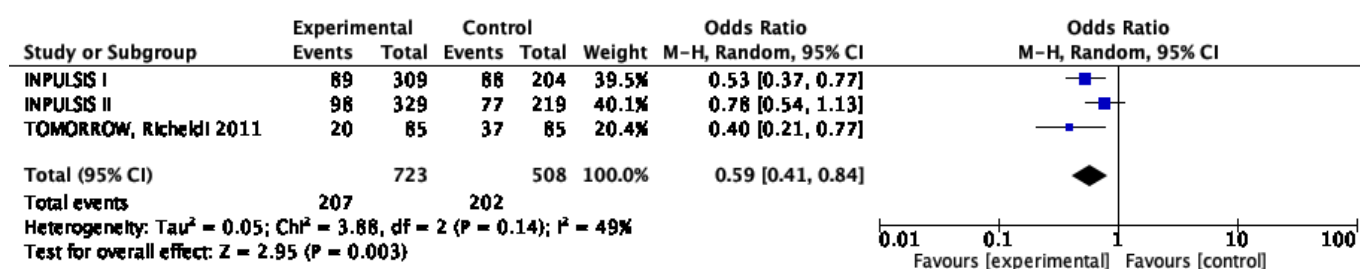
El metaanálisis mostró en el grupo que recibió nintedanib una disminución en la mortalidad promedio a las 52 semanas de 28 muertes menos cada 1.000 pacientes (IC 95%: -48 a 0; OR: 0,63; IC 95% 0,39 a 1). La certeza para este desenlace fue juzgada como MODERADA debido a imprecisión ya que la medida de efecto incluye la posibilidad de no efecto (**Figura 2**).

**Figura 2.** Forest plot. MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS: nintedanib versus placebo.



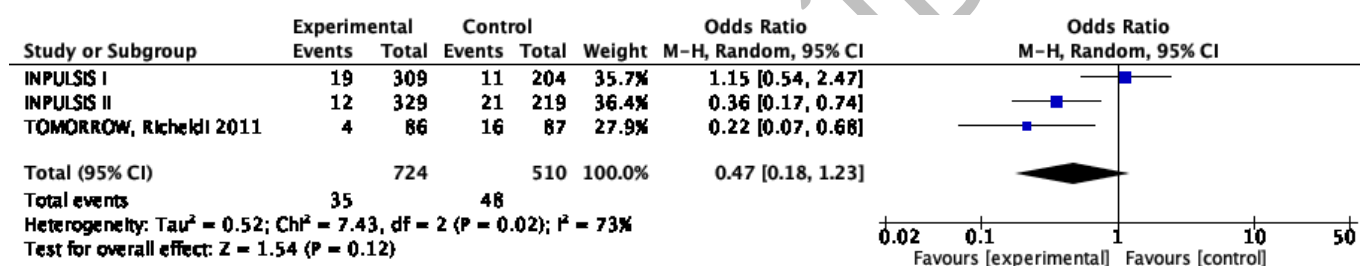
Al evaluar como desenlace el deterioro en la funcionalidad respiratorio se reportó que el número de pacientes con una disminución en la CVF igual o mayor al 10% sería menor en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo control (OR 0,59; IC 95%: 0,41 a 0,84), representando en promedio 116 pacientes menos cada 1.000 (IC 95%: -182 a - 41). La certeza para este desenlace fue juzgada como MODERADA debido a la tasa de pérdida de pacientes (**Figura 3**).

**Figura 3.** Forest plot. Caída CVF mayor al 10% de la CVF predicha: Nintedanib versus placebo



El metaanálisis también señaló no encontró que existe incertidumbre sobre el efecto del uso de nintedanib sobre el número de exacerbaciones agudas en comparación con placebo. Esto se debe principalmente a la alta tasa de pérdida de pacientes en los estudios incluidos, la inconsistencia en los resultados de los ensayos clínicos y la imprecisión en la medida sumaria (**Figura 4**).

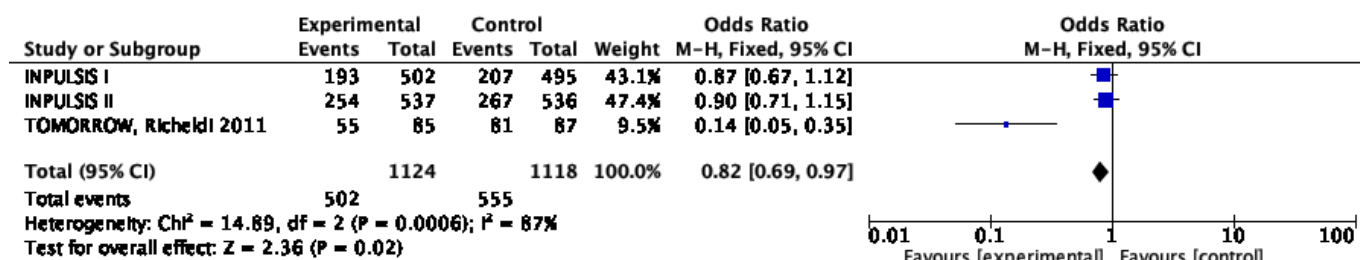
**Figura 4.** Forest plot. Exacerbaciones Agudas: Nintedanib versus placebo



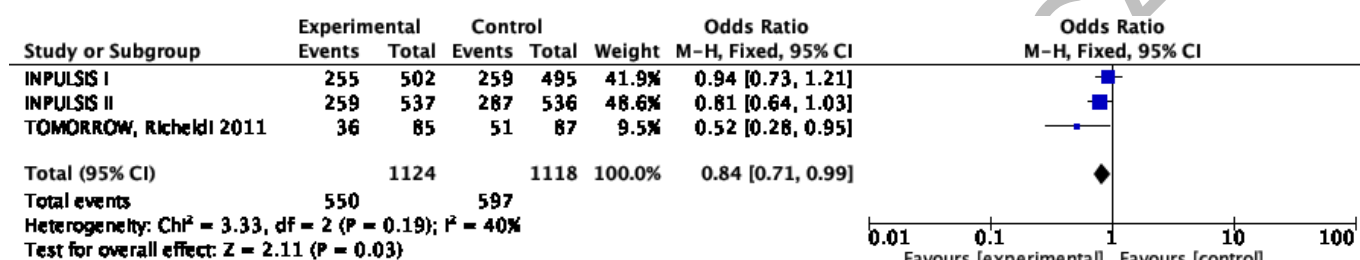
Los estudios evaluaron la calidad de vida fue medida mediante el cuestionario respiratorio Saint George (SGRQ, su sigla del inglés *St. George's Respiratory Questionnaire*) que se compone de 3 dominios que exploran diferentes aspectos de la enfermedad: sintomatología (frecuencia y severidad); actividad (limitaciones debido a la dificultad respiratoria); impacto (socialización y consecuencias psicológicas).<sup>43,44</sup> El cuestionario se mide en una escala que va del 0 al 100, siendo los valores menores aquellos que se relacionan con mejor calidad de vida. En los trabajos se considera una diferencia mínima importante de 4 puntos.

En cuanto a la Sintomatología (**Figura 5**), se reportó que en promedio 49 pacientes cada 1.000 (IC 95% 8 a 96 cada 1000), tendrían diferencias clínicamente relevantes en este componente (BAJA certeza debido a riesgo de sesgo e inconsistencia). En el componente Actividad (**Figura 6**), en promedio 44 pacientes cada 1.000 tuvieron mejoras clínicas relevantes (IC 95% 3 a 85 cada 1.000). La certeza fue juzgada como MODERADA debido a riesgo de sesgo. Finalmente, en cuanto al dominio de impacto (**Figura 7**), no se reportaron diferencias clínicamente relevantes (BAJA certeza debido a riesgo de sesgo e imprecisión).

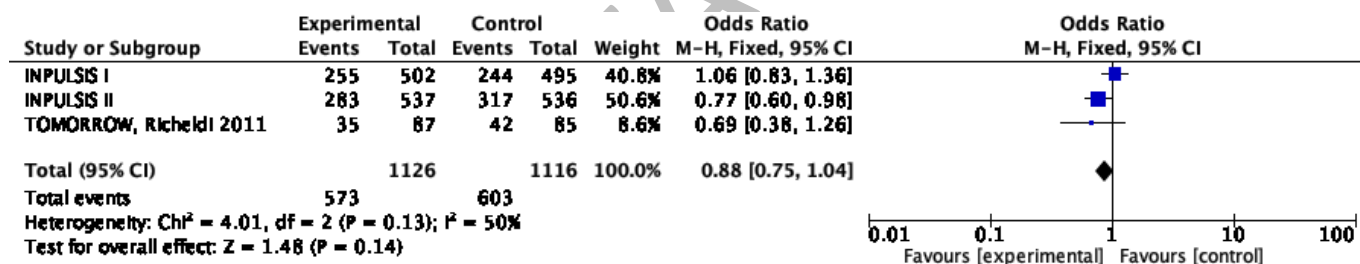
**Figura 5.** Forest plot. Síntomas SGRQ: nintedanib versus placebo.



**Figura 6.** Forest plot. Actividad SGRQ: nintedanib versus placebo.

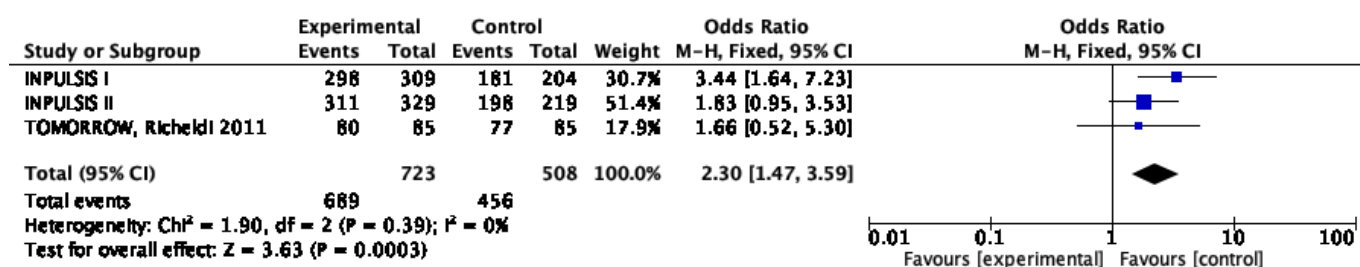


**Figura 7.** Forest plot. Impacto SGRQ: nintedanib versus placebo

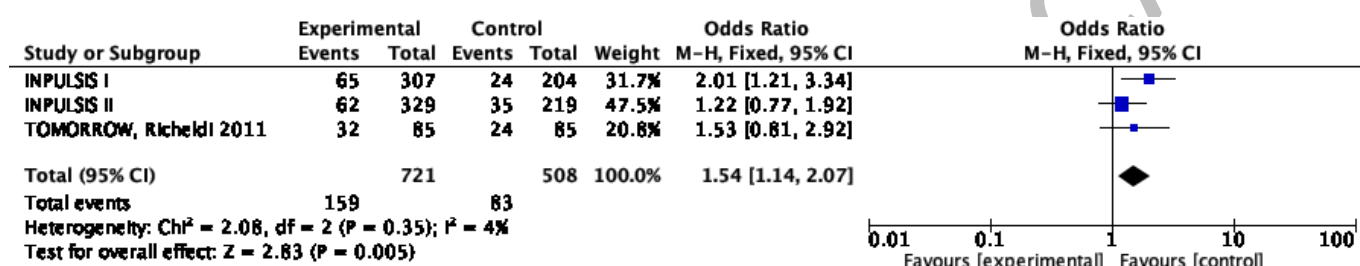


En cuanto a la frecuencia de eventos adversos (EA), los pacientes tratados con nintedanib tuvieron una mayor frecuencia de eventos adversos de cualquier tipo (OR: 2,30; IC 95% 1,47 a 3,59; ALTA certeza), representando esto que en promedio 55 pacientes más cada 1.000 (IC 95%: 30 a 72 más cada 1.000) tuvieron cualquier EA en comparación con placebo (**Figura 8**). El más frecuente fue la diarrea (61,5 % de los pacientes en el GI vs. 18% en el GC). De esta forma, la tasa de discontinuación de la medicación debido a la presencia de EA (**Figura 9**) fue mayor en el GI que el GC (OR:1,54; IC 95%: 1,14 a 2,07; ALTA certeza). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de EA serios (**Figura 10**), que en su mayoría fueron gastrointestinales y respiratorios (OR: 0,99; IC 95% 0,77 a 1,27); la certeza fue juzgada como MODERADA debido a imprecisión.

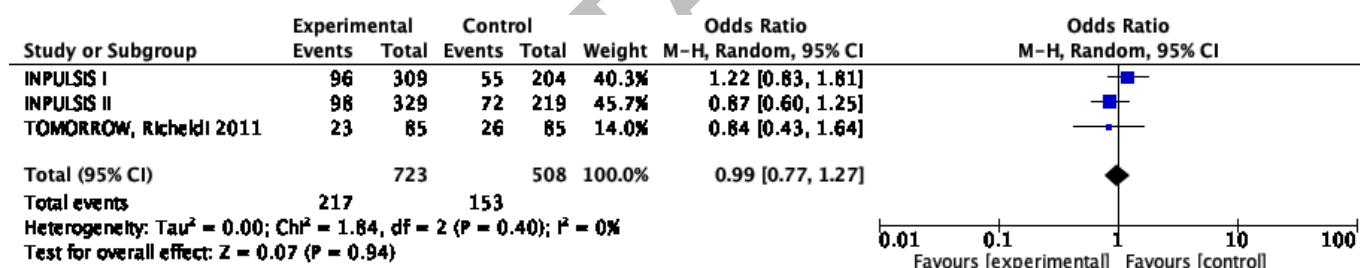
**Figura 8.** Forest plot. Cualquier Evento Adverso: nintedanib versus placebo.



**Figura 9.** Forest plot. Discontinuación del tratamiento debido a los efectos adversos: nintedanib versus placebo.



**Figura 10.** Forest plot. Eventos Adversos Serios: nintedanib versus placebo.



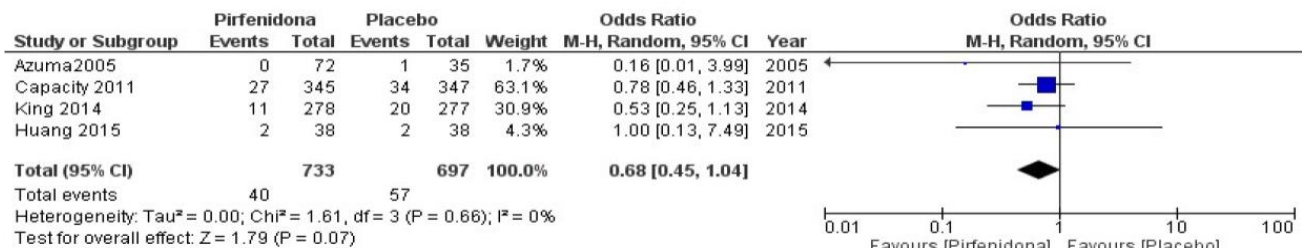
### Pirfenidona:

Se seleccionaron cuatro ECA.<sup>39-42</sup> Los cuatro estudios seleccionados, engloban 1.430 pacientes con FPI leve a moderada, 733 pacientes en asignados al GI (pirfenidona 1.800 a 2.403 mg/día) y 697 pacientes en el GC con placebo. Incluyeron pacientes entre 20 y 80 años con diagnóstico de FPI confirmada por tomografía computada de alta resolución y en los casos dudosos por biopsia pulmonar, con una CVF mayor al 45-50% del valor predicho y DLCo de al menos 30-35%. Se excluyeron pacientes que estaban recibiendo otras drogas para la FPI. La mediana de edad fue de 63 años (DE 7) y un 70% correspondió a pacientes de sexo masculino. Todos los trabajos incluidos poseen una alta tasa de discontinuación o abandono (18% en el GI y 10% en el GC), de cualquier manera, estos pacientes fueron considerados al evaluar la mortalidad como desenlace.

El metaanálisis reportó una disminución en la mortalidad promedio a las 48-52 semanas de 25 muertes menos cada 1.000 pacientes (IC 95%: -43 a 3; OR 0,68; IC 95%: 0,45 a 1,04). La certeza para este

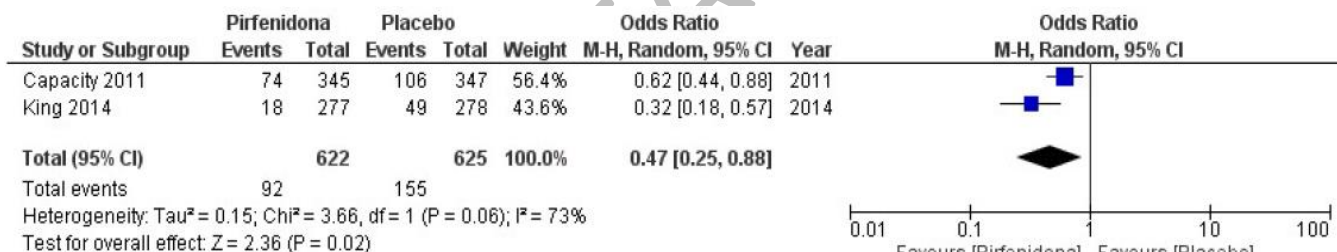
desenlace fue juzgada como MODERADA debido a imprecisión ya que la medida de efecto incluye la posibilidad de no efecto (**Figura 11**).

**Figura 11.** Forest plot. MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS: pirfenidona versus placebo.



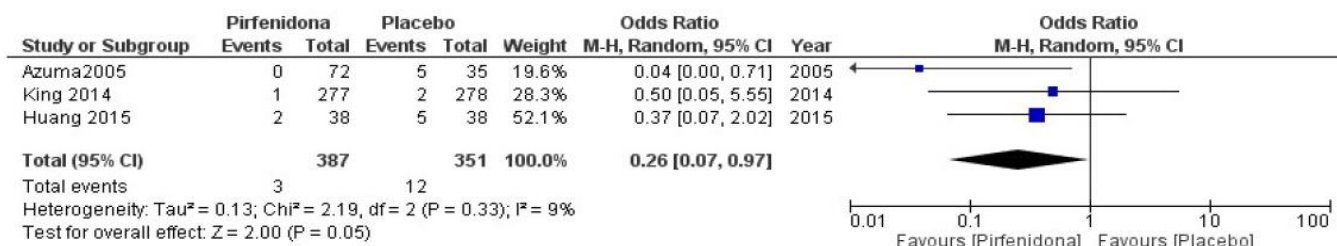
El uso de pirfenidona también demostró disminuir el grado de deterioro de la función respiratoria, pero se concluyó que existe INCERTIDUMBRE sobre el efecto del uso de pirfenidona sobre el número de pacientes con una disminución en la CVF igual o mayor al 10% en comparación con placebo. Esto se debe principalmente a la alta tasa de pérdida de pacientes en los estudios incluidos y a la inconsistencia (ver **Figura 12**).

**Figura 12.** Forest plot. Caída CVF mayor al 10% de la CVF predicha: pirfenidona versus placebo.



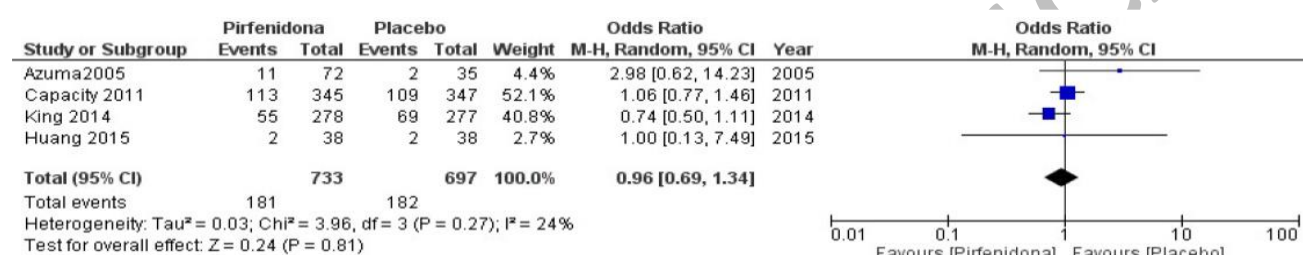
Se reportó que el número de pacientes con exacerbaciones agudas sería menor en el grupo tratado con pirfenidona que en el grupo control (OR 0,26; IC 95%: 0,07 a 0,97), representando en promedio 25 pacientes menos cada 1.000 (IC 95% 22 a -1). La certeza para este desenlace fue juzgada como MODERADA debido a la tasa de pérdida de pacientes (**Figura 13**).

**Figura 13.** Forest plot. Exacerbaciones Agudas: pirfenidona versus placebo.

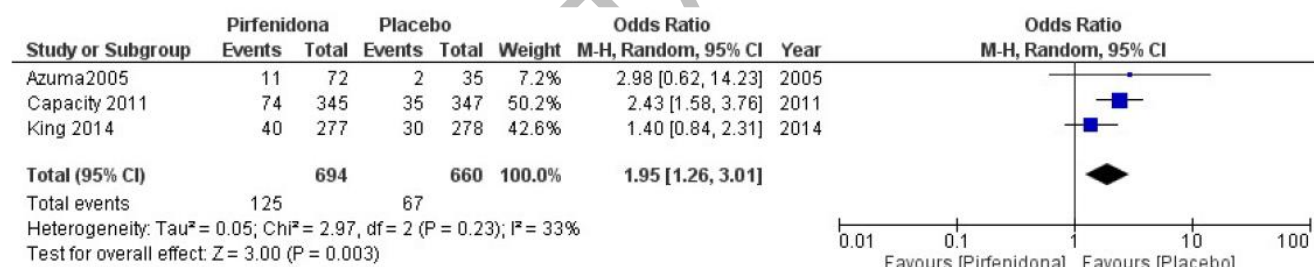


Un solo estudio publicado por Huang y cols. en el año 2015 con 76 pacientes (38 por grupo) evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario SGRQ. Existe incertidumbre sobre el efecto de pirfenidona sobre la calidad de vida.<sup>40</sup> Probablemente no haya diferencias en el número de ocurrencia de EA severos en los pacientes tratados con pirfenidona respecto al grupo placebo. Reportaron ocho eventos adversos menos cada 1.000 pacientes (IC 95%: -65 a 60; OR:0,96; IC 95%: 0,69 a 1,34). La certeza para este desenlace fue juzgada como MODERADA debido a imprecisión ya que la medida de efecto incluye la posibilidad de no efecto (**Figura 14**). Sin embargo, probablemente aumente el número de pacientes con pirfenidona que abandonan el tratamiento por eventos adversos de cualquier tipo, respecto al grupo placebo. Reportaron 79 pacientes más cada 1.000 (IC 95%: - 23 a 152 más; OR 1,95; IC 95%: 1,26 a 3,01). La certeza para este desenlace fue juzgada como MODERADA debido a inconsistencia (**Figura 15**).

**Figura 14.** Forest plot. Eventos Adversos Serios: Pirfenidona versus placebo



**Figura 15.** Forest plot. Discontinuación del tratamiento debido a los efectos adversos: Pirfenidona versus placebo



## Evidencia indirecta

Skandamis y cols. publicaron en el año 2019 un meta análisis de comparaciones indirectas.<sup>36</sup> La FPI fue definida por los criterios de 2015, e incluyó cuatro ECA que compararon nintedanib versus placebo, y seis ECA que compararon pirfenidona contra placebo. La misma concluyó, a través de la comparación indirecta entre pirfenidona vs nintedanib, que podría no haber diferencias al evaluar como desenlaces la mortalidad (OR: 0,93; IC 95%: 0,38 a 1,27), la disminución de la CVF  $\geq 10\%$  (OR: 0,91; IC 95%: 0,45 a 2,03), la incidencia de exacerbaciones agudas (OR: 0,39; IC 95%: 0,00 a 15,53), la tasa de abandono del tratamiento (OR: 0,75; IC 95% 0,33 a 1,27) o eventos adversos serios (OR: 1,02; IC 95%: 0,62 a 1,62).

Los datos publicados no son suficientes para valorar la certeza de las estimaciones de los efectos. No se recuperó evidencias respecto a los puntos finales: requerimiento de oxígeno permanente, cambio en la capacidad vital forzada (CVF)/capacidad vital (CV) respecto a la predicha, test de caminata (ejercicio) y prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCo).

## CERTEZA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Para evaluar la certeza de la evidencia y el tamaño del efecto en el análisis de efectividad, se confeccionaron las tablas de resumen de hallazgos (SOF, su sigla del inglés *Summary of Findings*) por medio de la metodología GRADE. Para ello se utilizó el software en línea disponible en [www.grade.pro.com](http://www.grade.pro.com).<sup>45</sup>

CONSULTA PÚBLICA

## Nintedanib comparado con placebo para Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Paciente o población: Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Intervención: nintedanib.

Comparación: placebo.

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Riesgo con placebo	Riesgo con nintedanib	Diferencia		
Mortalidad Nº de participantes: 1229 (3 ECAs)	<b>OR 0.63</b> (0.39 a 1.00)	8.1%	<b>5.2%</b> (3.3 a 8.1)	<b>2.8% menos</b> (4,8 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>	En pacientes con FPI el nintedanib probablemente disminuya el riesgo de mortalidad a 1 año en comparación con placebo.
Reducción FVC>10% Nº de participantes : 1061 (2 ECAs)	<b>OR 0.59</b> (0.41 a 0.84)	39.0%	<b>27.4%</b> (20.8 a 34.9)	<b>11.6% menos</b> (18,2 menos a 4,1 menos )	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	El nintedanib probablemente reduzca el número de pacientes con una disminución en la CVF>10% a 1 año en comparación con placebo.
Exacerbaciones agudas Nº de participantes : 1234 (3 ECAs)	<b>OR 0.47</b> (0.18 a 1.23)	9.4%	<b>4.7%</b> (1.8 a 11.3)	<b>4.8% menos</b> (7,6 menos a 1,9 más )	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,d</sup>	En pacientes con FPI, existe incertidumbre acerca del efecto del nintedanib en las exacerbaciones agudas en comparación con placebo.
Síntomas SGRQ Nº de participantes : 2242 (3 ECAs)	<b>OR 0.82</b> (0.69 a 0.97)	49.6%	<b>44.7%</b> (40.5 a 48.9)	<b>4.9% menos</b> (9,2 menos a 0,8 menos)	⊕⊕○○ Baja <sup>b,e</sup>	En pacientes con FPI el nintedanib podría mejorar el componente "síntomas" de la escala SGRQ de calidad de vida en comparación con placebo.
Actividad SGRQ Nº de participantes : 2242 (3 ECAs)	<b>OR 0.84</b> (0.71 a 0.99)	53.4%	<b>49.0%</b> (44.9 a 53.1)	<b>4.4% menos</b> (8,5 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	En pacientes con FPI el nintedanib probablemente mejore el componente "actividad" de la escala SGRQ de calidad de vida en comparación con placebo.
Impacto SGRQ Nº de participantes : 2242 (3 ECAs)	<b>OR 0.88</b> (0.75 a 1.04)	54.0%	<b>50.8%</b> (46.9 a 55)	<b>3.2% menos</b> (7,2 menos a 1 más )	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>	En pacientes con FPI el nintedanib podría no tener diferencias en el componente "impacto" de la escala SGRQ de calidad de vida en comparación con placebo.
Eventos Adversos Serios Nº de participantes : 1231 (3 ECAs)	<b>OR 0.99</b> (0.77 a 1.27)	30.1%	<b>29.9%</b> (24.9 a 35.4)	<b>0.2% menos</b> (5,2 menos a 5,3 más )	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>d</sup>	En pacientes con FPI, el nintedanib probablemente no aumente la frecuencia de EA serios en comparación con placebo.

## Nintedanib comparado con placebo para Fibrosis Pulmonar Idiopática.

**Paciente o población:** Fibrosis Pulmonar Idiopática.

**Intervención:** nintedanib.

**Comparación:** placebo.

Desenlace № de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Riesgo con placebo	Riesgo con nintedanib	Diferencia		
Cualquier Evento Averso № de participantes : 1231 (3 ECAs)	<b>OR 2.30</b> (1.47 a 3.59)	89.8%	<b>95.3%</b> (92.8 a 96.9)	<b>5.5% más</b> (3 más a 7,2 más )	⊕⊕⊕⊕ Alta	En pacientes con FPI el nintedanib genera mayor cantidad de eventos adversos de cualquier tipo a 1 año en comparación con placebo.
Discontinuación debido a EA № de participantes : 1229 (3 ECAs)	<b>OR 1.54</b> (1.14 a 2.07)	16.3%	<b>23.1%</b> (18.2 a 28.8)	<b>6.8% más</b> (1,9 más a 12,4 más )	⊕⊕⊕⊕ Alta	En pacientes con FPI el nintedanib da como resultado un incremento en la discontinuación debido a EA en comparación con placebo.

### Explicaciones

a. Incluye la línea de no efecto. b. Pérdida de pacientes >20%. c. IMPULSIS 1 sin diferencias significativas. d. Amplio IC atraviesa la línea de la no diferencia. e. I2 >80% no se solapan IC.

## Pirfenidona comparado con placebo para Fibrosis pulmonar idiopática.

**Paciente o población :** Fibrosis pulmonar idiopática.

**Intervención:** Pirfenidona.

**Comparación:** placebo.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Pirfenidona				
Proporción de pacientes con declinación $\geq$ a un 10% de la CVF predicha	248 por 1.000	<b>134 por 1.000</b> (76 a 225)	<b>OR 0.47</b> (0.25 a 0.88)	1247 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja <sup>a</sup>	Pirfenidona podría reducir la proporción de pacientes con declinación $\geq$ a un 10% de la CVF predicha respecto al placebo.
Exacerbación aguda	34 por 1.000	<b>9 por 1.000</b> (2 a 33)	<b>OR 0.26</b> (0.07 a 0.97)	738 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	Pirfenidona probablemente reduce exacerbación aguda respecto al placebo.
Mortalidad por cualquier causa	82 por 1.000	<b>57 por 1.000</b> (39 a 85)	<b>OR 0.68</b> (0.45 a 1.04)	1430 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja <sup>b,c</sup>	Pirfenidona podría dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia en mortalidad por cualquier causa.
Discontinuación del tratamiento	102 por 1.000	<b>181 por 1.000</b> (125 a 254)	<b>OR 1.95</b> (1.26 a 3.01)	1354 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>d</sup>	Pirfenidona probablemente incrementa la discontinuación del tratamiento.
Eventos adversos severos	261 por 1.000	<b>253 por 1.000</b> (196 a 321)	<b>OR 0.96</b> (0.69 a 1.34)	1430 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja <sup>b,c</sup>	Pirfenidona podría dar como resultado una pequeña a ninguna diferencia en eventos adversos severos.

## Pirfenidona comparado con placebo para Fibrosis pulmonar idiopática.

**Paciente o población :** Fibrosis pulmonar idiopática.

**Intervención:** Pirfenidona.

**Comparación:** placebo.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Pirfenidona				
Mortalidad específica por FPI	56 por 1.000	<b>34 por 1.000</b> (20 a 57)	<b>OR 0.59</b> (0.34 a 1.02)	1247 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>c</sup>	Pirfenidona es probable que resulte en una diferencia pequeña a ninguna diferencia en mortalidad específica por FPI.
Delta en el porcentaje de la CVF predicha	DMS 1,75 (IC95% -0,08 a 4,3)			(4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,e</sup>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de pirfenidona en el delta en el porcentaje de la CVF predicha.

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios

### Grados de evidencia del GRADE Working Group

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

### Explicaciones

a. I2 de 73%. b. En 2 estudios hay riesgo de sesgo incierto en la asignación de la intervención. c. IC amplio. En un extremo y en el otro del IC95, la decisión tomada sería opuesta. d. I2 de 33%. e. I2 de 99%

## EVIDENCIA ECONÓMICA

No se hallaron evaluaciones económicas para nuestro país o Latinoamérica.

Loveman y cols. publicaron en el año 2015 un análisis de costo-efectividad del uso de nintedanib en la FPI en el Reino Unido. La perspectiva del modelo fue del Servicio Nacional de Salud. Concluyó que la pirfenidona y el nintedanib podrían ofrecer una esperanza potencial para la FPI, sin embargo, es probable que su costo - efectividad sea prohibitiva (**Anexo III. Tabla Estudios de Costo efectividad**).<sup>46</sup>

Rinciog y cols. publicaron en 2017 un análisis de costo-efectividad de nintedanib en la FPI en el Reino Unido. El objetivo fue evaluar la rentabilidad de nintedanib frente a pirfenidona y el mejor cuidado de sostén con la perspectiva de los pagadores. La razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de osciló entre libras esterlinas (GBP) 132.658 y 145.310 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) para nintedanib y GBP 172.198 a 190.146 por AVAC para pirfenidona.<sup>47</sup>

Un informe de ETS del Ministerio de Salud de Chile el estimó que el costo anual por paciente promedio en el tratamiento con el nintedanib fue de 57.419.340 pesos chilenos (CLP), mientras que el de la pirfenidona fue estimado en CLP 2.440.852, por lo que superan ambos el umbral de alto costo.<sup>48</sup>

Un informe de la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el SUS (CONITEC, su sigla del portugués *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*) de Brasil estimó una RCEI para el nintedanib de 490.296 reales brasileños (BRL) por AVAC; y de BRL 606.140 por AVAC.<sup>49</sup> Además, concluyó que existe incertidumbre con respecto a la población de cohorte hipotética, ya que no se dispone de datos. El impacto presupuestario calculado a 5 años fue de BRL 2.388.941.018, pero podría llegar a BRL 3.717.431.509,90. Concluyó en no incorporarlo al SUS.

El Comité Asesor de Medicamentos del Ministerio de Salud de Singapur (ACE, su sigla del inglés *Agency for Care Effectiveness*) informo en el año 2019 una RCEI para nintedanib y pirfenidona en comparación con el mejor cuidado de sostén por encima de 105.000 dólares singapurense (SDG) por AVAC, y concluyendo que no eran costo efectivo a los precios de venta propuestos por el fabricante.<sup>50</sup>

Clay y cols. realizaron en 2019 un análisis de costo-efectividad de nintedanib en la FPI desde la perspectiva del Sistema de Salud de Francia.<sup>51</sup> Estimó el costo anual pirfenidona por paciente de pirfenidona en EUR 99.477; EUR 104.610 de nintedanib y de EUR 14.177 para el mejor cuidado de sostén. La RCEI se estimó en EUR 60.738 por AVAC en comparación con el mejor cuidado de sostén. La pirfenidona fue dominante sobre nintedanib.

El informe de ETS del Ministerio de Salud de Malasia (MaHTAS, su sigla del inglés *Malaysian Health Technology Assessment Section*) estimó que el costo anual del tratamiento del nintedanib es de ringgit malayo (MYR) 504.000 y de la pirfenidona MYR 610.560.<sup>52</sup>

El estudio económico de Rinciog publicado en 2020, cuyo objetivo fue comparar la costo-efectividad de nintedanib con la de pirfenidona para el tratamiento de la FPI de una perspectiva del pagador en la asistencia sanitaria belga, concluyó que el costo de tratamiento con nintedanib fue de EUR 102.315, mientras que con la pirfenidona de EUR 113.313. La RCEI fue de EUR 3.353 por AVAC para nintedanib y EUR 3.318 para la pirfenidona.<sup>53</sup>

El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de Reino Unido si bien considera que el nintedanib es costo efectivo en comparación con pirfenidona (pero no es costo eficiente en comparación con el tratamiento de cuidado estándar), dando una RCEI mayor a GBP 30.000 y considera que la pirfenidona es costo efectivo en comparación con el mejor cuidado de sostén y lo recomienda para el tratamiento de la FPI.<sup>54,55</sup>

## ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

En esta sección se presentan los insumos relevantes para la realización del modelo de Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) y los resultados obtenidos. En primera instancia, se presenta la tabla la estimación de la población objetivo con FPI en Argentina y luego la tabla con los costos de adquisición anual por paciente. El AIP del aumento en el uso de Nintedanib para el abordaje de la FPI en casos leves y moderados, se confeccionó en base a un modelo provisto por los equipos técnicos de CONETEC, con datos extraídos de evaluaciones económicas, otros documentos técnicos, las publicaciones de los ensayos clínicos e información de las estadísticas públicas. El resultado del AIP queda expresado en pesos argentinos (ARS) y en dólares estadounidenses (USD) convertidos al tipo de cambio oficial del día 02 de diciembre del 2021 del Banco Nación. En el modelo se analiza la población objetivo, el costo monetario del tratamiento (medicamentos, aplicación, abordaje de los eventos adversos serios) y la participación de mercado, en los próximos 3 años.

Se advierte que la gravedad de la enfermedad y la alta probabilidad de exacerbaciones agudas que presentan los pacientes con FPIa los efectos del AIP entre Pirfenidona y Nintedanib no se contemplan los costos de tratamiento de la patología, ya que tanto los pacientes tratados con una u otra tecnología tienen probabilidades similares de desarrollar avances de la enfermedad que los induzcan a requerir internación y otras demandas de atención de la salud. Se incorpora el costo anual de abordaje de la patología independientemente del esquema farmacoterapéutico utilizado, modelado para el conjunto de pacientes con FPI.<sup>56</sup> El abordaje alternativo de la patología contempla el trasplante de pulmón, estudios pre-trasplante, la intervención y el seguimiento post-trasplante que implica la utilización de anticuerpos monoclonales inmunodepresores, que a los efectos de este AIP no se contemplan. De todos modos, el procedimiento integral de trasplante también tiene costos significativos para el sistema de salud en su conjunto.<sup>57</sup>

Tabla 4. Estimación de la población objetivo.

Año		2022	2023	2024
Población argentina*		46.234.830	46.654.581	47.067.641
Población entre 40 y 60 años (1)		10.486.970	10.660.579	10.835.235
Población mayor a 60 años (2)		7.429.972	7.581.236	7.732.136
Población entre 40 y 60 años susceptible de padecer FPI (30%) (A)	(1)*0,3	3.146.091	3.198.174	3.250.571
Población mayor a 60 años susceptible de padecer FPI (70%) (B)	(2)*0,7	5.200.980	5.306.865	5.412.495
Prevalencia (Criterio amplio= 2,93 cada 10.000 hab) (C)	(A+B)*2,93/10000	2.446		
Prevalencia (Criterio estrecho= 1,8 cada 10.000 hab) (D)	(A+B)*1,8/10000	1.502		
Incidencia anual 0,72 casos cada 10.000 habitantes (rango intercuartílico entre países) (E)	(A+B)*0,72/10000		612	624
Mortalidad estimada		1.008	1.017	1.026
FPI prevalencia e incidencia (población mayor a 40 años)**	Criterio amplio	1.438	2.041	2.655
	Criterio estrecho	495	1.098	1.712
	<b>Promedio CA-CE</b>	966	1.569	2.184
<b>Total, personas tratables en 3 años</b>	<b>4.719</b>			

\*INDEC - crecimiento de población promedio para proyecciones de población.

\*\* El cálculo de la población con FPI en Argentina se realizó a partir de la trasposición de los resultados de prevalencia e incidencia presentes en Maher y col<sup>19</sup> 2021 y se descontó la mortalidad estimada a partir de datos de mortalidad por FPI en Argentina provistos por la DEIS. El 2023022 se toma la prevalencia y se le resta la mortalidad estimada y en los años 2023 y 2024 se toma la prevalencia del año anterior, se le suma la incidencia y se resta la mortalidad

Fuente: Elaboración propia.

El cálculo del tamaño muestral se realizó a partir de los datos de población del país obtenidos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC)<sup>58</sup> proyección para los años 2022/2023/2024 (**Tabla 4**).<sup>58</sup> La prevalencia e incidencia de la población objetivo fueron estimadas a partir de estudio de Maher y cols 2021, contemplando el rango inter-cuartílico de los resultados de dicho trabajo.<sup>19</sup> Para el caso de la prevalencia, se modeló a partir de tomar el promedio dos criterios de definición de población objetivo: Criterio amplio/Criterio estrecho; la bibliografía consultada justifica esa separación dadas las diferencias en las capacidades de diagnóstico de los sistemas de salud. Los datos de mortalidad fueron provistos por la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) y se contó con los datos desde el 2015 al 2019 por lo que fue factible estimar y proyectar la mortalidad anual por FPI en el país.<sup>59</sup>

Para la estimación del costo del tratamiento a 3 años, se asumió una utilización diaria de los medicamentos en función de lo propuesto en los ensayos clínicos. El precio de venta al público (PVP) se refiere al publicado en el sitio especializado Alfabetá, durante el mes de noviembre del 2021. El costo en medicamentos, presentación, precio de salida de laboratorio (PSL) se puede apreciar en la **Tabla 5**.<sup>60</sup>

Tabla 5. Costo en medicamentos.		
Medicamento	Nintedanib	Pirfenidona
Nombre comercial	OFEV	Esgrinil Fibridoner plus Performa
Presentación	150 mg cáps.x 60	801 mg cáps.x 90
Dosis ensayo	300 mg x día (2 cáps)	2401 mg x día (3 cáps)
Precio de venta al público (PVP)	AR\$ 1.241.293,88	AR\$ 772.351,69*
Precio de salida de laboratorio (PSL)	AR\$ 707.491,53	AR\$ 440.240,47
Uso	Diario	Diario
Costo dosis diaria	AR\$ 21.896,49	\$ 14.150,93
Costo tratamiento mensual	AR\$ 656.894,69	AR\$ 387.971,22
Costo en medicamento en el tto completo por persona tratada	AR\$ 23.648.208,95	AR\$ 14.165.076,80
* Promedio simple de las tres opciones de Pirfenidona		
Fuente: Elaboración propia.		

A continuación, se detalla la estimación del costo por paciente de tratamiento con una y otra tecnología y la comparación de los tratamientos anuales con cada una de ellas y la relación con otras variables de la economía (**Tabla 6**).

Tabla 6. Tratamiento anual por persona.	Por año
Nintedanib	AR\$ 7.882.736
Pirfenidona	AR\$ 4.655.655
Nintedanib	
En relación con la cantidad de jubilaciones mínimas anuales***	25
En relación con el gasto en salud per cápita****	5.604
En relación con el PMO anualizado*****	141
Pirfenidona	
En relación con cantidad de jubilaciones mínimas anuales***	15
En relación con el gasto en salud per cápita****	3.310
En relación con el PMO anualizado*****	83

Se advierte que, dada las características de las tecnologías y la patología analizadas, no se contemplan el costo de los eventos adversos de gravedad dada la dificultad para incorporarlos en el análisis, sin embargo, algunos de los eventos adversos en este caso inducen al abandono del tratamiento. El costo de administración de la tecnología se consideró nulo dado que se trata de comprimidos orales, cuyo único costo es el de adquisición.

La modelización de la población objetivo plausible de recibir uno u otro fármaco se construyó a partir de los datos propuestos de participación de mercado por parte del laboratorio productor de la tecnología. En las siguientes tablas se exponen las participaciones de mercado y las respectivas cantidades de personas que serían tratadas con los diferentes tratamientos.

En el primer escenario se contempla que el 87,5% de la población se trata con pirfenidona y el 12,5% restante recibe tratamiento de soporte (**Tabla 7**).

Tabla 7. Participación de mercado- Escenario 1.						
Año	2022		2023		2024	
	%	Personas	%	Personas	%	Personas
<b>Pirfenidona</b>	97,00%	937	97,00%	1.522	97,00%	2.118
<b>Sin tratamiento</b>	3%	29	3%	47	3%	66
<b>Nintedanib</b>	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-
		966		1.569		2.184

Fuente: Elaboración propia

El segundo escenario contempla la utilización de Nintedanib, de forma creciente año a año en detrimento del uso de Pirfenidona (**Tabla 8**).

Tabla 8. Participación de mercado- Escenario 2.						
Año	2022		2023		2024	
	%	Personas	%	Personas	%	Personas
<b>Pirfenidona</b>	87,5%	846	85,0%	1.334	82,0%	1.791
<b>Sin tratamiento</b>	3,0%	29	3,0%	47	3,0%	66
<b>Nintedanib</b>	9,50%	92	12%	188	15%	328
		966		1.569		2.184

Fuente: Elaboración propia

Adicionalmente se estimó un tercer escenario a partir de un aumento del 20% de la participación propuesta por la industria en el escenario 2 (**Tabla 9**).

Tabla 9. Participación de mercado- Escenario 3.						
Año	2022		2023		2024	
	%	Personas	%	Personas	%	Personas
<b>Pirfenidona</b>	86%	827	83%	1.296	79%	1.725
<b>Sin tratamiento</b>	3%	29	3%	47	3%	66
<b>Nintedanib</b>	11,4%	110	14,4%	226	18,0%	393
		966		1.569		2.184

Fuente: Elaboración propia

### Costo de abordaje según escenario.

El modelo se basa en la estimación del impacto presupuestario que genera la incorporación en el uso del nintedanib y una reducción de la Pirfenidona en los años sucesivos. Los datos de participación de mercado, otorgados por el laboratorio productor permiten la elaboración de un escenario base y un escenario con aumento de la participación del Nintedanib. Se construyó adicionalmente, un escenario con un aumento del 20% del aumento de uso de Nintedanib propuesto por el laboratorio.

Se advierte que el abordaje en términos de costos de medicamentos para el tratamiento de toda la población con FPI, supera el umbral de alto impacto presupuestario en todos los escenarios analizados (**Tablas 10-11-12**).

Tabla 10. Escenario actual sin uso de Nintedanib.				
Medicamento	2022	2023	2024	Total 3 años
Pirfenidona	AR\$ 4.363.836.864	AR\$ 7.178.873.742	AR\$ 10.011.926.803	AR\$ 21.554.637.410
Sin tratamiento	-	-	-	-
Nintedanib	AR\$ 0,00	AR\$ 0,00	AR\$ 0,00	AR\$ 0,00
<b>Total</b>	AR\$ 4.363.836.864	AR\$ 7.178.873.742	AR\$ 10.011.926.803	AR\$ 21.554.637.410
<b>Total, en dólares</b>	USD 43.163.569	USD 71.007.653	USD 99.029.939	USD 213.201.161
<b>Abordaje en términos de umbrales de AIP</b>	4,3	7,1	10,0	21,4
<b>Porcentaje de reducción de precio necesaria para no exceda en más de 1,5 el umbral de AIP</b>	80	85	90	
<b>Abordaje patología en términos del GST 9,4% PBI (proyectado) S/Nintedanib</b>	6,86%	11,29%	15,75%	33,91%

Fuente: Elaboración propia

Tabla 11. Escenario de introducción y aumento de uso de Nintedanib.				
Medicamento	2022	2023	2024	Total 3 años
Pirfenidona	AR\$ 3.936.450.780	AR\$ 6.290.765.650	AR\$ 8.463.690.699	AR\$ 18.690.907.130
Sin tratamiento	-	-	-	
Nintedanib	AR\$ 723.630.099	AR\$ 1.484.443.611	AR\$ 2.582.153.281	AR\$ 4.790.226.992
<b>Total</b>	AR\$ 4.660.080.879	AR\$ 7.775.209.262	AR\$ 11.045.843.981	AR\$ 23.481.134.122
<b>Total, en dólares estadounidenses (USD)</b>	USD 46.093.777	USD 76.906.125	USD 109.256.617	USD 232.256.520
<b>Abordaje en términos de umbrales de alto impacto presupuestario</b>	4,6	7,7	11,0	23,4
<b>Porcentaje de reducción de precio necesaria para no exceda en más de 1,5 el umbral de alto impacto presupuestario</b>	80%	85%	90%	85%
<b>Abordaje patología en términos del GST 9,4% PBI (proyectado) C/Nintedanib</b>	7,33%	12,23%	17,38%	36,94%

Fuente: Elaboración propia

Tabla 12. Impacto Presupuestario anual y acumulado.

	2022	2023	2024	Total 3 años
	AR\$	AR\$	AR\$	AR\$
<b>Impacto de la incorporación del Nintedanib (AR\$)</b>	296.244.015	596.335.519	1.033.917.178	1.926.496.712
	USD	USD	USD	USD
<b>Impacto de la incorporación del Nintedanib (USD)*</b>	2.930.208	5.898.472	10.226.678	19.055.358

\*Tipo de cambio oficial vendedor al 02/12/21 Banco Nación  
Fuente: Elaboración propia

## RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

### Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria

Un informe de ETS desarrollado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina en el año 2017 concluyó que el nintedanib en pacientes con FPI leve a moderada no disminuyó la mortalidad, disminuye número de exacerbaciones y el deterioro de la capacidad vital forzada (CVF).<sup>61</sup>

El Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) evaluó en 2019 el uso de nintedanib comparado con los mejores cuidados de sostén. En su informe incluyó cuatro estudios (INPULSIS-1, INPULSIS-2, 1199.187 y TOMORROW) observando que el nintedanib en pacientes con FPI leve a moderada no disminuyó la mortalidad, el cambio del estado respiratorio, el deterioro de la capacidad vital forzada, la disnea, la calidad de vida relacionada con la salud, pero sí disminuyó el número de exacerbaciones y la tos. Por otra parte, el nintedanib comparado con los aumentó los trastornos gastrointestinales. Concluyó que el nintedanib tiene un beneficio adicional menor.

### Guías Prácticas Clínicas

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) de las principales sociedades científicas relevadas recomiendan en el tratamiento de la FPI. La GPC realizada de manera conjunta por la Sociedad de Tórax Americana, la Sociedad Respiratoria Europea/Sociedad Respiratoria Japonesa/Sociedad Latinoamericana de Tórax en el año 2015 sugiere utilizar nintedanib y pirfenidona en pacientes con FPI (recomendación condicional, certeza moderada en las estimaciones del efecto).<sup>12</sup>

La Sociedad Canadiense del Tórax (CTS, su sigla del inglés *Canadian Thoracic Society*) recomienda considerar el uso de nintedanib para retrasar el deterioro de la función pulmonar.<sup>62</sup> Una GPC Japonesa publicada en el año sugiere su uso en la fase crónica (fuerza de recomendación 2, certeza de la evidencia B).<sup>63</sup> La GPC de Corea publicada recomiendan el Nintedanib para retrasar la disminución del CVF (recomendación fuerte, certeza de evidencia alta).<sup>64</sup> La Asociación Brasileña de Tórax (BTA, su sigla del inglés *Brazilian Thoracic Association*) en el año 2020 sugiere su utilización (recomendación condicional; certeza moderada de evidencia).<sup>65</sup> El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de Reino Unido recomendó el nintedanib al igual que la pirfenidona (ver 5.5.3 Políticas de Salud).<sup>54,55</sup>

Tabla 14. Guías Prácticas Clínicas (GPC) y Consensos			
GPC / Consensos	Año	Nintedanib en FPI	Pirfenidona en FPI
<b>Guidelines ATS/ERS/JRS/ALAT<sup>12</sup></b>	2015	<b>Si</b> (condicional; certeza evidencia moderada)	<b>Si</b> (condicional; certeza evidencia moderada)
Japón / <b>Japanese Guideline<sup>63</sup></b> (MHLW/SGDPS/SR-RID/JRS)	2018	<b>Si</b> (condicional; certeza evidencia moderada)	<b>Si</b> (condicional; certeza evidencia moderada)
Canadá / <b>Canadian Thoracic Society<sup>62</sup></b>	2018	<b>Si</b> (considerarlo para disminución de la declinación función pulmonar)	<b>Si</b> (considerarlo para disminución de la declinación función pulmonar)
Corea / <b>Korean Guidelines<sup>64</sup></b> (KATRD – KILDGS)	2019	<b>Si</b> (recomendación fuerte, certeza evidencia alta) <sup>Ω</sup>	<b>Si</b> (recomendación fuerte, certeza evidencia alta) <sup>Ω</sup>
Brasil / <b>Brazilian Thoracic Association<sup>65</sup></b>	2020	<b>Si</b> (condicional; certeza evidencia moderada)	<b>Si</b> (condicional; certeza evidencia moderada)
Inglaterra / <b>NICE<sup>54,55</sup></b>	2021	<b>Si</b> <sup>£</sup>	<b>Si</b> <sup>£</sup>
<sup>Ω</sup> Solo considera CVF			
<sup>£</sup> Sólo si CVF entre 50-80%, con precio con descuento acordado y suspensión ante progresión (caída ≥ 10% de la CVF)			
ALAT: Latin American Thoracic Society; ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; JRS: Japanese Respiratory Society; MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare; SR-RID: Scientific Research-Research on Intractable Diseases; Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders (SGDPS), KATRD: Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; KILDGS: Korea Interstitial Lung Disease Study Group; NICE: National Institute for Health and Care Excellence;			

### Políticas de Cobertura

En Chile, un informe de ETS realizado por el Ministerio de Salud de Chile en el año 2017 concluyó que ninguno de los dos tratamientos (nintedanib / pirfenidona) sería costo efectivo en comparación con el mejor tratamiento disponible).<sup>48</sup>

El informe del Ministerio de Salud de Brasil (CONITEC) concluyó en no incorporar el nintedanib para el tratamiento de la FPI, en el ámbito del Sistema Único de Salud.<sup>49</sup>

El Comité Asesor de Medicamentos del Ministerio de Salud de Singapur (ACE, su sigla del inglés *Agency for care effectiveness*) ha recomendado no incluir al nintedanib ni pirfenidona en el Fondo de Asistencia de Medicamentos (MAF) debido a los beneficios clínicos limitados y la rentabilidad inaceptable en comparación con el mejor cuidado de apoyo.<sup>50</sup>

El NICE en el año 2021 recomendó el nintedanib al igual que la pirfenidona, sólo si se cumplían las siguientes condiciones: a) la persona tiene una capacidad vital forzada entre el 50% y el 80% de lo previsto; b) se provee el el nintedanib con un porcentaje de descuento acordado sobre el precio de adquisición y c) el tratamiento se interrumpe si la enfermedad progresa (una disminución confirmada del porcentaje de CVF previsto del 10% o más) en cualquier período de 12 meses. Comparado con el mejor cuidado de sostén, no lo considera rentable para el Sistema Nacional de Salud.<sup>54,55</sup>

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomendó la pirfenidona y nintedanib si cumplen: CVF mayor a 50%, con enfermedad estable (CVF no haya disminuido en ≥ 10% en los 12 meses previos). El tratamiento se interrumpe si hay una progresión de la enfermedad (reducción en la CFV ≥ 10%).<sup>66</sup>

La aseguradora de salud privada de los Estados Unidos AETNA autoriza con criterios de precertificación: FPI documentada, no fumador o en plan de dejar de fumar, evaluación hepática y en

mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa. No se utilizará en combinación con la pirfenidona.<sup>67</sup>

El Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos de Australia (PBAC, su sigla del inglés The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) *recomienda* el nintedanib si el paciente posee: a) una CVF mayor o igual al 50% previsto para la edad, el sexo y la altura; b) Volumen Espiratorio Forzado (VEF) en 1 segundo para la relación de capacidad vital forzada (FEV1 / FVC) superior a 0,7; c) Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCo) igual o mayor al 30%.<sup>68</sup>

La Autoridad de Salud de Francia (HAS, su sigla del francés *Haute Autorité de Santé*) concluyó que el nintedanib posee una mejoría menor en pacientes con FPI con una FVC predicha  $\geq 50\%$  y una DLco  $\geq 30\%$  y puede indicarse como alternativa a la pirfenidona.<sup>69</sup>

País/Institución	Año	Nintedanib	Pirfenidona
Chile / <b>MSAL</b> <sup>48</sup>	2017	No <sup>β</sup>	No <sup>β</sup>
Brasil / <b>CONITEC</b> <sup>49</sup>	2018	No <sup>β</sup>	No <sup>β</sup>
Singapur / <b>ACE</b> <sup>50</sup>	2019	No <sup>β</sup>	No <sup>β</sup>
Inglaterra / <b>NICE</b> <sup>54,55</sup>	2021	Si <sup>£</sup>	Si <sup>£</sup>
Canadá / <b>CADTH</b> <sup>66</sup>	2021	Si <sup>&amp;</sup>	Si <sup>€</sup>
EE.UU / <b>AETNA</b> <sup>67</sup>	2021	Si	Si
Australia / <b>Department of Health</b> <sup>68</sup>	2021	Si <sup>&amp;</sup>	Si <sup>&amp;</sup>
Francia / <b>HAS</b> <sup>69</sup>	2021	Si <sup>&amp;, π</sup>	Si <sup>&amp;</sup>
<sup>&amp;</sup> Sólo con CVF 50% y enfermedad estable (sin descenso $\geq$ al 10 % de la CVF en los últimos 12 meses) y suspensión ante progresión. <sup>€</sup> Sólo con CVF 50% y enfermedad estable (sin descenso $\geq$ 10% de la CVF en los últimos 12 meses) y suspensión ante progresión, y reducción sustancial del precio (2015). <sup>£</sup> Sólo si CVF entre 50-80%, con precio con descuento acordado y suspensión ante progresión (caída $\geq$ 10% de la CVF). <sup>β</sup> por costo efectividad. <sup>Ω</sup> Solo considera CVF. <sup>π</sup> Como alternativa a la Pirfenidona.			
<small>ACE: Agency for Care Effectiveness; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias; HAS: Haute Autorite De Sante; MSAL: Ministerio de Salud de Chile; NICE: National Institute for Health and Care Excellence;</small>			

# APORTE DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

## PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (cuatro) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

Dos pacientes respondieron en el formulario web de acceso abierto y directo. Describiendo: a ambos le diagnosticaron FPI y no recibieron tratamiento (ni con Nintedanib ni con Pirfenidona). La edad al momento del diagnóstico fue a los 20 y a los 43 años. Describieron que es difícil convivir con la enfermedad, llevarlo día a día, les afecta la movilidad, el autocuidado, es incómodo, les genera cierta ansiedad y/o depresión, les afecta las actividades habituales (trabajo, educación, familia, vida social). A la pregunta si hubieran preferido recibir tratamiento con Pirfenidona o Nintedanib, ambos respondieron tal vez. Respecto a la Calidad de vida, sobrevida hasta progresión de la enfermedad, sobrevida global, les pareció bastante importante.

Los efectos adversos leves (grado 1 ó 2: efectos adversos que no requieren internación para solucionarse y pueden requerir una consulta con el médico y/o una intervención no invasiva, como tomar una medicación. Pueden alterar las actividades de la vida diaria en forma transitoria o no alterarlas para nada. Por ejemplo: diarrea leve, edema en las piernas, disminución del apetito, dolor abdominal leve, náuseas, alteraciones del laboratorio (aumento de la creatinina o la urea, aumento leve de las enzimas hepáticas), fatiga, boca seca, reacciones alérgicas leves como enrojecimiento de la piel. Los describieron como pocos importantes.

Los efectos adversos moderados (grado 3: efectos adversos que requieren la internación para su manejo, afectan la capacidad para el autocuidado como bañarse o alimentarse pero que no ponen en riesgo la vida en forma inmediata). Los describieron como moderadamente importantes. Los efectos adversos graves (grado 4: efectos adversos que ponen en riesgo la vida en forma inmediata y requieren una intervención urgente). Los describieron como poco / muy importantes.

La Mesa de pacientes participó de la discusión y votación del marco de valor de la Mesa Técnica

## PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

Se enviaron solicitudes de colaboración técnica a la Asociación Argentina De Medicina Respiratoria (AAMR). Se realizó una encuesta con el objetivo de analizar la importancia de los desenlaces incluidos dentro del presente informe y además proveer información sobre prevalencia, incidencia, diagnóstico y alternativas terapéuticas. Finalmente, representantes de la AAMR estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

## PARTICIPACIÓN DE ÁREAS COMPETENTES DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

La Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles colaboró con la definición de la pregunta de investigación y la priorización de desenlaces relevantes. Finalmente, integrantes de la Dirección estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

## PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- C. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

Se realizaron 3 reuniones con el laboratorio solicitante, en cual aportó información sobre sobre la participación de mercado del Nintedanib en Argentina. También pusieron a disposición del equipo técnico estudios observacionales y ensayos clínicos sobre seguridad y efectividad de la tecnología.

# CONCLUSIONES

En pacientes con FPI, el **Nintedanib** en comparación con placebo a 1 año:

- Probablemente disminuya el riesgo de mortalidad y reduzca el número de pacientes con una disminución en la CVF >10%.
- Podría mejorar la frecuencia y severidad de la sintomatología y las limitaciones debido a la dificultad respiratoria, sin embargo, no tendría diferencias en cuanto al impacto en la socialización y las consecuencias psicológicas.
- Existe incertidumbre sobre su efecto en la frecuencia de las exacerbaciones agudas, discontinuación debido a los mismos.
- Si bien probablemente no aumente el riesgo de eventos adversos serios, aumenta el riesgo de cualquier evento adverso (siendo el más frecuente la diarrea) que lleva a un aumento de la tasa de discontinuación.

En pacientes con FPI, la **Pirfenidona** en comparación con placebo a 1 año:

- Probablemente disminuya la mortalidad y el número de exacerbaciones.
- Existe incertidumbre sobre su efecto en la proporción de personas que logran una caída de la capacidad vital forzada  $\leq 10\%$  al año.
- Probablemente no haya diferencias respecto al número de eventos adversos serios. Sin embargo, aumenta el riesgo de cualquier evento adverso (siendo los más frecuentes los gastrointestinales, cefalea y tos) que lleva a la discontinuación.

No se recuperó evidencias respecto a los puntos finales: Requerimiento de Oxígeno permanente, Cambio en la capacidad vital forzada (CVF)/capacidad vital (CV) respecto a la CVF/CV predicha, Test de caminata (ejercicio) y Prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCo).

La evidencia encontrada tiende a señalar que el tratamiento NO sería costo efectivo en comparación con el mejor tratamiento disponible. Pero, a pesar de esto, se observa que han obtenido una recomendación favorable por parte de las agencias internacionales, bajo la condición de que se efectúe bajo un acuerdo de riesgo compartido en que se disminuya el precio del medicamento, o se acuerde un tope máximo de gasto total por parte del sistema público de salud que, si superara, el proveedor reembolsaría el costo. También se establecen ciertos criterios clínicos sobre la severidad y estabilidad de la enfermedad para ser elegible al tratamiento, y su posible continuación/ discontinuación.

## PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

# MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor. Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 12 representantes para la tecnología en la población evaluada. Los resultados de la comparativa se muestran a continuación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	Nintedanib sumado a cuidado estándar en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada en comparación a cuidado estándar	Pirfenidona sumado a cuidado estándar en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada en comparación a cuidado estándar	Nintedanib sumado a cuidado estándar en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada en comparación a pirfenidona sumado a cuidado estándar
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MODERADO	MODERADO	MUY BAJA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	PEQUEÑO	PEQUEÑO	INSIGNIFICANTE
MAGNITUD DEL RIESGO	PEQUEÑO	PEQUEÑO	INSIGNIFICANTE
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO EXTENSO	GASTO EXTENSO	GASTO MODERADO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	CLARAMENTE COMPARADOR	PROBABLEMENTE COMPARADOR	CLARAMENTE COMPARADOR
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	BAJA	BAJA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	PROBABLEMENTE INEQUITATIVO	PROBABLEMENTE INEQUITATIVO	PROBABLEMENTE INEQUITATIVO
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	PROBABLEMENTE NEGATIVO	PROBABLEMENTE NEGATIVO	PROBABLEMENTE NEGATIVO

## Certeza de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó la calidad evidencia global para nintedanib y pirfenidona sumado a cuidado estándar en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada en comparación a cuidado estándar como MODERADA. Mientras que para la nintedanib frente a pirfenidona en la indicación mencionada, se clasificó como MODERADA.

La evidencia incluida proviene de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo sumado a cuidado estándar para nintedanib y pirfenidona, que para el desenlace más importante la estimación incluye el no efecto.

## Magnitud del beneficio y riesgo

Para la comparación de nintedanib y pirfenidona sumado a cuidado estándar frente a cuidado estándar en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada, y en base a la clasificación propuesta por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania, la Mesa Técnica clasificó la magnitud del beneficio global como PEQUEÑO y la magnitud del riesgo como PEQUEÑO. Mientras que para la comparación entre de nintedanib y pirfenidona en la indicación evaluada se clasificó como INSIGNIFICANTE la magnitud del beneficio y la magnitud del riesgo.

El cuerpo de la evidencia incluida reportó mejoras relevantes sobre la supervivencia y la proporción de pacientes con una reducción de la capacidad vital forzada mayor al 10% al corto plazo. Sin embargo, existe incertidumbre sobre el desenlace principal por lo previamente mencionado, como también si estos beneficios se mantienen al largo plazo frente al cuidado estándar. Para la comparación entre de nintedanib y pirfenidona no se observaron diferencias relevantes en los desenlaces priorizados en la indicación evaluada. En cuanto los eventos adversos evaluados, nintedanib y pirfenidona mostraron una incidencia de eventos adversos serios y exacerbaciones agudas similar, aunque se observó una mayor tasa de discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos para ambos tratamientos respecto al cuidado estándar.

## Impacto económico

Para evaluar el impacto económico, en base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica clasificó la certeza de la evaluación económica de BAJA conllevando a un GASTO EXTENSO para nintedanib y pirfenidona en la indicación evaluada respecto al cuidado estándar que FAVORECE PROBABLEMENTE AL COMPARADOR.

Para la valoración de este dominio se tomaron en cuenta los precios de adquisición incluidos en este informe y el tamaño de la población objetivo.

## Impacto en la equidad

La Mesa Técnica, a partir de la evidencia evaluada y las percepciones de cada representante en función de las características de este atributo, concluyó que la incorporación de nintedanib o de pirfenidona sumado a cuidado estándar frente a cuidado estándar en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada FAVORECE PROBABLEMENTE LA INEQUIDAD.

Se observaron beneficios clasificados como pequeños sobre los desenlaces priorizados y un aumento de discontinuación de los tratamientos por eventos adversos en la evidencia incluida, se estima que esto podría impactar negativamente sobre la equidad. La mesa no encontró otros atributos que puedan favorecer este dominio para nintedanib y pirfenidona sumado a cuidado estándar frente a cuidado estándar en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada.

## Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta las metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de la Naciones Unidas (ONU) en 2015, y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina, probablemente estas tecnologías colaboren con alcanzar dichas metas. Sin embargo, el impacto en la salud pública se clasificó como **PROBABLEMENTE NEGATIVO** teniendo en cuenta los principalmente la costo oportunidad negativa.

## MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función del número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final. Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la documentación aportada por el Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

### RECOMENDACIÓN:

En adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada poseen pocas alternativas terapéuticas efectiva según las recomendaciones relevadas. Si bien se desconoce la cobertura de estos tratamientos en nuestro país, el Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud para Argentina decidió no incluir al nintedanib y la pirfenidona en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada.

La incorporación nintedanib en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada tendría impacto global negativo sobre la equidad y la salud pública para la salud pública según la matriz de CONETEC. También, al precio de venta al público y según las poblaciones objetivos estimadas en el modelo económico, la inclusión de ambos tratamiento impactaría en gastos extensos.

Implementar el uso de la tecnología, al momento de la evaluación económica realizada para este informe, implicaría superar sensiblemente los umbrales de referencia considerados por la CONETEC:

- incrementaría 0,1 veces porcentuales el límite de aumento porcentual de gasto sanitario global (0,016% del PBI del 2020) del país disponible para incorporación de innovación tecnológica
- esto sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud (\$80.721,13) de 7.955 personas, o bien necesitando incorporar la misma cantidad de personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología.

- a nivel individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a dejar de cubrir el gasto anual de salud de 38 personas o requerir la incorporación de 38 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio.
- financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 1.906 haberes mínimos jubilatorios anuales (\$ 336.991,46).

En el marco actual, la CONETEC recomienda NO CUBRIR nintedanib en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada.

CONSULTA PÚBLICA

# REFERENCIAS

1. Jeldres A, Labarca G. Is nintedanib effective for idiopathic pulmonary fibrosis? *Medwave*. 2017;17((Suppl2)):e6918. doi:10.5867/medwave.2017.6918
2. Sharif R. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and evidence-based guidelines. *Am J Manag Care*. 2017;23((11 Suppl)):S176-S182.
3. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 I):963-968. doi:10.7326/0003-4819-142-12\_part\_1-200506210-00005
4. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology*. 2016;21(3):427-437. doi:10.1111/resp.12683
5. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180077. doi:10.1183/16000617.0077-2018
6. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389(10082):1941-1952. doi:10.1016/S0140-6736(17)30866-8
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST
8. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):646-664. doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00
9. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
10. Peckham RM, Shorr AF, Helman DLJ. Potential limitations of clinical criteria for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis/cryptogenic fibrosing alveolitis. *Respiration*. 2004;71(2):165-169. doi:10.1159/000076678
11. Wells AU. The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)-- practical implications. *Respir Res*. 2013;14 Suppl 1(Suppl 1):S2. doi:10.1186/1465-9921-14-S1-S2
12. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192(5):644. Dosage error in arti. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-e19. doi:10.1164/rccm.201506-1063ST
13. Ministerio de Salud, Argentina. Enfermedades poco frecuentes en Argentina. Resolución Ministerial 641/2021. [Internet]. Fecha de consulta 02/09/21. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>.
14. Ministerio de Salud, Argentina. Resolución 641/2021. RESOL-2021-641-APN-MS. Listado de Enfermedades Poco Frecuentes. [Internet]. Fecha de consulta: 10/09/21. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-641-2021-347054/tex>.
15. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Enfermedades poco frecuentes, Ley 26.689. [Internet]. Fecha de consulta 02/09/21. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/enfermedades-poco-frecuentes>.
16. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes. [Internet]. Fecha de consulta: 10/09/21. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/programa>.

17. Ministerio de Salud, Argentina. ¿Qué son las Enfermedades Poco Frecuentes (EPOF)? [Internet]. Fecha de consulta: 09/09/21. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/definicion>.
18. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni.", ANLIS "Carlos G. Malbrán", Ministerio de Salud, Argentina. Mortalidad por Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) en mayores de 40 años en Argentina. 1997-2015. Enero de 2017. [Internet]. Fecha de consulta: 03/09/21. Disponible en.
19. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2021;22(1):1-10. doi:10.1186/s12931-021-01791-z
20. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur Respir J.* 2015;46(3):795-806. doi:10.1183/09031936.00185114
21. Maher TM, Strongman H, Boggan R, Kausar I. Idiopathic pulmonary fibrosis survival has not improved in the 21st century; Analysis of CPRD GOLD primary care data. *Thorax.* 2017;72(Suppl 3):14-15. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204457.168
22. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Síntesis técnica para profesionales. [Internet]. Fecha de consulta: 28/08/21. Disponible en [http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/ST\\_NINTEDANIB.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/ST_NINTEDANIB.pdf).
23. Boehringer Ingelheim. Ficha técnica o resumen de las características del producto: OFEV® (Nintedanib) Cápsulas. [Internet]. Fecha de consulta: 28/08/21. Disponible en [https://www.boehringer-ingelheim.mx/sites/mx/files/ipp/pa/smpc\\_0286-12-11\\_ofev\\_monografi](https://www.boehringer-ingelheim.mx/sites/mx/files/ipp/pa/smpc_0286-12-11_ofev_monografi).
24. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición ANMAT N°8067/2016. [Internet]. Fecha de consulta: 28/08/21. Disponible en [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/julio\\_2016/Dispo\\_8067-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2016/Dispo_8067-16.pdf).
25. U.S. Food and Drug Administration. ESBRIET® (pirfenidone) capsules and film-coated tablets, for oral use. Accessed March 16, 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/022535s015,208780s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/022535s015,208780s005lbl.pdf)
26. European Medicines Agency. Esbriet (pirfenidone). Accessed March 16, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esbriet>
27. Food and Drug Administration (FDA). FDA-Approved Drugs. New Drug Application (NDA): 205832. Nintedanib (Ofev). [Internet]. Fecha de consulta: 29/08/21. Disponible en <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=205832>.
28. European Medicines Agency. Nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Public summary of opinion on orphan designation. [Internet]. Fecha de consulta: 28/08/21. Disponible en.
29. European Medicines Agency. Orphan designation for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Accessed March 16, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu304241>
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* Published online 2009:1-2. doi:10.1371/journal.pmed1000097
31. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;4(336):924-926.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336:1049-1051.
33. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
34. Banco Nación de la Republica Argentina. Cotizacion de divisas. [Internet]. Fecha de consulta: 03/12/21. Disponible en <https://www.bna.com.ar/Personas>.

35. Pichon-Riviere A, Soto NC, Augustovski FA, García Martí S, Sampietro-Colom L. Evaluación de tecnologías sanitarias para la toma de decisiones en Latinoamérica: principios de buenas prácticas. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:1-8. doi:10.26633/rpsp.2017.138
36. Skandamis A, Kani C, Markantonis SL, Souliotis K. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Drug Assess*. 2019;8(1):55-61. doi:10.1080/21556660.2019.1597726
37. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079-1087. doi:10.1056/NEJMoa1103690
38. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082. doi:10.1056/nejmoa1402584
39. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040-1047. doi:10.1164/rccm.200404-571OC
40. Huang H, Dai HP, Kang J, Chen BY, Sun TY, Xu ZJ. Double-blind randomized trial of pirfenidone in Chinese idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Med*. 2015;94(42):e1600. doi:10.1097/MD.0000000000001600
41. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092. doi:10.1056/nejmoa1402582
42. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-1769. doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4
43. Capparelli I, Fernandez M, Saadia Otero M, et al. Translation to Spanish and Validation of the Specific Saint George's Questionnaire for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018;54(2):68-73. doi:10.1016/j.arbres.2017.09.004
44. Yorke J, Jones PW, Swigris JJ. Development and validity testing of an IPF-specific version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Thorax*. 2010;65(10):921 LP - 926. doi:10.1136/thx.2010.139121
45. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponible en [grade.pro.org](http://grade.pro.org).
46. Loveman E, Copley VR, Colquitt J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and economic evaluation. *Heal Technol Assess*. 2015;19(20):1-365. doi:10.3310/hta19200
47. Rinciog C, Watkins M, Chang S, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(4):479-491. doi:10.1007/s40273-016-0480-2
48. Ministerio de Salud, Chile. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible Fibrosis Pulmonar Idiopática. Ed 2017. [Internet]. Fecha de consulta 27/08/21. Disponible en [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/fibrosis\\_pulmonar](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/fibrosis_pulmonar).
49. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ministério da Saúde, Brasil. No 419 Dezembro/2018. Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática. [Internet]. Fecha de consulta: 07/09/21. Disponible en.
50. Agency for care effectiveness (ACE), Ministry of Health, Singapore. Nintedanib and Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Published on 2 January 2019.[Internet]. Fecha de consulta: 09/08/21. Disponible en.
51. Clay E, Cristeau O, Chafaie R, Pinta A, Mazaleyrat B, Cottin V. Cost-effectiveness of pirfenidone compared to all available strategies for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in France. *J Mark Access Heal Policy*. 2019;7(1):1626171. doi:10.1080/20016689.2019.1626171
52. Roza S and Izzuna MMG. Antifibrotic for treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ministry of Health

- Malaysia: Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS); Report No.: 006/2020. [Internet]. Fecha de consulta: 08/09/21. Disponible en <http://www.moh.gov.my>.
53. Rinciog C, Diamantopoulos A, Gentilini A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib Versus Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Belgium. *Pharmacoecon Open*. 2020;4(3):449-458. doi:10.1007/s41669-019-00191-w
  54. Hayton C, Chaudhuri N. Nintedanib for treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis (TA379). Technology appraisal guidance. Published: 27 January 2016. [Internet]. Consulta 31/08/21. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379>. doi:10.12968/bjhc.2016.22.5.250
  55. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management. Clinical guideline Published: 12 June 2013. Last updated 23 May 2017. [Internet]. Fecha de consulta: Disponible en [www.nice.org.uk/guidance/cg163](http://www.nice.org.uk/guidance/cg163).
  56. Cottin V, Schmidt A, Catella L, et al. Burden of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Progression: A 5-Year Longitudinal Follow-Up Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0166462. doi:10.1371/journal.pone.0166462
  57. McDermott JK, Girgis RE. Individualizing immunosuppression in lung transplantation. *Glob Cardiol Sci Pr*. 2018;2018(1):5. doi:10.21542/gcsp.2018.5
  58. Estimaciones y proyecciones de población 2010-2040 Total del país. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). [Internet]. Fecha de consulta 04/11/2021. Disponible en <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-84>.
  59. Dirección de Estadísticas e Información de la Salud (DEIS). Ministerio de Salud, Argentina. [Internet]. Fecha de consulta: 11/11/21. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/deis>.
  60. Alfabet. Precios de medicamentos. [Internet]. Fecha de consulta 11/12/12. Disponible en <https://www.alfabet.net/home/>.
  61. Molinari L, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Marti S, Alcaraz A Bardach A y col. Nintedanib para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática. IRR N° 575, Buenos Aires, Argentina. Julio 2017. Disponible en.
  62. Assayag D, Camp PG, Fisher J, et al. Comprehensive management of fibrotic interstitial lung diseases: A Canadian Thoracic Society position statement. *Can J Respir Crit Care, Sleep Med*. 2018;2(4):234-243. doi:10.1080/24745332.2018.1503456
  63. Homma S, Bando M, Azuma A, et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2018;56(4):268-291. doi:10.1016/j.resinv.2018.03.003
  64. Lee J, Kim YH, Kang JY, Jegal Y, Park SY. Korean guidelines for diagnosis and management of interstitial lung diseases: Part 2. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Tuberc Respir Dis*. 2019;82(2):102-117. doi:10.4046/trd.2018.0092
  65. Baddini-Martinez J, Ferreira J, Tanni S, et al. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Official document of the Brazilian Thoracic Association based on the GRADE methodology. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):1-11. doi:10.36416/1806-3756/e20190423
  66. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Canada. CADTH Common Drug Review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). Notice of Final Recommendation — February 26, 2021. [Internet]. Fecha de consulta 01/09/21. Disponible en <https://cadth.ca/nintedanib-0>.
  67. Aetna. Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. [Internet]. Fecha de consulta 06/12/21. Disponible en [http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/MISC/Idiopathic\\_Pulmonary\\_Fibrosis.html](http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/MISC/Idiopathic_Pulmonary_Fibrosis.html).
  68. Australian Government Department of Health. Schedule of Pharmaceutical Benefits, Effective 1 December 2021. [Internet]. Fecha de consulta 05/12/21. Disponible en <https://www.pbs.gov.au/browse/publications>.
  69. Haute Autorite De Sante (HAS). [Internet]. Fecha de consulta 08/12/21. Disponible en [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

70. Asociacion Latinoamericana de Torax (ALAT). Recomendaciones para el Diagnóstico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática 2015. [Internet]. Fecha consulta: 01/09/21. Disponible en <https://alatorax.org/es/departamentos/enfermedades-intersticiales/recomendaciones>.

CONSULTA PÚBLICA

# ANEXOS

## ANEXO I. DEFINICIONES

### Criterios Diagnósticos de FPI

Diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), según directrices ATS/ERS/JRS/ALAT 2011:<sup>9</sup>

- Exclusión de otras causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (p. Ej., Exposiciones ambientales domésticas y ocupacionales, enfermedad del tejido conectivo y toxicidad por fármacos)<sup>9</sup>.
- La presencia de un patrón de NIU en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en pacientes no sometidos a biopsia pulmonar quirúrgica<sup>9</sup>.
- Combinaciones específicas de TCAR y patrón de biopsia pulmonar quirúrgica en pacientes sometidos a biopsia pulmonar quirúrgica<sup>9</sup>.
- Los criterios mayores y menores propuestos en la Declaración de Consenso ATS / ERS<sup>9</sup> 2000 han sido eliminados.
- Diagnóstico de FPI, según directrices ATS/ERS/JRS/ALAT<sup>7</sup> 2018:
  - Se actualizó los criterios de diagnóstico de la FPI. Los patrones previamente definidos de neumonía intersticial habitual (NIU) se refinaron a patrones de NIU, NIU probable, diagnóstico indeterminado y alternativo.<sup>7</sup>
  - Para los pacientes con EPI recién detectada que tienen un patrón por TCAR de probable NIU, indeterminado o un diagnóstico alternativo, se hicieron recomendaciones condicionales para realizar BAL y biopsia pulmonar quirúrgica.<sup>7</sup>
  - Debido a la falta de evidencia, no se hizo ninguna recomendación a favor o en contra de la realización de biopsia pulmonar transbronquial o criobiopsia pulmonar. Por el contrario, para los pacientes con EPI recién detectada que tienen un patrón de exploración por TCAR de NIU, se hicieron fuertes recomendaciones contra la realización de biopsia pulmonar quirúrgica, biopsia pulmonar transbronquial, y criobiopsia pulmonar, y se hizo una recomendación condicional contra la realización de BAL.<sup>7</sup>
  - Las recomendaciones adicionales incluyeron una recomendación condicional para la discusión multidisciplinaria y una fuerte recomendación contra la medición de biomarcadores séricos con el único propósito de distinguir la FPI de otras ILD.<sup>7</sup>

La Asociación Latinoamericana de tórax (ALAT, 2015) propuso una clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), las cuales, representan un grupo de entidades heterogéneas de comportamiento variable, pero con características clínicas, funcionales y radiológicas muy semejantes<sup>70</sup>. Las EPID se clasifican en tres subgrupos (a) De causa conocida, (b) Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII) y (c) Otras.<sup>70</sup>

Para el diagnóstico de FPI requiere que se cumplan dos criterios: A) La exclusión de otras causas de enfermedad pulmonar intersticial (exposición ambiental u ocupacional, enfermedades del tejido conectivo y toxicidad por fármacos).<sup>7</sup> B) La presencia de un patrón radiológico de NIU en la TCAR, o de un patrón histológico de NIU en muestras de la biopsia pulmonar, o de ambos<sup>7</sup>

Los criterios tomográficos de alta resolución para patrón NIU (Tabla 1) son:

- Patrón NIU (cuatro criterios): Predominio basal, subpleural. Anormalidad reticular. Patrón panal de abejas con o sin bronquiectasias por tracción. Ausencia de características enumeradas como incompatibles con el patrón UIP.
- Posible patrón de NIU (tres criterios): Predominio basal, subpleural. Anormalidad reticular. Ausencia de características enumeradas como incompatibles con el patrón UIP.
- Inconsistente con el patrón NIU (cualquiera de las siete características): Predominio pulmonar superior o medio. Predominio peribroncovascular. Anomalía extensa en vidrio esmerilado (extensión > anomalía reticular). Micronódulos profusos (bilaterales, predominantemente lóbulos superiores). Quistes discretos (múltiples, bilaterales, alejados de áreas de panal de abejas). Atenuación de mosaico difuso / atrapamiento de aire (bilateral, en tres o más lóbulos). Consolidación en segmento (s) / lóbulo (s) broncopulmonar.

#### **Exacerbación Aguda:**

Definido como empeoramiento, características clínicas inexplicables en 1 mes: progresión de la disnea en menos de 5 semanas, nuevas anomalías en parénquima por radiografía / TCAR sin neumotórax o derrame pleural, disminución de PaO<sub>2</sub> en de 10 mm Hg, y la exclusión de aparente infección basada en la ausencia de anticuerpos contra *Aspergillus* y neumococo en sangre, *Legionella pneumophila* en orina y cultivo de esputo.<sup>39</sup>

## ANEXO II. Herramientas para evaluar Calidad de Vida

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) se asocian a una baja tolerancia al ejercicio, mayor disnea y a una disminución de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS).

El cuestionario Saint George (SGRQ) para medir calidad de vida.<sup>43,44</sup> Presenta 3 dominios que, con 50 ítems, divididos en 8 ítems del área de síntomas (S), 16 de actividades (A) y 26 de impacto (I) La integración de estas 3 áreas genera como resultado final un valor total (T). Cada área está compuesta por preguntas con opciones múltiples y del tipo verdadero o falso. El resultado es un valor numérico (0 al 100) en cada área que se expresa como variable continua, teniendo los pacientes con valores más altos peor calidad de vida.

CONSULTA PÚBLICA

## ANEXO III. Estudios de Costo efectividad

Tabla IV. Estudios de Costo efectividad				
<b>Estudio, año</b>	Loveman 2015 <sup>46</sup>	Rinciog 2017 <sup>47</sup>	Clay 2019 <sup>51</sup>	Rinciog 2020 <sup>53</sup>
<b>País, moneda</b>	Reino Unido, libras esterlinas (GBP)	Reino Unido, libras esterlinas (GBP)	Francia, euros (EUR)	Bélgica, euros (EUR)
<b>Comparadores</b>	Best Supportive Care (BSC) contra: azatioprina y prednisona, Nintedanib, NAC terapia triple, NAC inhalado, Pirfenidona, y Sildenafil.	Pirfenidona, Nintedanib, Acetilcisteína, BSC	Pirfenidona, Nintedanib, BSC	Nintedanib, Pirfenidona, BSC
<b>Tipo de modelo</b>	Modelo de Markov	Modelo de Markov	Modelo de Markov	Modelo de Markov
<b>Horizonte de tiempo</b>	Tiempo de vida	Tiempo de vida	Tiempo de vida	Tiempo de vida
<b>Perspectiva</b>	Pagador del sistema de salud	Pagador del sistema de salud	Sistema de salud francés	Sistema de salud Belga
<b>Financiación</b>	<i>National Institute for Health Research</i>	<i>Boehringer Ingelheim</i>	<i>Roche y realizado por Creativ-Ceutical.</i>	<i>Boehringer Ingelheim</i>
<b>Costos</b>	Costo por mes: Nintedanib GBP 3.274 (costo asumido); Pirfenidona Mes 1 GBP 1.681; Mes 2 y siguientes GBP 2.182 Costo total por todo el horizonte temporal: Nintedanib GBP 139.613; Pirfenidona GBP 70.118	Costos totales por la adquisición de la droga: Nintedanib GBP 57.583; Pirfenidona GBP 59.121	Costos totales acumulados por droga/paciente: Pirfenidona EUR 99.477; Nintedanib EUR 104.610 BSC EUR14.177	Costo total estimado: Nintedanib EUR 102.315; Pirfenidona EUR 113.313 El modelo predijo una equivalencia cercana en los AVAC totales (EUR 3.353 AVAC para el Nintedanib y EUR 3.318 para la Pirfenidona).
<b>Análisis de sensibilidad</b>	Promedio de Análisis de Sensibilidad Probabilístico: Pirfenidona GBP 184.099 por AVAC ganada en comparación con BSC. Nintedanib GBP 129.878 por AVAC ganada en comparación con BSC.	Análisis de Sensibilidad Probabilístico: Nintedanib domina a la Pirfenidona.	Análisis de sensibilidad determinista.	Nintedanib tiene una probabilidad más alta de proveer más AVACs y de ser más barato que la Pirfenidona.
<b>RCEI</b>	Pirfenidona GBP 190.146 por AVAC ganada en comparación con BSC. Nintedanib GBP 132.658 por AVAC ganada en comparación con BSC	Nintedanib tiene un costo de GBP 145.310 por AVAC ganada en comparación con BSC. Además, Nintedanib domina a la Pirfenidona (GBP 172.198 por AVAC ganada vs BSC	Pirfenidona dominante al Nintedanib. El costo incremental frente al BSC fue de EUR 85.300 y EUR 1.404 por AVAC ganado. La relación costo-efectividad se estimó en EUR 60.738 / AVAC versus BSC.	Nintedanib domina a Pirfenidona
<b>Conclusión</b>	Pirfenidona y Nintedanib tendrían un efecto clínico significativo, pero en términos de costo efectividad es dominada por una mezcla de BSC y Nintedanib. El costo mensual que se asumió del Nintedanib fue de GBP 3.274. Los análisis de sensibilidad estiman que debería costar GBP 736 por mes para ser considerado costo-efectivo en comparación con BSC.	El costo efectividad de los dos tratamientos supera el umbral de aceptabilidad en comparación con BSC. Sin embargo, en la comparación entre los dos, son similares en costo y desenlaces	Es probable que la Pirfenidona sea una estrategia rentable en comparación con BSC y parece más eficiente y menos costosa en comparación con Nintedanib para el tratamiento de pacientes con FPI en Francia.	El estudio concluye que el Nintedanib ahorra más costos que la Pirfenidona

## Anexo IV. ABREVIATURAS.

Abreviatura	Definición	Abreviatura	Definición	Abreviatura	Definición
%	Porcentaje	ERS	<i>European Respiratory Society</i>	MSAL	Ministerio de Salud
EUR	Euros	ETESA	Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Chile.	n°	número de pacientes
°C	Centígrados	ETS	Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias	NAC	Acetilcisteína
AETSA	Red Española de Agencias de ETS y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud	EuroDEM	<i>European Dyspnoea Survey in the EMergency Departments</i>	NCCP	National College of Chest Physicians
AGENAS	<i>The Italian National Agency for Regional Healthcare Services, Italia.</i>	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	NICE	<i>National Institute for Health Care Excellence</i>
AHTA	<i>Adelaide Health Technology Assessment, Australia</i>	FGFR	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i> (receptores de factor de crecimiento de fibroblastos)	NIHR	<i>National Institute for Health Research.</i>
AIP	Análisis de Impacto Presupuestario	FIO2	Fracción Inspirada de Oxígeno	NII	Neumonías Intersticiales Idiopáticas
ALAT	Latin American Thoracic Society (Asociación Latinoamericana de Tórax)	FPI	Fibrosis Pulmonar Idiopática	NIU	Neumonía Intersticial Usual
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica	GBP	Libras Esterlinas	Obs.	Observacionales
ANSES	Administración Nacional de la Seguridad Social	GC	Grupo Control	OR	<i>Odds Ratio</i>
ARS	Pesos Argentinos	GES	Garantías Explícitas en Salud	Oraj	Odds Ratio ajustado
ATS	<i>American Thoracic Society</i>	GI	Grupo Intervención	OT	oxigenoterapia
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad	GPC	Guías de Prácticas Clínicas	PaO2	presión parcial de oxígeno en sangre
BID	Banco Interamericano de Desarrollo	GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation</i>	PBI	Producto Bruto Interno
BNRA	Banco Nación de la República Argentina	HAS	<i>Haute autorité de Santé</i>	PC	políticas de cobertura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas	hs	horas	PDGFR	<i>Platelet Derived Growth Factor Receptor</i> (receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas)
BSC	<i>Best Supportive Care</i> (mejor cuidado de apoyo)	IC 95%	Intervalo de confianza del 95%	PPF	punto final primario
BVS	Biblioteca Virtual en Salud	ICS	<i>Indian Chest Society</i>	PFS	punto final secundario
CAD	Dólar Canadiense	IECS	Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria	PMO	Programa Médico Obligatorio
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technology	IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación	POS	Plan Obligatorio de Salud
cáps	Cápsulas	INAHTA	<i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>	PROSPERO	<i>International Prospective Register Of Systematic Reviews</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.</i>	INDEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos	PSL	precio de salida de laboratorio
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, México	IP	impacto presupuestario	Ptes	Pacientes
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>	IPC	Índice de precios al consumidor	PVP	Precio de Venta al Público
CLP	pesos chilenos	IPP	impacto presupuestario promedio	BRL	Real Brasileño
CMS	<i>Centers for Medicare and Medicaid Services</i>	IQWiG	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>	RCEI	relación costo-efectividad incremental
cols.	colaboradores	IRA	insuficiencia respiratoria aguda	RedETSA	Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de las Américas
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud	IRI	Infección Respiratoria Inferior	REFES	Listado de Establecimientos de Salud del Registro Federal
CRD-York	<i>Centre for Reviews and Dissemination - University of York</i>	JRS	<i>Japanese Respirator y Society</i>	REM-BCRA	Relevamiento de Expectativas de Mercado del Banco Central de la República Argentina
CSF1R	<i>Colony Stimulating Factor 1 Receptor</i>	KATRD	Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases	rpm	respiraciones por minuto

CV	Capacidad Vital	kg	kilogramo	RR	Riesgo Relativo
CVF	Capacidad Vital Forzada	KILD SG	Korea Interstitial Lung Disease Study Group	RS	Revisión Sistemática
D	día	L	litro	SGD	Dólar singapurense
DE	Desvió Estándar	LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud	SaO2	saturación arterial de oxígeno
DLC <sub>o</sub>	Prueba de difusión de monóxido de carbono	lpm	latidos por minuto	SGDPS	<i>Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders</i>
DM	Diferencia media	MA	Metaanálisis	SGRQ	<i>St George's Respiratory Questionnaire</i>
E.Obs	Estudios Observacionales	MAR	Metaanálisis en Red	SR/RID	<i>Scientific Research/Research on Intractable Diseases</i>
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado	mg	miligramos	TCAR	Tomografía Computarizada de Alta Resolución
EE	Evaluaciones Económicas	MHLW	<i>Ministry of Health, Labour and Welfare</i>	TRIP database	<i>Turning Research Into Practice database</i>
EE.UU	Estados Unidos	MIH	Mortalidad Intrahospitalaria	USD	Dólar estadounidense
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	min	minuto	UTI	Unidad de Terapia Intensiva
EMBASE	<i>Excerpta Medica Data Base</i>	mmHg	milímetros de Mercurio	VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> (receptores de factor de crecimiento endotelial vascular)
EPI	Enfermedad Pulmonar Intersticial	MR	ringgit malayo	vs	versus
EPID	Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas				

[argentina.gob.ar/salud](https://argentina.gob.ar/salud)

CONSULTA PÚBLICA