



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-NINDETANIB-FIBR_PULM/V1/18122015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015
Fecha de corrección: 21 de noviembre de 2016
(ver al final)

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica, limitada a los pulmones, de etiología desconocida, que afecta generalmente a adultos mayores de 50 años y que se caracteriza clínicamente por un deterioro progresivo de la función pulmonar con disnea como síntoma principal (1).

Se trata de una enfermedad rara, con una incidencia estimada de entre 4,6 y 7,4 por cada 100.000 habitantes, y una prevalencia de 13/100.000 en mujeres y 20/100.000 en hombres. De acuerdo con estos datos, se calcula que actualmente esta enfermedad podría estar afectando a unas 7.500 personas en España (2).

Para su diagnóstico definitivo se requiere la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (exposición ambiental u ocupacional, enfermedades del tejido conectivo o toxicidad por fármacos), así como la evidencia radiológica de patrón de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) y/o la presencia de un patrón histológico de NIU en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar quirúrgica (2).

El cuadro clínico de la FPI es de comienzo insidioso y suele caracterizarse por disnea de esfuerzo progresiva, en muchas ocasiones acompañada de tos improductiva, crepitantes bibasales en la auscultación y acropaquias. La historia natural es variable e impredecible en el momento de su diagnóstico, presentando un mal pronóstico, con una supervivencia media estimada de 2 a 5 años desde el inicio de los síntomas (1).

El único principio activo autorizado hasta la fecha para el tratamiento de la FPI es pirfenidona (Esbriet®), aprobado en noviembre de 2011 para el tratamiento en adultos con FPI de leve a moderada (3).

Durante años el tratamiento con glucocorticoides y/o inmunomoduladores (azatioprina o ciclofosfamida) y/o N-acetilcisteína (NAC) ha sido considerada una opción de tratamiento, si bien en la actualidad no se recomienda su uso debido a su falta de eficacia demostrada (4-7).

En estadios evolucionados, el trasplante pulmonar es el único tratamiento para la FPI que ocasiona una importante mejoría funcional e incremento de la supervivencia a 1, 5 y 10 años del 74%, 45% y 22%, respectivamente (8).

NINDETANIB (OFEV®) (9)

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa (L01XE) que ha sido autorizado para el tratamiento de la FPI en adultos.

Se trata de un medicamento cuyo tratamiento debe ser iniciado por especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la FPI. Fue designado medicamento huérfano en abril de 2013 (10).

Se presenta en cápsulas blandas conteniendo 100 mg y 150 mg, respectivamente. Debido a que contiene lecitina de soja como excipiente, su uso está contraindicado en pacientes alérgicos al cacahuete o a la soja.

Farmacología

Nintedanib bloquea los receptores de factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), plaquetario (PDGF) y fibroblástico (FGF) de la tirosina quinasa. Se une de forma competitiva al sitio de unión del ATP bloqueando la señalización intracelular necesaria para la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos, lo que constituye el mecanismo esencial de la patología de la FPI. Además, inhibe la proteína tirosina quinasa 3 similar a Fms (Flt), la proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (Lck) y la proteína tirosina quinasa proto-oncogénica Src (Src) (11).

La posología recomendada es de 150 mg dos veces al día, aunque el manejo de ciertos efectos adversos puede requerir una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día y/o una interrupción temporal del tratamiento (ver ficha técnica autorizada) (9).

Eficacia (12)

La eficacia clínica en pacientes con FPI se evaluó en dos estudios pivotaes de fase III (1199.32 y 1199.34) y un estudio de soporte de fase II (1199.31).

Estudios pivotaes (13,14)

Los estudios 1199.32, INPULSIS 1 (n=513) y 1199.34, INPULSIS 2 (n=548) fueron dos estudios con idéntico diseño, aleatorizados, multicéntricos, doble-ciego y controlados con placebo, de 52 semanas de duración.

Su objetivo principal fue investigar la eficacia y seguridad de nintedanib a la dosis de 150 mg administrado dos veces al día en comparación con placebo en pacientes con FPI.

Los pacientes incluidos debían tener 40 años o más, diagnóstico de FPI en los 5 años previos, evidencia radiológica de enfermedad en una TACAR pulmonar realizada en el año anterior, así como una capacidad vital forzada (CVF) $\geq 50\%$ y una capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) inicial entre el 30% y 79%, ambos con respecto a los valores previstos (población con FPI de leve a moderada).

Los criterios de exclusión fueron, entre otros:

- Niveles de las enzimas hepáticas (AST, ALT o bilirrubina) por encima de 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
- Obstrucción al flujo aéreo importante, determinado por un cociente VEF1/CVF $<0,70$.
- Probabilidad de trasplante pulmonar durante el estudio o esperanza de vida inferior a 2,5 años por causas diferentes a la FPI.
- Enfermedad cardíaca (infarto agudo de miocardio en los 6 meses previos o angina inestable en el mes anterior).
- Tratamiento con dosis completas de anticoagulantes o dosis elevadas de antiagregantes plaquetarios.
- Tratamiento con NAC, prednisona a dosis superiores a 15 mg/día o equivalentes en las 2 semanas previas al inicio del estudio o con pirfenidona, azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina en las 8 semanas anteriores.

Durante el periodo de estudio, se permitió el tratamiento concomitante con prednisona a dosis de hasta 15 mg/día o equivalentes, siempre y cuando la dosis empleada se hubiera mantenido estable en las 8 semanas previas a la inclusión en el mismo. Se permitió el tratamiento con azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, NAC o prednisona a dosis superiores a 15 mg/día en aquellos pacientes que experimentaron deterioro una vez

transcurridos los 6 primeros meses del periodo de estudio. En caso de exacerbaciones agudas, los tratamientos permitidos podrían ser iniciados o incrementados si se consideraba clínicamente necesario. No se permitió el tratamiento con pirfenidona u otros tratamientos en fase de investigación.

La mayoría de los pacientes incluidos fueron varones (79,3%), con una media de edad de aproximadamente 67 años y ex fumadores (67,7%). El 57,5% eran de raza blanca, mientras que el 30,35% eran de raza asiática. La mayoría (81,4%), había sido diagnosticada de FPI en los 3 años previos, siendo el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de 1,6 años. La CVF inicial media fue de 2719,2 ml, correspondiente a un 79,55% de valor previsto y la DLCO media fue de 47,17% del valor previsto. El 21,2% de los pacientes tomaba corticosteroides y el 18,9% usaba broncodilatadores.

Los pacientes se aleatorizaron con un ratio 3:2 para recibir nintedanib 150 mg dos veces al día o placebo. La selección de la dosis para los estudios pivotaes se basó en los resultados obtenidos en un estudio fase II de búsqueda de dosis realizado previamente (estudio TOMORROW (15)). Al igual que en este estudio, se permitió la reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día para el manejo de los efectos adversos. Una vez resueltos estos, la dosis debía incrementarse nuevamente a 150 mg dos veces al día.

Como variable principal se estudió deterioro en la CVF (ml/año).

Como variables secundarias clave estudiaron:

- El cambio con respecto a los valores iniciales en la puntuación obtenida en el cuestionario respiratorio de Saint George (SGRQ).
- El tiempo hasta la primera exacerbación aguda, definida como un empeoramiento inexplicable o desarrollo de disnea en menos de 30 días, nuevos infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax y/o nuevas anomalías en el parénquima en la TACAR sin neumotórax o derrame pleural (nuevas opacidades en vidrio deslustrado) desde la última visita.

Otras variables secundarias incluyeron: proporción de respondedores para la CVF (pacientes que no tuvieron un deterioro absoluto en la CVF >5% ó >10% a lo largo del periodo de estudio), variables relacionadas con la supervivencia, incluyendo el tiempo hasta muerte por cualquier causa, por causa respiratoria o tiempo hasta muerte o trasplante pulmonar y otros parámetros, como la DL_{CO}.

Resultados

Función pulmonar

El tratamiento con nintedanib mostró diferencias estadísticamente significativas de 125,26 ml y 93,73 ml con respecto a los valores iniciales en la CVF en comparación con placebo en los estudios INPULSIS 1 e INPULSIS 2, respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados en el deterioro en la tasa anual de la CVF (variable principal)

	INPULSIS 1		INPULSIS 2	
	Nintedanib (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib (n=329)	Placebo (n=219)
CVF inicial (media)	2756,8 ml	2844,5 ml	2672,8 ml	2619 ml
Tasa ajustada de deterioro a 52 sem.	-114,65 ml	-239,91 ml	-113,59 ml	-207,32 ml
Comparación vs. placebo				
Diferencia ajustada	125,26 ml		93,73 ml	
IC 95%	(77,68;172,84)		(44,78;142,68)	
Valor de p	<0,0001*		0,0002*	

*Diferencias estadísticamente significativas

En el análisis conjunto de ambos estudios, el porcentaje de pacientes con un deterioro en la CVF no superior al 10% en la CVF

fue mayor en el grupo tratado con nintedanib (70,06%) en comparación al grupo que recibió placebo (60,52%) (OR: 1,577; IC95%: 1,21-2,05; p=0,0007).

Asimismo, el porcentaje de pacientes con un deterioro no superior al 5% fue superior en el brazo de tratamiento con nintedanib, con un 52,98% vs. 38,77% en el grupo placebo (OR: 1,835; IC95%: 1,43-2,36; p<0,0001).

Calidad de vida y exacerbaciones

En el estudio INPULSIS 1, ninguna de las variables secundarias clave mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de nintedanib. No obstante, en el estudio INPULSIS 2 sí se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados en el SGRQ y exacerbaciones agudas (variables secundarias clave)

	INPULSIS 1		INPULSIS 2	
	Nintedanib (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib (n=329)	Placebo (n=219)
SGRQ				
Puntuación inicial (media)	39,79	39,55	39,46	38,39
Diferencia media ajustada a las 52 semanas vs. inicial	4,34	4,39	2,80	5,48
Comparación vs. placebo				
Diferencia ajustada	-0,05		-2,69	
IC 95%	(-2,50; 2,40)		(-4,95; -0,43)	
Valor de p	0,9657		0,0197*	
Tiempo hasta la primera exacerbación aguda				
Pacientes con eventos N (%)	19 (6,1)	11 (5,4)	12 (3,6)	21 (9,6)
Comparación vs. placebo				
HR	1,15		0,38	
IC 95%	(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)	
Valor de p	0,6728		0,0050*	

*Diferencias estadísticamente significativas

Las medias ajustadas del cambio respecto a los valores basales en la DL_{CO} cuando se comparó nintedanib vs. placebo fueron de -0,015 (95% CI: -0,191; 0,161; p = 0,8650) en INPULSIS-1 y 0,113 (95% CI: -0,084; 0,310; p = 0,2600) en INPULSIS-2.

Análisis de supervivencia

Para el análisis de mortalidad a las 52 semanas, se realizó un análisis agrupado de ambos estudios. A pesar de que se observaron mejoras numéricas a favor de nintedanib, el tratamiento con éste no mostró diferencias estadísticamente significativas en mortalidad global en comparación con placebo (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de mortalidad global (análisis conjunto de los estudios INPULSIS 1 y 2)*

Mortalidad global	Nintedanib (n=638)	Placebo (n=423)
Eventos (%)	35 (5,5%)	33 (7,8%)
Hazard ratio (IC 95%)	0,70 (0,43-1,12)	
Valor de p	0,1399	

*Modelo de regresión de Cox y test del logaritmo del rango.

Se encontraron tendencias similares, no significativas, para el tiempo hasta muerte por causa respiratoria (HR: 0,74; IC95%: 0,41-1,34) o para la variable combinada de tiempo hasta muerte o trasplante pulmonar (HR: 0,70; IC95%: 0,44-1,10).

Estudio de soporte

El estudio 1199.31 (16) (n=50) fue un ensayo fase II, doble-ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la seguridad y farmacocinética de múltiples dosis ascendentes de nintedanib 50 mg dos veces al día (14 días), 100 mg dos veces al día (14 días) y 150 mg dos veces al día (28 días) administrado junto con pirfenidona en pacientes japoneses con FPI. La exposición a nintedanib tendió a ser inferior en el grupo de pacientes que recibió tratamiento concomitante con pirfenidona (comparaciones inter-individuales). Sin embargo, de acuerdo a la corta duración del estudio así como al bajo número de pacientes no pudieron extraerse conclusiones respecto a la seguridad y eficacia de la administración concomitante de ambos principios activos.

Seguridad

Un total de 1.061 pacientes fueron tratados en estudios fase III, de los cuales 423 recibieron placebo y 638 nintedanib. Aproximadamente la quinta parte de los pacientes suspendió el tratamiento de manera prematura. De entre ellos, el 18,9% pertenecía al grupo placebo y el 24,5% al grupo tratado con nintedanib. La principal razón para la interrupción fue la aparición de efectos adversos; en el 13,9% y 19,9% de los casos, respectivamente.

Los efectos adversos comunicados con más frecuencia fueron: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disminución de peso y del apetito y aumento en los valores de las enzimas hepáticas.

En los pacientes que recibieron tratamiento con nintedanib, los efectos adversos que dieron lugar a una reducción permanente de la dosis ocurrieron con una frecuencia del 15,8%, principalmente debido a efectos adversos gastrointestinales (12,9%).

Los efectos adversos con desenlace mortal fueron más frecuentes en el grupo placebo (31 pacientes, 7,3%) que en el grupo tratado con nintedanib (37 pacientes, 5,8%).

Trastornos gastrointestinales

En los estudios pivotaes, la diarrea fue el efecto adverso comunicado con más frecuencia (en el 62,4% de los pacientes que recibieron nintedanib frente al 18,4% de los que recibieron placebo). En la mayoría de los casos fue de intensidad de leve a moderada y tuvo lugar en los tres primeros meses de tratamiento. Como consecuencia se redujo la dosis en el 10,7% de los pacientes, y fue necesario interrumpirlo en el 4,4% de los casos.

Las náuseas y vómitos también fueron frecuentes (náuseas: 24,5% vs. 6,6% y vómitos: 11,6% vs. 2,6%, en los brazos de tratamiento nintedanib y placebo, respectivamente), aunque en la mayoría de los casos fueron de intensidad de leve a moderada. Las náuseas dieron lugar a una interrupción del tratamiento en el 2% de los casos, mientras que los vómitos en el 0,8%.

Ante la aparición de estos efectos adversos, los pacientes deben recibir el tratamiento de soporte adecuado y puede que sea necesario reducir la dosis a 100 mg dos veces al día o, en caso de que los síntomas continúen, suspender el tratamiento.

Alteraciones de la función hepática

La administración de nintedanib se asoció con un aumento de las enzimas hepáticas más frecuente en los pacientes tratados con nintedanib que en los tratados con placebo: ALT (27,3% vs. 7,2%), AST (21,4% vs. 5,3%), fosfatasa alcalina (15,3% vs. 6,8%) y GGT (39,2% vs. 10,4%). Estos incrementos fueron reversibles tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Asimismo, se observó un aumento en la bilirrubina total (7,7% nintedanib vs. 5,3% placebo).

Por ello, los valores de las enzimas hepáticas deben ser medidos antes de iniciar el tratamiento y de manera periódica, mientras dure el tratamiento.

Si se producen elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) superiores a tres veces el LSN, debe reducirse la dosis o interrumpirse el tratamiento y se debe vigilar al paciente cuidadosamente. Una vez recuperados los valores normales, puede reinstaurarse el régimen terapéutico inicial o reiniciarse a la dosis de 100 mg dos veces al día, según corresponda.

En el caso de que las elevaciones de las enzimas hepáticas se acompañen de signos o síntomas de daño hepático, como ictericia, el tratamiento con nintedanib debe interrumpirse definitivamente.

Hemorragias

La inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) podría asociarse con un mayor riesgo de sangrado. En los ensayos clínicos, la frecuencia de efectos adversos relacionados con el sangrado fue ligeramente superior en el brazo de tratamiento con nintedanib (10,3%) con respecto placebo (7,8%).

Los eventos hemorrágicos graves ocurrieron con una frecuencia baja y similar en los dos grupos de tratamiento (placebo: 1,4%; nintedanib: 1,3%).

Dado que los pacientes con riesgo conocido de sangrado, incluyendo aquéllos con predisposición genética o en tratamiento con dosis completas de anticoagulantes fueron excluidos de los estudios, estos pacientes solamente deben ser tratados en caso de que el beneficio supere el posible riesgo.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o ictus fueron excluidos de los estudios. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron poco frecuentes: 0,7% en el grupo placebo y 2,5% en el grupo nintedanib.

A pesar de que los eventos cardíacos isquémicos fueron similares en ambos grupos de tratamiento, un porcentaje más elevado en el grupo de pacientes que recibió nintedanib tuvo un infarto de miocardio en comparación con el grupo placebo (1,6% vs 0,5%). Por ello, debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. En caso de que se desarrollen síntomas o signos de isquemia miocárdica aguda, el tratamiento debe interrumpirse.

Tromboembolismo venoso

En los estudios pivotaes no se observó un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso, no obstante, debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes tratados con nintedanib podrían presentar un riesgo aumentado.

Perforación gastrointestinal

Del mismo modo, en los ensayos pivotaes, tampoco se observó un aumento del riesgo de perforación gastrointestinal. Sin embargo, de acuerdo a su mecanismo de acción, podría existir un incremento del riesgo de perforación gástrica, por lo que debe tenerse precaución en aquellos pacientes sometidos previamente a cirugía abdominal, no debiendo iniciarse el tratamiento en las cuatro semanas previas a la cirugía. Si los pacientes desarrollaran perforación gastrointestinal, el tratamiento debe interrumpirse permanentemente.

Hipertensión

La administración de nintedanib puede aumentar la presión arterial, por lo que ésta debe medirse periódicamente.

Complicaciones en la cicatrización

A pesar de que no se observó un aumento de las complicaciones en el proceso de cicatrización en los pacientes que recibieron nintedanib en los estudios pivotaes, de acuerdo a su mecanismo de acción, podrían producirse complicaciones en la cicatrización. El tratamiento únicamente debe ser iniciado, o restaurado tras

interrupción perioperativa en aquellos pacientes con una adecuada cicatrización según el criterio médico.

DISCUSIÓN

Nintedanib es el segundo principio activo que se autoriza para el tratamiento de la FPI. Ha mostrado diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la tasa anual de deterioro de la CVF (variable principal de los dos estudios pivotaes), con diferencias respecto a placebo de entre 94 y 125 ml.

En cuanto a las variables secundarias que evaluaron la calidad de vida y el tiempo hasta la primera exacerbación se obtuvieron resultados contradictorios: mientras que en el estudio INPULSIS 2 se produjeron diferencias estadísticamente significativas, éstas no lo fueron en el estudio INPULSIS 1. No se observaron diferencias en la DL_{CO} entre nintedanib y placebo en ninguno de los dos estudios.

A pesar de que los porcentajes de pacientes con un deterioro significativo en la CVF menor al 5% o al 10% con respecto al valor basal (ambas consideradas variables predictivas de la mortalidad) (17) fueron mayores en el grupo de nintedanib (53-70%) que en el grupo placebo (39%-61%), esto no se tradujo en diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables que evaluó la supervivencia. Ello puede ser motivado por la inclusión de un número limitado de pacientes durante solo 52 semanas de tratamiento.

Debido a que en los ensayos clínicos se incluyó a una población con FPI de leve a moderada, existe incertidumbre sobre si la eficacia puede extrapolarse a los pacientes más graves (CVF<50% del valor previsto).

El perfil de seguridad de nintedanib se caracteriza principalmente por la toxicidad gastrointestinal y la toxicidad hepática, siendo la mayoría de los efectos adversos manejables mediante la reducción de la dosis en los ensayos clínicos. Existe incertidumbre sobre la morbi-mortalidad cardiovascular. Al inhibir la función endotelial (VEGF), disminuye el óxido nítrico y puede aumentar la presión arterial y los eventos asociados (infarto de miocardio, ictus). Por otra parte, la inhibición del PDGF se ha asociado a fragilidad vascular, disfunción plaquetaria y mayor riesgo de sangrado (18). La incertidumbre es mayor debido a la exclusión de pacientes de alto riesgo cardiovascular en los ensayos pivotaes y aquellos tratados concomitantemente con anticoagulantes o dosis altas de antiagregantes plaquetarios.

El único tratamiento autorizado hasta la fecha para el tratamiento de esta patología es pirfenidona (3,19).

Ambos medicamentos han mostrado, en estudios aislados, una tendencia a mejorar la supervivencia en comparación con placebo. Con pirfenidona, además, se observó, en un análisis combinado de tres estudios, una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de mortalidad durante los 12 primeros meses (HR: 0,52 [IC 95%: 0,31-0,87]) (3,19).

Según los resultados procedentes de un meta-análisis con comparación indirecta ajustada (21), no puede establecerse de manera concluyente que existan diferencias entre nintedanib y pirfenidona en relación a la eficacia. Esta afirmación va en línea con una comparación indirecta ajustada realizada por el GCPT.

Tampoco pueden extraerse conclusiones respecto a la eficacia y seguridad de la administración concomitante de ambos principios activos, debido a las limitaciones del estudio 1199.31 (corta duración y bajo número de pacientes).

CONCLUSIÓN

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa que ha sido autorizado para el tratamiento de la FPI en adultos.

Ha demostrado una modesta eficacia en la disminución del deterioro de la CVF en pacientes con FPI de leve a moderada., existiendo incertidumbres respecto a su eficacia en los grupos más graves debido a la ausencia de datos.

No ha demostrado ser eficaz en la reducción de la mortalidad de forma significativa. Por el momento, no puede establecerse si existen diferencias con pirfenidona, el otro principio activo autorizado hasta el momento para el tratamiento de la FPI.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez evaluada la relación coste/eficacia de nintedanib y pirfenidona, y estimado el impacto presupuestario que supone su introducción en terapéutica, se recomienda priorizar la utilización de nintedanib en aquellos pacientes en los que la evidencia clínica muestra un claro beneficio: FPI leve-moderada, con solicitud para trasplante pulmonar o no candidatos al mismo, patrón no obstructivo -con una razón FEV1/CVF superior a 0,7-, y DLCO predicho de 35%-90%.

Una vez instaurado el tratamiento, se debe realizar una evaluación a los 6-12 meses, por si existe falta de respuesta (reducción de CVF>10% o de DLCO ≥15% en un periodo interanual o inferior) en ese caso habría que suspender el tratamiento y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas.

En la selección de nintedanib o pirfenidona se tendrán en cuenta criterios de eficiencia. Es preciso recordar que no existen datos clínicos para recomendar su uso secuencial.

REFERENCIAS

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, 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;183:788–824.
2. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:343–353.
3. Ficha técnica autorizada Esbriet® (pirfenidone). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf [Acceso Enero de 2015].
4. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco I. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3:CD002880.
5. Davies HR, Richeldi L, Waltwers EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003: CD003134.
6. Spagnolo P, del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walter ER, et al. Nonsteroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;9:CD003134.
7. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370:2093-101.
8. George TJ, Arnaoutakis GJ, Shah AS. Lung transplant in idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Surg.* 2011;146:1204–9.

9. Ficha técnica autorizada. Ofev® (nintedanib) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf [acceso Marzo de 2015].
10. Public summary of opinion on orphan designation: Nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/05/WC500143247.pdf [Acceso Diciembre de 2014].
11. Beyer C, Distler JH. Tyrosine kinase signaling in fibrotic disorders: Translation of basic research to human disease. *Biochim Biophys Acta* 2013. 1832:897-904.
12. EPAR Ofev® (nintedanib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003821/WC500182476.pdf [acceso Marzo de 2015].
13. Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, Taniguchi H, Hansell DM, Nicholson AG, Le Maulf F, Stowasser S, Collard HR. Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014; 108:1023-30.
14. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071-82.
15. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011; 365:1079-87.
16. NCT01136174. Safety and PK Study of BIBF 1120 in Japanese Patients With IPF. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01136174?term=1199.31&rank=2> [Acceso Enero de 2015].
17. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184:1382-9.
18. Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*. 2010; 13: 1-14.
19. EPAR Esbriet® (pirfenidone). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002154/WC500103073.pdf [Acceso Enero de 2015].
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Updated information and analyses to support the Single Technology Appraisal submission of pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta282/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-pirfenidone-intermune-additional-analyses>. [Acceso Enero de 2015].
21. Loveman E et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharm and Toxicol*, 2014; 15(63): 1-13.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación de Familiares y Enfermos de Fibrosis Pulmonar Idiopática, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Con fecha 21 de noviembre de 2016, se han realizado las siguientes correcciones en la página 4 en el apartado de Consideraciones Finales del GCPT:

Dónde decía:

La elección entre nintedanib y pirfenidona se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia. Actualmente no existen datos de eficacia con nintedanib en pacientes con FPI grave.

Ha pasado a decir:

Una vez evaluada la relación coste/eficacia de nintedanib y pirfenidona, y estimado el impacto presupuestario que supone su introducción en terapéutica, se recomienda priorizar la utilización de nintedanib en aquellos pacientes en los que la evidencia clínica muestra un claro beneficio: FPI leve-moderada, con solicitud para trasplante pulmonar o no candidatos al mismo, patrón no obstructivo -con una razón FEV1/CVF superior a 0,7-, y DLCO predicho de 35%-90%.

Una vez instaurado el tratamiento, se debe realizar una evaluación a los 6-12 meses, por si existe falta de respuesta (reducción de CVF >10% o de DLCO ≥15% en un periodo interanual o inferior) en ese caso habría que suspender el tratamiento y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas.

En la selección de nintedanib o pirfenidona se tendrán en cuenta criterios de eficiencia. Es preciso recordar que no existen datos clínicos para recomendar su uso secuencial.