

Nintedanib (Ofev[®]) per al tractament de la fibrosi pulmonar idiopàtica



L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i la sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA); és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) –reconegut per la Generalitat de Catalunya–, i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Nintedanib (OFEV®) per al tractament de la fibrosi pulmonar idiopàtica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2016.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 38 88 | Fax: 93 551 7510 | comunicacio.aquas@gencat.cat | <http://aquas.gencat.cat>

© 2016, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, maig de 2016
Correcció: Àtona
Disseny: Isabel Parada (AQuAS)



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

Nintedanib (Ofev®) per al tractament de la fibrosi pulmonar idiopàtica

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan Pons

Vocals

Joan Albert Arnaiz

Joan Albert Barberà

Arantxa Catalán

Anna Clopés

Laura Diego

Pau Ferrer

Pablo Gálvez

Jose Bruno Montoro

Guillem Pintos

Caridad Pontes

Albert Selva

Marta Trapero

Òrgan tècnic de coordinació

Mercè Obach

Experts clínics

Dr. Antoni Xaubet. Hospital Clínic de Barcelona.

Dr. Ferran Morell. Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document.

ÍNDEX

Àrea descriptiva del problema de salut	5
Descripció estructurada del problema de salut	5
Tractament actual de la malaltia.....	7
Àrea descriptiva	9
Àrea descriptiva del medicament	9
Àrea d'acció farmacològica: mecanisme d'acció	9
Indicacions clíniques	9
Posologia i administració.....	10
Avaluació de l'eficàcia.....	11
Evidència disponible per a la indicació avaluada	11
Avaluació de la seguretat.....	18
Efectes adversos descrits a la fitxa tècnica.....	18
Perfil de seguretat als assaigs clínics.....	18
Avaluació de fonts secundàries	21
Àrea econòmica	24
Dades d'eficiència	24
Cost del tractament a Catalunya	24
Bibliografia	26
Annex I. Metodologia	28

ÀREA DESCRIPTIVA DEL PROBLEMA DE SALUT

Descripció estructurada del problema de salut

La fibrosi pulmonar idiopàtica (FPI) és una malaltia rara, d'etiologia desconeguda, caracteritzada per una fibrosi progressiva i crònica de l'interstici del pulmó. De les pneumònies classificades com a intersticials idiopàtiques (taula 1),¹ és la més greu i comuna.²

Taula 1. Classificació de les pneumònies intersticials idiopàtiques

Pneumònies intersticials idiopàtiques majors
Fibrosi pulmonar idiopàtica
Pneumònia intersticial no específica
Bronquiolitis respiratòria associada a malaltia pulmonar intersticial
Pneumònia intersticial descamativa
Pneumònia criptogènica organitzada
Pneumònia intersticial aguda
Pneumònies intersticials idiopàtiques rares
Pneumònia intersticial limfocítica
Fibroelastosi pleurenquimàtica idiopàtica
Pneumònies intersticials idiopàtiques no classificables

La incidència d'FPI varia entre 4,6 i 7,4 per 100.000 habitants, i la prevalença se situa entre 13/100.000 en dones i 20/100.000 en homes. La distribució de l'FPI no és homogènia: hi ha diferències en la prevalença en funció del sexe i l'edat (afecta més freqüentment els homes i els majors de 50 anys). El grau d'afectació a Espanya és de 7.500 persones.³

En els últims anys s'ha observat un increment de la incidència, probablement associat a l'optimització de mètodes diagnòstics i a l'augment de l'esperança de vida.³

L'etiologia de l'FPI és desconeguda però se sap que durant el desenvolupament i establiment de la fibrosi es perd l'arquitectura del parènquima i la funció pulmonar, a causa de petits danys de l'epiteli alveolar que no es reparen adequadament. Les cèl·lules implicades en aquest procés són fibroblasts que proliferen de forma no controlada i es

diferencien a miofibroblasts.⁴ Els miofibroblasts s'acumulen en forma de clústers i es consideren les cèl·lules principals en el desenvolupament de la fibrosi pulmonar.⁴

El tabaquisme, certes exposicions ambientals (pols metàl·lica o de fusta) o ocupacionals (grangers, perruquers), infeccions virals, reflux gastroesofàgic i la predisposició genètica es consideren factors de risc.²

L'FPI es caracteritza per la pèrdua gradual de la funció pulmonar que s'acaba manifestant amb dispnea d'esforç associada a tos no productiva. En estadis més avançats, les persones afectades presenten cianosi, dispnea en repòs i signes d'estrès ventricular dret, la qual cosa fa que disminueixi d'una forma evident la qualitat de vida del pacient.² Es presenten importants limitacions en les activitats de la vida diària, en la capacitat de treball i en l'estat físic.

L'evolució de la malaltia és variable i impredecible. Així doncs, alguns pacients presenten llargs períodes d'estabilitat i d'altres, en canvi, presenten exacerbacions agudes que empitjoren la funció pulmonar del pacient de forma irreversible. En qualsevol cas, els pacients pateixen una disminució progressiva de la funció pulmonar que condueix a un fracàs respiratori o comorbiditats que acaben desencadenant la mort del pacient.

En general, la supervivència és de 2 a 5 anys des de l'inici dels símptomes.³

Els factors predictius per a un pitjor pronòstic són: l'edat de presentació (>70 anys), el grau de dispnea basal i el seu increment en el temps, els valors basals de la funció pulmonar (capacitat de difusió del monòxid de carboni (DL_{CO}) predita $\leq 40\%$ en el moment del diagnòstic), la saturació arterial perifèrica d'oxigen (SpO_2) $< 88\%$ i un descens de més de 50 metres la distància caminada en el test de la marxa dels 6 minuts (TM6M) i la presència d'emfisema, hipertensió pulmonar o carcinoma broncogènic.²

L'FPI és una malaltia difícil de diagnosticar, en què han de participar pneumòlegs, radiòlegs i patòlegs. El diagnòstic definitiu necessita: a) l'exclusió d'altres entitats clíniques definides o malalties parenquimatoses pulmonars difuses de causa coneguda, i b) la presència d'un patró histològic de pneumònia intersticial usual (PIU) en l'examen del teixit pulmonar obtingut mitjançant biòpsia pulmonar, o bé l'evidència radiològica de patró PIU a la tomografia axial computeritzada d'alta resolució (TACAR), o ambdues.³ En la PIU es posen típicament de manifest opacitats reticulars subpleurals predominantment basals, que solen acompanyar-se de bronquièctasis per tracció i patró en bresca d'abelles.

L'exploració física demostra crepitants bilaterals en el 90% dels casos i hipocratisme digital en el 20-50% dels pacients.

Les proves de funció pulmonar solen mostrar un patró de ventilació restrictiu a l'espirometria forçada, reducció dels volums pulmonars, reducció de la capacitat de transferència per al monòxid de carboni (DL_{CO}) i hipoxèmia arterial que augmenta o és desencadenada per l'exercici.⁵

Els pacients amb FPI tenen una important càrrega de la malaltia, ja que acostumen a desenvolupar múltiples comorbiditats com hipertensió pulmonar, malaltia cardiovascular, reflux gastroesofàgic, obesitat, càncer de pulmó i emfisema. Aquestes complicacions contribueixen en la progressiva discapacitat del pacient i comprometen la qualitat de vida i la supervivència.⁶

Tractament actual de la malaltia

El tractament de l'FPI es basa en les recomanacions de les societats científiques d'aparell respiratori o toràciques americana (ATS), europea (ERS), japonesa (JRS) i d'amèrica llatina (ALAT).^{2,7}

Actualment es creu que l'FPI no és conseqüència de la inflamació sinó d'una alteració en la reparació del dany cel·lular, que explicaria la poca resposta a la teràpia antiinflamatòria i immunomoduladora utilitzada durant dècades. Per aquest motiu, l'objectiu del tractament farmacològic en els darrers anys és inhibir el procés fibrinogènic desencadenat.

Tanmateix, no es disposa d'evidència suficient per a suggerir una estratègia terapèutica específica capaç de modificar el curs de la malaltia, però sí que hi ha recomanacions publicades al 2015 respecte a l'arsenal terapèutic disponible (taula 2).⁷

Taula 2. Recomanacions per al tractament de l'FPI del grup ATS/ERS/JRS/ALTA

Table 2. Comparison of Recommendations in the 2015 and 2011 Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines

Agent	2015 Guideline	2011 Guideline
New and revised recommendations		
Anticoagulation (warfarin)	Strong recommendation against use*	Conditional recommendation against use [†]
Combination prednisone + azathioprine + N-acetylcysteine	Strong recommendation against use [†]	Conditional recommendation against use [†]
Selective endothelin receptor antagonist (ambrisentan)	Strong recommendation against use [†]	Not addressed
Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor with one target	Strong recommendation against use*	Not addressed
Nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor with multiple targets	Conditional recommendation for use*	Not addressed
Pirfenidone	Conditional recommendation for use*	Conditional recommendation against use [†]
Dual endothelin receptor antagonists (macitentan, bosentan)	Conditional recommendation against use [†]	Strong recommendation against use*
Phosphodiesterase-5 inhibitor (Sildenafil)	Conditional recommendation against use*	Not addressed
Unchanged recommendations		
Antacid therapy	Conditional recommendation for use [†]	Conditional recommendation for use [†]
N-acetylcysteine monotherapy	Conditional recommendation against use [†]	Conditional recommendation against use [†]
Antipulmonary hypertension therapy for idiopathic pulmonary fibrosis-associated pulmonary hypertension	Reassessment of the previous recommendation was deferred	Conditional recommendation against use [†]
Lung transplantation: single vs. bilateral lung transplantation	Formulation of a recommendation for single vs. bilateral lung transplantation was deferred	Not addressed

*⊕⊕⊕⊕, moderate confidence in effect estimates.

[†]⊕⊕⊕⊕, low confidence in effect estimates.

[‡]⊕⊕⊕⊕, very low confidence in effect estimates.

La pirfenidona, amb propietats antifibròtiques i antiinflamatòries, va ser el primer fàrmac aprovat per al tractament de l'FPI lleu o moderada. Actualment, se n'aconsella l'ús en pacients amb capacitat vital forçada entre 50%-80% i DL_{CO} > 35%. La normativa SEPAR³ comenta que la pirfenidona s'ha de considerar el fàrmac de primera línia per al tractament de l'FPI lleu-moderada, si bé, quan es va publicar la normativa, nintedanib (Ofev®) no estava encara comercialitzat.

Com a tractament no farmacològic es recomana l'administració d'oxigen en pacients amb hipoxèmia significativa i el transplantament pulmonar en pacients menors de 65 anys que no responen bé als tractaments farmacològics i amb FPI avançada (capacitat vital forçada, CVF, <50% i/o DL_{CO} <35%).^{2,3}

L'objectiu de l'informe és avaluar l'evidència disponible sobre l'ús de nintedanib en el tractament de l'FPI.

ÀREA DESCRIPTIVA

Àrea descriptiva del medicament

Nom genèric: nintedanib.

Nom comercial: Ofev®.

Laboratori: Boehringer Ingelheim Pharmaceutical.

Grup terapèutic: agents antineoplàstics, inhibidors de la proteïna cinasa.

Codi ATC: L01XE31.

Via d'administració: via oral.

Tipus de dispensació: ús hospitalari.

Informació de registre: medicament orfe.

Aprovació: 09-03-2015.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Preu*
Ofev càpsules toves 100 mg	60	705687	2.403,85 €
Ofev càpsules toves 150 mg	60	705688	2.403,85 €

* Preu de venda de laboratori notificat segons nomenclàtor del CatSalut a octubre del 2015.

Àrea d'acció farmacològica: mecanisme d'acció

El nintedanib és un inhibidor intracel·lular de múltiples tirosines cinases, incloent-hi els receptors dels factors de creixement endotelial vascular (VEGF), plaquetari (PDGF) i fibroblàstic (FGF).

És una molècula que s'uneix competitivament al lloc d'unió de l'ATP d'aquests receptors, bloquejant la via de senyalització necessària per a la proliferació, migració i diferenciació dels fibroblasts del pulmó.

El nintedanib també inhibeix la proteïna tirosina cinasa protooncogènica Src (Src), l'específica de limfòcits (Lck) i la proteïna tirosina cinasa 3 similar a Fms (Flt3).⁸

Indicacions clíniques

El nintedanib està aprovat per la **European Medicine Agency** en dues indicacions:

- en adults per al tractament de la **fibrosi pulmonar idiopàtica (Ofev®)**;

- en combinació amb docetaxel per al tractament de pacients adults amb **càncer de pulmó no microcític** localment avançat, metastàtic o localment recurrent amb histologia tumoral d'adenocarcinoma després de la quimioteràpia de primera línia (**Vargatef[®]**).

Als Estats Units, el nintedanib està aprovat per la **Food and Drug Administration** només per al tractament de la fibrosi pulmonar idiopàtica (**Ofev[®]**).

Posologia i administració

La dosi recomanada és de 150 mg/12 hores per via oral. Les càpsules s'han de prendre amb aliments i empassar-se senceres amb aigua, sense mastegar-les ni partir-les.⁹

Només es recomana la reducció de dosi a 100 mg/12 hores en aquells pacients que no toleren la dosi diària recomanada. I, en cap cas, s'ha de superar la dosi diària màxima de 300 mg/dia.

Utilització en poblacions especials

Majors de 65 anys: no es requereix ajustar la dosi.

Insuficiència renal: si és lleu o moderada, no cal ajustar la dosi; si la insuficiència és greu, no es recomana l'ús si l'aclariment de creatinina és <30 ml/min.

Insuficiència hepàtica: si és lleu, no es requereix ajustar la dosi; en cas d'insuficiència moderada i greu, no es disposa de dades per a recomanar-ne l'ús.

AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

Evidència disponible per a la indicació avaluada

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia de nintedanib per al tractament de la fibrosi pulmonar idiopàtica prové principalment de dos assaigs clínics pivots de fase III:^{10,11} INPULSIS-1 i INPULSIS-2.

INPULSIS-1 i INPULSIS-2 són dos estudis bessons de fase III, de superioritat, aleatoritzats, multicèntrics i controlats amb placebo que tenien per objectiu avaluar l'eficàcia i seguretat del tractament amb 150 mg/12 hores de nintedanib durant 52 setmanes en pacients amb FPI.

En l'avaluació de l'eficàcia també es té en compte l'anàlisi conjunta dels resultats dels dos assaigs clínics realitzat pels autors dels estudis. A la taula 3 es descriuen les principals característiques dels estudis.

Taula 3. Característiques principals dels estudis d'eficàcia del nintedanib en pacients amb FPI

	INPULSIS-1	INPULSIS-2
Disseny	Fase III, aleatoritzat (3:2), cegament doble, multicèntric i de superioritat	
Criteris d'inclusió	≥ 40 anys diagnòstic d'FPI durant els 5 anys previs (TACAR realitzat l'any anterior + biòpsia pulmonar si es considera necessària) capacitat vital forçada (CVF) ≥50% del valor predit capacitat de difusió pulmonar de monòxid de carboni (DL _{co}) inicial entre el 30% i el 79% respecte als valors predits (població amb FPI de lleu a moderada) permesa la teràpia amb prednisona ≤15 mg/dia iniciada les 8 setmanes anteriors a l'estudi	
Criteris d'exclusió	transaminases hepàtiques (AST i ALT) o bilirubina 1,5 vegades pel límit superior de la normalitat obstrucció al flux aeri important, determinat per un quocient VEF1/CVF <0,7 probabilitat de transplantament durant l'estudi o esperança de vida inferior a 2,5 anys per causes diferents a l'FPI malaltia cardíaca (infart agut de miocardi en els 6 mesos previs o angina inestable en el mes anterior) tractament amb dosis completes d'anticoagulants o antiagregants plaquetaris tractament amb NAC o prednisona (>15 mg/dia o equivalent) dues setmanes prèvies a l'estudi o pirfenidona, azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina durant les 8 setmanes anteriors a l'estudi	
Durada	52 setmanes	
Intervenció	Nintedanib 150 mg/12 h N = 309	Nintedanib 150 mg/12 h N = 329
Control	Placebo N = 204	Placebo N = 219
Variable principal	Taxa ajustada anual de canvi de la capacitat vital forçada (CVF) (expressada en ml/any)	
Nivell d'evidència (SIGN)	1++	

CVF: capacitat vital forçada; FPI: fibrosi pulmonar idiopàtica; NAC:N-acetilcisteïna; TACAR: tomografia axial computeritzada d'alta resolució; VEF: volum aspiratori forçat

En el cas d'aparició d'efectes adversos, es va permetre interrompre o reduir la dosi de nintedanib de 150 mg/12 h a 100 mg/12 h. Un cop resolts, es podia reinstaurar la dosi inicial de 150 mg/12 h.

Es va permetre el tractament amb azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, N-acetilcisteïna (NAC) o prednisona a dosis >15 mg/dia en aquells pacients que van empitjorar després de sis mesos d'haver iniciat el període d'estudi.

Característiques dels pacients

La majoria de pacients inclosos van ser homes (79,3%), amb una mitjana d'edat de 67 anys, exfumadors (67,7%) i diagnosticats d'FPI durant els 3 anys previs a l'estudi, amb un temps de mitjana transcorregut des del diagnòstic d'1,6 anys. La CVF mitjana va ser de 2.719,2 ml, equivalent a un 79,55% del valor predit, i la DL_{co} mitjana va ser de 47,17% del valor predit. El 21,2% dels pacients prenia corticosteroides i el 18,9% utilitzava broncodilatadors.

Taula 4. Característiques basals dels pacients dels estudis INPULSIS

Variables	INPULSIS 1		INPULSIS 2	
	Nintedanib (N = 309)	Placebo (N = 204)	Nintedanib (N = 329)	Placebo (N = 219)
% Homes	81,2	79,9	77,8	78,1
Edat inici estudi	66,9±8,4	66,9±8,2	66,4±7,9	,1±7,5
% exfumadors	70,2	70,6	66,3	63,5
CVF* (% valor predit)	79,5±17	80,5±17,3	80±18,1	78,1±19
DL _{co} * (% valor predit)	47,8±12,3	47,5±11,7	47±14,5	46,4±14,8

* CVF: capacitat vital forçada. DL_{co}: capacitat de transferència del pulmó pel monòxid de carboni.

Variabls utilitzades

La **variable principal** analitzada va ser la taxa ajustada anual de canvi de la CVF durant les 52 setmanes de tractament amb nintedanib (150 mg/12 h) relatiu al placebo.

La CVF ha estat una mesura amplament utilitzada per a valorar la funció pulmonar i s'accepta com un reflex de progressió de malaltia en pacients amb FPI.¹² Tot i així, la variable més adequada hauria estat la supervivència global o la mortalitat.

A nivell de funció pulmonar també es van avaluar altres variables:

- CVF expressada en percentatge de la capacitat predita, des de l'inici del tractament. És una variable que permet eliminar o reduir la variabilitat deguda a factors demogràfics.

- Pacients responsiu en termes de CVF. Es van definir com a responsiu: la proporció de pacients que presentaven un deteriorament absolut del valor de CVF predit $\leq 5\%$ i $\leq 10\%$ a la setmana 52. Segons la literatura, la disminució absoluta del 10% del percentatge de la CVF a les 24 setmanes suposa un risc de mort 5 vegades superior.¹³

Les variables secundàries clau que es van estudiar en els dos estudis van ser:

- el canvi en la puntuació obtinguda en el qüestionari respiratori de Saint George (SGRQ) respecte als valors inicials; són resultats percebuts pels pacients que mesuren els símptomes, les activitats i l'impacte de la malaltia en la vida diària del pacient;
- el temps fins a la primera exacerbació aguda, definit com: un empitjorament inexplicable o desenvolupament de dispnea en menys de 30 dies, nous infiltrats pulmonars difusos visualitzats amb la radiografia de tòrax i/o TACAR, o el desenvolupament d'anomalies en el parènquima sense pneumotòrax o vessament pleural des de l'última visita.

Resultats

En INPULSIS-1 la taxa ajustada anual va ser de -114,7 ml/any en el grup de nintedanib, comparat amb -239,9 ml/any en el grup placebo, representant una diferència de 125,3 ml per any. En INPULSIS-2 el resultat va ser molt semblant, el deteriorament de CVF va ser de -113,6 ml/any en la branca de nintedanib i -207,3 ml/any en la branca placebo, la qual cosa representa una diferència de 93,7 ml/any.

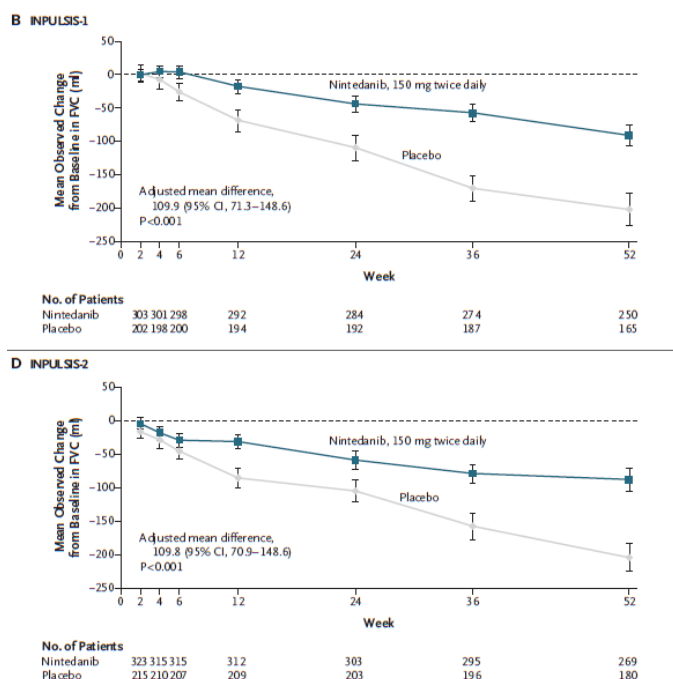
Taula 5. Resultats de la variable principal: deteriorament de la taxa anual de CVF a les 52 setmanes

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Nintedanib (N = 309)	Placebo (N = 204)	Nintedanib (N = 329)	Placebo (N = 219)
CVF* inicial (mitjana)	2.756,8 ml	2.844,5 ml	2.672,8 ml	2.619 ml
Taxa ajustada CVF* (ml/any)	-114,7	-239,9	-113,6	-207,3
Diferència ajustada vs placebo	125,3 ml/any (IC 95%, 77,7- 172,8; P<0,001)		93,7 ml/any (IC 95%, 44,8-142,7; P<0,001)	

*CVF: capacitat vital forçada

En el mateix sentit, es va estudiar la mitjana de canvis observats en CVF al llarg del temps (sense ajustar), i es van obtenir uns resultats consistents amb els de la variable primària en ambdós estudis (figura 1).

Figura 1. Canvi observat del deteriorament de la CVF al llarg del temps en els estudis INPULSIS-1 i INPULSIS-2



A nivell de funció pulmonar, tant l'anàlisi del canvi absolut predit de CVF (%), des de l'inici del tractament, com el dels pacients responsius en termes de CVF, també van obtenir resultats estadísticament significatius a favor de la branca de nintedanib (taula 6). Cal exceptuar-ne l'assaig INPULSIS-2 en el deteriorament de CVF $\leq 10\%$, en què no es van veure diferències significatives.

Taula 6. Resultat de les variables secundàries relacionades amb el nivell de funció pulmonar

	INPULSIS-1			INPULSIS-2		
	Nintedanib N = 307	Placebo N = 204	Diferència nintedanib vs placebo (IC 95%) P<0,001	Nintedanib N = 327	Placebo N = 217	Diferència nintedanib vs placebo (IC 95%) P<0,001
Canvi absolut de CVF predit (%)	-2,8	-6	3,2 (2,1-4,3) P<0,001	-3,1	-6,2	3,1 (1,9-4,3) P<0,001
	Nintedanib N = 309	Placebo N = 204	Diferència nintedanib vs placebo (OR; IC 95%) P = 0,001	Nintedanib N = 329	Placebo N = 219	Diferència nintedanib vs placebo (OR; IC 95%) P = 0,001
Deteriorament CVF $\leq 5\%$; N (%)	163 (52,8)	78 (38,2)	1,85 (1,28-2,66) P = 0,001	175 (53,2)	86 (39,3)	1,79 (1,26-2,55) P = 0,001
Deteriorament CVF $\leq 10\%$; N (%)	218 (70,6)	116 (56,9)	1,91 (1,32-2,79) P<0,001	229 (69,6)	140 (63,9)	1,29 (0,89-1,86) P = 0,18

CVF: capacitat vital forçada

Els resultats obtinguts de les dues variables secundàries clau (qüestionari respiratori de Saint George i el temps fins a la primera exacerbació aguda) són inconsistents entre els dos estudis. En INPULSIS-1 no s'observen diferències entre les dues branques de tractament;

en canvi, en l'estudi INPULSIS-2 hi ha diferències estadísticament significatives a favor de nintedanib (taula 7).

Taula 7. Resultats en el SGRQ i exacerbacions agudes d'INPULSIS-1 i INPULSIS-2

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Nintedanib (N = 309)	Placebo (N = 204)	Nintedanib (N = 329)	Placebo (N = 219)
SGRQ				
Puntuació inicial mitjana	39,79	39,55	39,46	38,39
Canvi de mitjana ajustat des de l'inici fins a les 52 setmanes	4,34	4,39	2,80	5,48
Diferència vs placebo	-0,05 (IC 95%; de -2,50 a 2,40; P = 0,97)		-2,69 (IC 95%; de -4,95 a -0,43; P = 0,0197)	
Temps fins a primera exacerbació aguda				
Pacients amb esdeveniments; N (%)	19 (6,1)	11 (5,4)	12 (3,6)	21 (9,6)
Diferència vs placebo (HR, IC 95%)	1,15 (0,54-2,42; P = 0,67)		0,38 (0,19-0,77 P = 0,005)	

SGRQ: qüestionari respiratori de Saint George; HR: Hazard Ratio

Altres variables secundàries com el canvi respecte a valors basals en la DL_{CO} comparant la branca de nintedanib *versus* la branca placebo tampoc van demostrar diferències estadísticament significatives a cap dels estudis, sent els resultats -0,015 (IC 95%: de -0,191 a 0,161; P = 0,865) en INPULSIS-1 i 0,113 (IC 95%: de -0,084 a 0,310; P = 0,26) en INPULSIS-2.

L'**anàlisi conjunta** dels resultats dels dos estudis va seguir el mateix sentit. Respecte a la variable principal, la diferència entre grups en la taxa ajustada anual de canvi de la CVF va ser de -109,9 ml/any (IC 95%: de 75,9 a -114; P<0,0001). En aquesta mateixa direcció, la proporció de pacients responsius en termes de CVF a les 52 setmanes també va ser significativament més elevada en el grup tractat amb nintedanib *versus* el grup placebo (taula 8).

Taula 8. Anàlisi conjunta del percentatge de pacients responsius del deteriorament del CVF

	Nintedanib N = 638	Placebo N = 423	Diferència nintedanib vs placebo (OR; IC 95%)
Deteriorament CVF ≤ 5%; N (%)	338 (53)	164 (38,8)	1,8 (1,4-2,4) P<0,001
Deteriorament CVF ≤ 10%; N (%)	447 (70,1)	256 (60,5)	1,6 (1,21-2,1) P = 0,001

CVF: capacitat vital forçada; OD: odds ratio

Cap de les dues variables secundàries clau va establir diferències estadísticament significatives entre grups. Així, l'anàlisi del qüestionari SGRQ no va demostrar canvis des de

l'inici fins a les 52 setmanes de tractament (diferència entre grups de -1,43 punts; IC 95%: de -3,09 a 0,23; P = 0,09). Tampoc es van veure diferències entre grups en el temps fins a la primera exacerbació aguda (HR: 0,64; IC 95%: 0,39-1,05; P = 0,08).

Es va dur a terme una anàlisi de la mortalitat a les 52 setmanes agrupant les dades dels dos estudis. No es van detectar diferències significatives en mortalitat per qualsevol causa (taula 9), mortalitat per causa respiratòria (HR: 0,74; IC 95%: 0,41-1,34) o per a la variable combinada de mort per qualsevol causa o transplantament de pulmó (HR: 0,70; IC 95%: 0,44-1,10).

Taula 9. Anàlisi conjunta de mortalitat per qualsevol causa

	Nintedanib N = 638	Placebo N = 423	Diferència nintedanib vs placebo (HR; IC 95%)
Nombre de pacients (%)	35 (5,5)	37 (7,8)	0,70 (0,43-1,12) p = 0,14

HR: *hazard ratio*.

Limitacions dels estudis

El mètode de cegament no està clarament especificat, per la qual cosa pot haver-hi un possible risc de biaix.

El comparador utilitzat en els dos estudis va ser placebo; es considera el més adequat tenint en compte que a l'inici de l'estudi la pirfenidona encara no estava aprovada per la majoria dels països europeus.

Els criteris d'inclusió i exclusió són els habituals per a la fibrosi pulmonar idiopàtica, però només s'incorporen pacients amb CVF lleu o moderada.

Utilitat pràctica dels resultats

En general s'observa una resposta favorable al tractament amb nintedanib en pacients amb FPI, demostrant un benefici consistent en la reducció de la taxa de deteriorament de la CVF anual. No obstant això, no demostra un benefici en la difusió del monòxid de carboni (DL_{CO}), i les dades sobre qualitat de vida (SGRQ) i del temps fins a la primera exacerbació aguda són inconsistents entre els dos estudis.

La manca d'informació sobre la comparació directe entre nintedanib i pirfenidona i sobre l'administració conjunta d'aquests limita la validesa externa de les dades. En el mateix sentit,

encara no hi ha dades disponibles d'eficàcia i seguretat a llarg termini, tot i que es troba actiu l'estudi d'extensió INPULSIS-ON, en què s'han inclòs més del 90% dels pacients que van finalitzar els estudis INPULSIS.

No hi ha dades en pacients amb comorbiditats, que modifiquen el curs clínic i el pronòstic de la malaltia. Aquest criteri d'exclusió limita l'aplicabilitat dels estudis a la pràctica clínica, ja que els pacients amb FPI tenen una important càrrega de la malaltia.

Tanmateix, les característiques demogràfiques i les dades bàsiques dels pacients inclosos en ambdós estudis són extrapolables a la població diana del tractament. L'FPI es diagnostica en edat adulta, i afecta principalment persones majors de 50 anys, coincidint amb els pacients que s'inclouen en el estudi amb una mitjana d'edat compresa entre 66 i 67 anys. Tots ells presenten la simptomatologia típica de malaltia lleu o moderada (CVF >50%). Els pacients amb CVF <50% (malaltia greu) són el subgrup de pacients sense tractament farmacològic específic i els candidats a rebre transplantament de pulmó.

La variable primària està reconeguda com a variable suficientment sensible per a determinar el pronòstic de la malaltia a la pràctica clínica habitual.¹⁴

Una variable secundària de funció pulmonar utilitzada en els estudis va ser el canvi respecte als valors basals de DL_{CO}. Es tracta d'un marcador subrogat de mortalitat, i en aquest cas els resultats no són consistents amb els resultats obtinguts amb la CVF. S'ha de tenir en compte que el valor de DL_{CO} és més variable i la seva determinació pot canviar entre centres.

Les dues variables secundàries clau que es van estudiar són indicadors del deteriorament de la qualitat de vida del pacient. Els resultats obtinguts són discordants entre els dos estudis, creant la necessitat de confirmar aquests resultats en estudis posteriors.

En l'anàlisi conjunta de mortalitat no es van veure diferències estadísticament significatives, tot i que la mortalitat per qualsevol causa va ser del 5,5% en el grup de nintedanib i del 7,8% en el grup placebo. Encara que la mortalitat es va analitzar com a variable secundària, és un indicador important del benefici terapèutic.

AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

Efectes adversos descrits a la fitxa tècnica

Efectes adversos més freqüents ($\geq 1/10$):

- Trastorns gastrointestinals: diarrea, nàusees i dolor abdominal
- Trastorns hepatobiliars: augment dels enzims hepàtics
- Efectes adversos freqüents ($\geq 1/100 < 1/10$):
- Trastorns del metabolisme i de la nutrició: pèrdua de pes, pèrdua de gana
- Trastorns gastrointestinals: vòmits
- Trastorns hepatobiliars: augment de l'alanina aminotransferasa (ALT), augment de l'aspartat aminotransferasa (AST), augment de la gammaglutamiltransferasa (GGT)

Perfil de seguretat als assaigs clínics

Per avaluar la seguretat de nintedanib s'han agrupat les dades dels estudis INPULSIS-1 i INPULSIS-2: 1.061 pacients, dels quals 638 van estar exposats al fàrmac, a una dosi de 150 mg/12 h, i 423 al placebo. L'aparició d'efectes adversos es va avaluar des de la primera presa de medicament fins a 28 dies després d'haver discontinuat l'estudi (56 setmanes).

La majoria de pacients van experimentar algun efecte advers, 95,15% en el grup nintedanib i 88,85% en el grup placebo. D'aquests, els més freqüents van ser:

- diarrea (62,35%)
- nàusees (24,4%)
- tos (13,4%)
- nasofaringitis (13,6%)
- vòmits (11,6%)

Diarrea

Tot i que un 62,35% dels pacients van presentar diarrea, en la majoria dels casos aquesta va ser lleu o moderada, i va tenir lloc durant els tres primers mesos de tractament. Com a conseqüència, es va reduir la dosi en un 10,7% dels pacients i es va necessitar interrompre el tractament en un 4,4%.

Per tant, es recomana que la diarrea es tracti des de l'aparició dels primers símptomes i, si cal, reduir-ne la dosi a 100 mg/12 h. En cas que la diarrea persisteixi se suspendrà el tractament.

Funció hepàtica

En ambdós estudis, un percentatge més elevat de pacients en el grup nintedanib tenia nivells d'enzims hepàtics (AST, ALT o ambdues) mínim tres vegades per sobre el que es considera normal (5,05% *versus* 0,7% en el grup placebo). Però era reversible quan es reduïa la dosi o se suspenia el tractament.

Per tant, s'haurien d'avaluar els nivells de transaminases i bilirubina en iniciar el tractament i monitorar de forma periòdica. Si es detecten augments per sobre de tres vegades el valor normal, es recomana reduir la dosi a 100 mg/12 h o interrompre el tractament en cas necessari. Es pot restablir la dosi inicial o de 100 mg/12 h un cop recuperats els valors basals. Se suspendrà el tractament de forma permanent si es detecta algun augment de les proves hepàtiques associat a simptomatologia clínica de dany hepàtic.

Morts i efectes adversos greus

La proporció de pacients que van experimentar efectes adversos seriosos va ser semblant entre els grups: 30,45% *versus* 29,95% dels pacients tractats amb nintedanib i placebo, respectivament. Els més greus van ser els esdeveniments hemorràgics (1,3 % nintedanib vs 1,4% placebo), episodis tromboembòlics arterials (2,5% nintedanib vs 0,7% placebo), infart de miocardi (1,6% nintedanib vs 0,5% placebo) i esdeveniments hepàtics.

Per tant, es recomana:

- que aquells pacients amb risc conegut de sagnat només es tractin en cas que el benefici superi el possible risc;
- utilitzar amb precaució en aquells pacients amb risc cardiovascular i interrompre el tractament si es desenvolupen signes o símptomes d'isquèmia aguda de miocardi.

Els efectes adversos que van desencadenar la mort del pacient van ser més freqüents en el grup placebo (7,3%) que en el grup nintedanib (5,8%).

Reducció o suspensió del tractament

La reducció de dosi temporal o permanent va ser del 27,85% en pacients tractats amb nintedanib i del 3,8% en el grup placebo. El 12,9% dels pacients van reduir la dosi permanentment a causa d'efectes gastrointestinals.

Aproximadament una cinquena part dels pacients van suspendre el tractament de manera prematura, el 24,5% del grup nintedanib i el 18,9% del grup placebo. La discontinuació del tractament deguda a efectes adversos va ser més freqüent en la branca de nintedanib que en la del placebo, 19,3% *versus* 12,95%, respectivament.

Manquen dades d'eficàcia i seguretat en:

- pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu,
- pacients amb insuficiència renal greu,
- població pediàtrica (0-18 anys),
- administració conjunta amb pirfenidona,
- embaràs i lactància.

Interaccions

Inhibidors potents de la glicoproteïna-P (ketoconazole, eritromicina o ciclosporina) poden augmentar l'exposició a nintedanib.

Inductors potents de la glicoproteïna-P (rifampicina, carbamazepina, fenitoïna i l'herba de Sant Joan) poden disminuir l'exposició a nintedanib.

El perfil de seguretat de nintedanib es caracteritza principalment per la toxicitat gastrointestinal (diarrees, majoritàriament) i la toxicitat hepàtica, sent la majoria d'efectes adversos controlables mitjançant la disminució de la dosi. Existeix incertesa sobre la morbimortalitat cardiovascular, que podria anar associada al mecanisme d'acció del fàrmac (inhibidor de VEGF) i del risc de sagnat (inhibidor del PDGF).

AVALUACIÓ DE FONTS SECUNDÀRIES

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Actualment es disposa de dues guies recents de pràctica clínica per al tractament de l'FPI,^{15,16} d'una guia espanyola³ i d'un document de consens sobre el diagnòstic i maneig de l'FPI elaborat per experts de l'American Thoracic Society (ATS), l'European Respiratory Society (ERS), la Japanese Respiratory Society (JRS) i l'Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) del 2015.⁷

Els diferents documents coincideixen que no hi ha prou evidència per a recomanar un tractament enfront d'un altre i que cap dels fàrmacs incrementa la supervivència dels pacients amb FPI.

Cap de les guies recomana l'ús de la triple teràpia amb esteroides, azatioprina i NAC. Tampoc recomanen l'ús d'anticoagulants, bosentan, esteroides en monoteràpia (o combinats amb immunomoduladors), colquicina, ciclosporina A, etanercept i interferó gamma.

Només el document de consens sobre el tractament de l'FPI conclou amb una recomanació condicional de l'ús de nintedanib. Els experts consideren que nintedanib demostra una millora de la CVF i, per tant, de la progressió de la malaltia, tot i que creuen que el cost del producte podria limitar-ne la utilització. Destaquen la falta d'informació relacionada amb la durada del tractament, amb la durada de l'efecte, amb pacients amb malaltia greu i la falta d'evidència en pacients amb comorbiditats.

Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents

El Scottish Medicine Consortium avalua el nintedanib i en recomana l'ús en pacients amb CVF $\leq 80\%$. Els clínics experts consultats comenten que les opcions per al tractament de l'FPI són molt limitades. No tots els pacients responen o poden tolerar els efectes adversos de la pirfenidona i, consegüentment, queden necessitats no cobertes. Per aquest motiu, i tenint en compte que la pirfenidona i el nintedanib tenen mecanismes d'acció i perfils de tolerància diferents, els experts consideren que el nintedanib hauria de ser un tractament de primera línia juntament amb pirfenidona.¹⁷

Comparativa dels resultats d'eficàcia amb les teràpies actualment aprovades

Actualment hi ha una manca d'informació de la comparació directa entre la pirfenidona i el nintedanib. Per aquest motiu, es presenta una taula resum dels resultats destacant la variable primària i les variables secundàries més rellevants dels dos fàrmacs aprovats per al tractament de l'FPI.

Taula 10. Resultats de la variable primària i secundàries dels estudis de la pirfenidona i del nintedanib

Fàrmac actiu (estudi-any)	Braços de tractament	N	Canvi en la CVF Diferència absoluta (IC 95%); p-valor	Variables secundàries destacades
Pirfenidona				
Pirfenidona (Programa CAPACITY: PIPF-004-2011)	Pirfenidona 2.403 mg/dia Pirfenidona 1.197 mg/dia Placebo	174 87 174	Setmana 72 (% predit respecte al valor basal) Pir 2.403 mg vs placebo: 4,4% (0,7 a 9,1); p = 0,001	Pir 2.403 mg SLP HR: 0,64 (IC 95%: 0,44-0,95); p = 0,023
				TM6M (diferència absoluta) 16,4 (IC 95%: de -10,9 a 43,7); p = 0,171
Pirfenidona (Programa CAPACITY: PIPF-006-2011)	Pirfenidona 2.403 mg/dia Placebo	171 173	Setmana 72 (% predit respecte al valor basal) 0,6% (de -3,5 a 4,7); p = 0,501	SLP : no hi ha diferències entre els grups
				TM6M (diferència absoluta) 31,8 (IC 95%: 3,2-60,4); p = 0,0009
Pirfenidona (ASCEND-2014)	Pirfenidona 2.403 mg/dia Placebo	278 277	Setmana 52 (proporció de pacients amb CVF \geq 10% o mort): reducció relativa del 47,9% en el grup pirfenidona vs placebo. Diferència absoluta del canvi en CVF: 193 ml; p<0,001	SLP HR: 0,57 (IC 95%: 0,43-0,77); p = 0,001
				Disminució TM6M (\geq50 m) o mort : reducció relativa 27,5% en el grup pirfenidona vs placebo
Nintedanib				
Nintedanib (INPULSIS-1-2014)	Nintedanib 150 mg/12 h Placebo	309 204	Setmana 52 (diferència ajustada vs placebo): 125,3 ml/any (77,7-172,8); p<0,001	Canvi absolut CVF predit (%): 3,2 (2,1-4,3); p<0,001
Nintedanib (INPULSIS-2-2014)	Nintedanib 150 mg/12 h Placebo	329 219	Setmana 52 (diferència ajustada vs placebo): 93,7 ml/any (44,8-142,7); p<0,001	Canvi absolut CVF predit (%): 3,1 (1,9-4,3); p<0,001

Pir: pirfenidona. CVF: capacitat vital forçada; HR: hazard ratio; SLP: supervivència lliure de progressió.

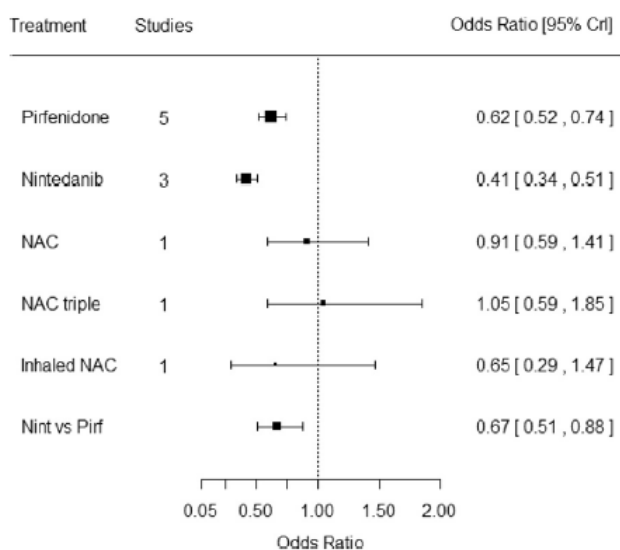
TM6M: distància recorreguda al test de la marxa en 6 minuts.

Així mateix, Loveman i col·laboradors van publicar una metaanàlisi (MA) en xarxa, l'objectiu de la qual va ser avaluar l'efectivitat clínica dels tractaments per a l'FPI. Les intervencions que es van considerar per avaluar la funció pulmonar, la qualitat de vida, efectes adversos i exercici van ser el tractament amb NAC (sol o en combinació), la pirfenidona i el nintedanib. La funció pulmonar es va avaluar amb els resultats obtinguts del canvi en la CVF. Les

mesures de la CVF dels diferents estudis es van convertir en una escala comú per a poder ser comparades. Només la pirfenidona i el nintedanib demostren una davallada estadísticament significativa del deteriorament de la CVF (figura 2). Els resultats de la comparació indirecta entre els dos tractaments van indicar un benefici superior del nintedanib (odds ratio 0,67, IC 95%: 0,51-0,88). No es van trobar diferències estadísticament significatives en l'anàlisi de la mortalitat per qualsevol causa o relacionada amb malalties respiratòries.¹⁸

Els resultats de la MA s'han d'interpretar de forma cautelosa. La variable principal dels estudis inclosos és la CVF, però mesurada de forma diferent. En el MA no es considera aquesta diferència. A més a més, els estudis no tenien la potència estadística necessària per a trobar diferències en les variables relacionades amb la mortalitat.

Figura 2. Resultats de la metaanàlisi en xarxa per a la CVF.



ÀREA ECONÒMICA

Dades d'eficiència

S'ha identificat una avaluació econòmica sobre els tractaments farmacològics per a la fibrosi pulmonar idiopàtica a Anglaterra. Utilitzen un model de Markov per tal d'estimar el cost-efectivitat dels tractaments amb la perspectiva del servei nacional de salut i del servei social personal. Els autors conclouen que tant la pirfenidona com el nintedanib tenen una probabilitat del 0% de ser cost-efectius en un llindar de 30.000 lliures per AVAC. Aquests resultats es basen en l'assumpció del cost de nintedanib. Una anàlisi de sensibilitat indica que el cost de nintedanib hauria de ser inferior a 736 lliures/mes per a poder-se considerar cost-efectiu.¹⁹

Cost del tractament a Catalunya

Actualment es disposa de dos fàrmac aprovats per a la indicació del tractament de l'FPI: la pirfenidona i el nintedanib. El preu notificat de tots dos fàrmacs és de 2.403,85 € (PVL).

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. i no es tenen en compte els costos indirectes relacionats amb el tractament i la patologia.

A continuació es presenta una taula de costos dels dos tractaments autoritzats (taula 11).

Taula 11. Cost dels tractaments comercialitzats a Espanya per a l'FPI

	Nintedanib Ofev®	Pirfenidona Esbriet®
Presentació	150 mg i 100 mg; 60 càpsules	267 mg; 252 càpsules
PVL envàs	2.403,85 €	2.403,85 €
PVL + 4% IVA*	2.500 €	2.500 €
PVL IVA-descompte RDL 8/2010**	2.400 €	2.400 €
Preu unitari (IVA-decomp RDL)	40 €	9,52 €
Posologia	150 mg/12 h	801 mg/8 h
Cost tractament dia	80 €	85,71 €
Cost tractament complet anual (365 dies)	29.200 €	31.285,71 €
Cost incremental anual envers comparador***		-2085,71 €

*Preu venda laboratori (PVL) + IVA consultat al Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, desembre del 2015.

**Descomptes RDL: 4% per nintedanib i pirfenidona.

***El signe negatiu indica que nintedanib té un cost inferior al comparador.

S'estima que el cost de tractament anual de nintedanib serà de 29.200 €, amb un cost incremental envers a la pirfenidona de -2.058,71 €.

Tenint en compte que la prevalença de l'FPI és de 16,5/100.000 habitants, que la població a Catalunya al 2015 és de 7.504.008 (dades de IDESCAT) i que els pacients amb FPI CVF predita >50% són el 60% de pacients, s'estima que a Catalunya hi ha aproximadament 743 pacients susceptibles de rebre tractament.

BIBLIOGRAFIA

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48.
2. 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(6):788-824.
3. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol*, 2013;49(8):343-53.
4. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011;378(9807):1949-61.
5. Talmadge E. Enfermedades pulmonares intersticiales. A: Harrison Medicina. Nueva York, NY (US); 2011.
6. Lee AS, Mira-Avendano I, Ryu JH, Daniels CE. The burden of idiopathic pulmonary fibrosis: an unmet public health need. *Respir Med*. 2014;108(7):955-67.
7. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline". *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-e19.
8. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1434-45.
9. European Medicines Agency (EMA). Ofev. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Londres (Reino Unido): EMA; 2015.

10. 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(22):2071-82.
11. Richeldi L., Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014;108(7):1023-30.
12. 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(12):1382-9.
13. O'Riordan TG, Smith V, Raghu G. Development of novel agents for idiopathic pulmonary fibrosis: progress in target selection and clinical trial design. *Chest*. 2015;148(4):1083-92.
14. European Medicines Agency (EMA). Esbriet. International Nonproprietary Name: pirfenidone. Procedure No. EMEA/H/C/002154. London (United Kingdom): EMA; 2010.
15. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranet J, Dalphin JC, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev*. 2014;23:132:193-214.
16. Idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013.
17. Nintedanib 100 mg and 150 mg (Ofev). SMC No. (1076/15). Glasgow, Scotland (United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC). NHS Scotland; 2015.
18. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis". *BMC Pulmonary Medicine*. 2015;(15):37.
19. Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014(15):63.

ANNEX I. METODOLOGIA

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals de novembre del 2015.

Les **fonts d'informació** considerades han estat:

MEDLINE/PubMed, The Cochrane Library, UpToDate, Centre for Reviews and Dissemination - HTA Database, TRIPDatabase, NICE Evidence, Google, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, GENESIS, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Food and Drug Administration, Haute Autorité de Santé HAS (França), IQWiG (Alemanya), UKMi, UK Medicines Information, All Wales Strategy Medicines Group, Scottish Medicines Consortium, Midland Therapeutic Review and Advisory Committee, The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (Austràlia), Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nova Zelanda), Drug and Therapeutics Bulletin, Medical Letter on Drugs and Therapeutics, La Revue Prescrire, TRIPDatabase, National Guidelines Clearinghouse, GuiaSalud, Canal Salut, ICS.

Aquesta cerca s'ha completat amb la incorporació d'estudis identificats a partir de les bibliografies dels documents considerats rellevants. Amb tot, s'han identificat 98 documents, dels quals finalment se n'han considerat 18.

Dissenys inclosos

Guies de pràctica clínica, revisions sistemàtiques, informes d'avaluació, assaigs clínics i articles originals.

Selecció dels assaigs clínics

S'han inclòs els estudis que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics pivotals.
- **Tipus de participants:** pacients amb FPI.
- **Tipus d'intervenció:** nintedanib enfront de qualsevol tipus de comparació (placebo o activa).

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums i a text complet. Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats, generant unes taules descriptives de les principals característiques i resultats dels estudis inclosos. En cas que per a un estudi s'hagin identificat diverses publicacions associades, totes les dades s'han inclòs en una mateixa taula.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha dut a terme una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'han establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (vegeu la taula).

Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics o assaigs clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix.
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics o assaigs clínics ben realitzats amb poc risc de biaix.
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics o assaigs clínics amb alt risc de biaix.
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal.
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal.
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal.
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos.
4	Opinió d'experts.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu



Membre corporatiu