

PIRFENIDONA - NINTEDANIB PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA / Consulta pública

I. INFORME DE EVALUACIÓN

El presente informe de evaluación se elabora considerando la tecnología postulada en la convocatoria 2025 de la Agencia de Evaluación de tecnologías Sanitarias (AETS), respecto de la pertinencia de incorporación de nintedanib y pirfenidona, para el tratamiento de pacientes adultos con fibrosis pulmonar idiopática.

La presente evaluación forma parte del plan anual de evaluaciones priorizadas, según lo establece el Art. 1° del Decreto Reglamentario de la Ley 9.547 (Decreto N° 1.777/24).

Contenido

1- Introducción	2
Consulta recibida	3
3- Objetivos y preguntas de investigación	6
4- Metodología	8
5- Resultados	9
5.1- Búsqueda bibliográfica	9
5.2- Efectos para la salud: eficacia y seguridad	10
5.4- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura	20
5.5- Impacto sobre el gasto estatal	23
5.5.1- Estimación de la población objeto	23
5.5.2- Estimación del costo de tratamiento anual	24
5.5.3- Estimación del impacto presupuestario	26
5.6- Impacto en la equidad	27
5.7- Impacto en la salud pública	30
6- Conclusión	30
7- ANEXO I	32
8- ANEXO II	33
9- Bibliografía	34

1- Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad intersticial fibrosante crónica de origen desconocido, asociada a hallazgos radiológicos e histológicos característicos de la neumonía intersticial usual (NIU). Afecta principalmente a adultos mayores, se manifiesta con disnea progresiva y deterioro de la función pulmonar, y se asocia con un pronóstico desfavorable sin cura conocida.¹

El diagnóstico se realiza mediante una combinación de evaluación clínica (interrogatorio, pruebas de función pulmonar como espirometría y prueba de marcha de 6 minutos), pruebas radiológicas (Radiografía de tórax, Tomografía Computarizada de Alta Resolución - TCAR), y la exclusión de otras enfermedades autoinmunes. En casos no concluyentes por TCAR, se recurre a la evaluación histopatológica mediante biopsia pulmonar confirmando la presencia de NIU. A menudo requiere la colaboración experta de un neumólogo, un radiólogo y un histopatólogo para llegar a un diagnóstico consensuado.

La mayoría de las personas con FPI experimentan síntomas de disnea, que inicialmente pueden presentarse sólo con el esfuerzo; y tos, con o sin esputo. Con el tiempo, estos síntomas se asocian con un deterioro de la función pulmonar, una menor calidad de vida y, en última instancia, la muerte. La mediana de supervivencia es de aproximadamente 3 años desde el momento del diagnóstico.²

Dado que la causa de la FPI aún se desconoce y no existe una cura, el tratamiento se basa en un enfoque multidisciplinario orientado a aliviar los síntomas, ralentizar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. Entre las medidas de soporte se incluyen la rehabilitación pulmonar, la oxigenoterapia, el manejo de comorbilidades como la apnea del sueño, el reflujo gastroesofágico y la hipertensión pulmonar, así como la posibilidad de trasplante pulmonar en pacientes seleccionados. La prioridad del abordaje terapéutico es retrasar el deterioro de la función pulmonar.³

La guía internacional de ATS/ERS/JRS/ALAT señala que la progresión de la enfermedad se define principalmente por el deterioro de la función pulmonar, especialmente cuando se observa una caída relativa $\geq 10\%$ en la capacidad vital forzada (FVC) dentro de los 6 a 12 meses. Además, pueden considerarse como indicadores complementarios la disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), el empeoramiento de los síntomas respiratorios y la evidencia radiológica de progresión fibrótica en tomografía computarizada de alta resolución. Estos parámetros permiten identificar el avance de la enfermedad y guiar las decisiones terapéuticas y de seguimiento en esta población.¹

Históricamente, los tratamientos farmacológicos han incluido corticosteroides, azatioprina, N-acetilcisteína, sildenafil, warfarina, ambrisentan, imatinib, macitentan, bosentan, terapia

antiácida; sin embargo, en las últimas décadas numerosos ensayos clínicos no lograron demostrar eficacia. Desde 2014, dos terapias antifibróticas: nintedanib y pirfenidona han sido aprobadas para tratar la FPI en Estados Unidos, Europa y otros países.⁴

Se considera una enfermedad poco frecuente (EPoF) según la Resolución 307/2023.⁵ No existen datos epidemiológicos, aunque podría existir un importante retraso en el diagnóstico. En Argentina se desconoce la prevalencia, una revisión sistemática con metaanálisis que incorporó estudios epidemiológicos de Asia, Europa y América del Norte sobre prevalencia e incidencia, reportó una prevalencia en adultos de fue de 17,7 (IC 95%: 14,0 - 21,5) cada 100.000 habitantes y una incidencia de 5,8 (IC 95%: 4,8 - 6,8) cada 100.000 habitantes. Considerando estas cifras se estima que en nuestro país habría aproximadamente 6.000 personas con FPI.⁶

Consultados expertos y financiadores de la provincia, se estima que actualmente están recibiendo tratamiento antifibrótico para FPI, 5 pacientes en el sector público (Incluir Salud, Hospital Central, Lagomaggiore, Perrupato) y 30 en el sistema de seguridad social (DAMSU - OSEP).

Consulta recibida

Incorporación de nintedanib y pirfenidona para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Fue una de las tecnologías priorizadas para ser evaluadas por AETS en el plan anual 2025. En la tabla 1 se detalla la consulta recibida.

Tabla 1: Tecnología sanitaria priorizada por consulta pública.

SOLICITANTE	CONSULTA RECIBIDA	PROBLEMA DE SALUD
Financiador. Obra social universitaria. Departamento de Asistencia Médico Social Universitario (DAMSU).	Incorporación de nintedanib y pirfenidona.	Fibrosis Pulmonar Idiopática.

Se elabora el presente informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) en el contexto de su aplicación en el subsector estatal de la Provincia de Mendoza.

2- Tecnología

Nintedanib

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa (Clasificación ATC: L01EX09) cuya acción comprende a los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) alfa y beta, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Además, nintedanib inhibe las quinasas Lck (proteína tirosina quinasa específica de linfocitos), Lyn (proteína tirosina quinasa Lyn), Src (proteína tirosina quinasa proto-oncogénica Src) y CSFIR (receptor del factor estimulante de colonias de tipo 1). Nintedanib se une competitivamente al sitio de unión a ATP de estas quinasas y bloquea las cascadas de señalización intracelular que se ha demostrado que participan en la patogenia de la remodelación del tejido fibrótico en las enfermedades pulmonares intersticiales.⁷

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) aprobó nintedanib en 2016 para el tratamiento de la FPI.⁸ Posteriormente en 2022 amplió su indicación para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo y para la fibrosis pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI- ES).⁷

La FDA (por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) aprobó nintedanib en el año 2014 para el tratamiento de la FPI. Actualmente se encuentra además aprobado para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo y para la fibrosis pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI- ES).⁹

La EMA (por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) aprobó nintedanib en el año 2015 para el tratamiento de la FPI. Actualmente se encuentra además aprobado en adultos y niños mayores de 6 años con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (EPI-ES); adultos con otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas que son fibrosantes y progresivas; y niños de 6 a 17 años con EPI fibrosantes progresivas y clínicamente significativas.¹⁰

En Argentina, nintedanib se comercializa a través de 4 laboratorios (tabla 2) en distintas presentaciones: cápsulas de 150 mg (envase de 60 unidades), y cápsulas de 100 mg (envases de 60 unidades).¹¹ La dosis es de 150 mg cada 12 hs. administrada junto con las comidas, pudiéndose reducir a 100 mg cada 12 hs si el paciente no tolera la dosis de 150 o en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). No se recomienda el tratamiento con nintedanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Nintedanib se asocia con una alta frecuencia de eventos adversos gastrointestinales que pueden obligar a suspender el tratamiento si se presentan de manera severa o persistente. Además, puede

causar daño fetal en humanos por lo que se debe advertir a las mujeres en edad fértil y con potencial para procrear por lo que se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras estén tomando este medicamento.^{7,9}

Tabla 2: Presentaciones comerciales de nintedanib en Argentina.

Nombre comercial	Laboratorio	Presentación
Fipid®	Elea	150 mg. X 60 comp.
Nioside®	Aspen	150 mg. X 60 comp.
Ofanir®	Adium	150 mg. X 60 comp.
Ofev®	Boehringer Ingelheim	150 mg. X 60 comp.

Pirfenidona

El mecanismo de acción de pirfenidona no ha sido totalmente establecido sin embargo los datos disponibles indican que pirfenidona tiene propiedades tanto antifibróticas como antiinflamatorias (Clasificación ATC: L04AX05). Pirfenidona 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- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).¹²

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) aprobó pirfenidona en 2012 para el tratamiento de la FPI.¹³

En 2010, la FDA rechazó la solicitud porque los estudios disponibles (CAPACITY 004 y 006) mostraban resultados inconsistentes para el beneficio en la función pulmonar por lo que la agencia solicitó nueva evidencia. Se aprobó en el año 2014, luego de que se publicaran los resultados del ensayo ASCEND, que sí presentó resultados más robustos para la reducción de la progresión de la enfermedad.¹⁴

La EMA en el año 2011 otorgó una autorización de comercialización condicional, por lo que el laboratorio debía continuar aportando evidencia y datos de seguridad a largo plazo.¹⁵

En Argentina, pirfenidona se comercializa a través de 9 laboratorios (tabla 3) en distintas presentaciones: comprimidos de 200 mg (envases de 360 unidades), 267 mg (envases de 270 unidades) y 801 mg (envases de 90 unidades).¹¹

La dosis inicial recomendada es de una cápsula de 267 mg, tres veces al día (801 mg/día) durante los primeros 7 días de tratamiento, que debe aumentarse a dos cápsulas de 267 mg.

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 de 267 mg, tres veces al día (2.403 mg/día). Puede reducirse por intolerancia, reacciones cutáneas a la luz solar o cambios significativos en las enzimas hepáticas. Se deben realizar pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento. Se han observado casos de fotosensibilidad y erupción cutánea; se recomienda evitar la exposición a la luz solar y a las lámparas solares, la utilización de protección solar y ropa adecuada para evitar la exposición.¹⁶

Tabla 3: Presentaciones comerciales de pirfenidona en Argentina.

Nombre Comercial	Laboratorio	Presentación
Esgrinil®	Adium	801 mg x 90 cáps
Fibridoner®	LKM	200 mg x 360 comp.
Fibropixane®	Eczane	267 mg x 270 cáps.
Misofagan®	Tuteur	267 mg x 270 cáps
Performa®	Bagó	801 mg x 90 comp.
Pifenir®	Aspen	200 mg x 360 comp.
Pirdon®	Microsules	200 mg x 360 comp.
Pirfemax®	Finadiet	200 mg x 360 comp.
Pirfex®	Everex	267 mg x 270 cáps.

3- Objetivos y preguntas de investigación

Objetivos:

- Evaluar la eficacia y seguridad de nintedanib y pirfenidona para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática en pacientes mayores de 18 años en el segundo y tercer nivel de atención del sistema público de salud de Mendoza.
- Estimar los efectos en el gasto en salud e implicancias organizacionales, salud pública y equidad.

Pregunta de Investigación:

a- ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de nintedanib y pirfenidona para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática en pacientes adultos?

b- ¿Cuál es el uso de recursos que requiere la incorporación de nintedanib y pirfenidona en el subsector estatal de la provincia de Mendoza?

En la tabla 4 se formuló la pregunta de investigación en formato PICO y los criterios de elección de los estudios.

Tabla 4: Pregunta de investigación en formato PICO y criterios de elección de los estudios.

POBLACIÓN	Pacientes adultos con Fibrosis Pulmonar Idiopática (con deterioro leve a moderado de la función pulmonar).
INTERVENCIÓN	Nintedanib (150 mg cada 12 hs, vía oral) o pirfenidona (2403 mg / día, vía oral), terapia antifibrótica.
COMPARADOR	Pirfenidona más cuidado estándar.
RESULTADOS	<p>Eficacia: Mortalidad por todas las causas. Sobrevida global. Incidencia de exacerbaciones agudas. Progresión de la enfermedad (como cambio en el valor de capacidad vital forzada (CVF) \geq 10% predicho al año).</p> <p>Seguridad: Incidencia de eventos adversos serios. Tasa de discontinuación.</p>
ESTUDIOS	Revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

PICO: población, intervención, comparador y resultados (por outcome del inglés).

Se seleccionaron los estudios que cumplían con los criterios de inclusión, se evaluaron desenlaces según metodología GRADE en críticos, importantes e importancia limitada, según se describe:

Críticos: Mortalidad por todas las causas, sobrevida global, incidencia de eventos adversos serios.

Importantes: Incidencia de exacerbaciones agudas, progresión de la enfermedad (CVF mayor a 10% en un año), discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos.

4- Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), Revisiones sistemáticas (RS), Metaanálisis, guías de práctica clínica (GPC) clínicas, informes de ETS, Evaluaciones económicas y políticas de cobertura en bases de datos como: Pubmed, Cochrane, Epistemonikos, BRISA y International HTA Database (INAHTA). Se consultaron fuentes de agencias internacionales (National Institute for Health and Care Excellence - NICE, Canadian Drugs Agency - CDA , Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica - CONETEC - Argentina, Instituto de Eficiencia Clínica y Sanitaria - IECS - Argentina, Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías - CONITEC - Brasil), fuentes regulatorias (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT, FDA, EMA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - ANVISA, Therapeutic Goods Administration - TGA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency - PMDA) como así también registros de ensayos clínicos en curso (clinical trials) y políticas de coberturas.

En Pubmed se utilizó una estrategia de búsqueda con los siguientes términos: ("nintedanib"[Supplementary Concept] OR "nintedanib"[Title/Abstract] OR "ofev"[Title/Abstract]) AND ("pirfenidone"[Supplementary Concept] OR "pirfenidone"[Title/Abstract] OR "esbriet"[Title/Abstract]) AND ("idiopathic pulmonary fibrosis"[MeSH Terms] OR "idiopathic pulmonary fibrosis"[Title/Abstract]).

Se realizó una búsqueda no sistemática de revisiones sistemáticas que aplicaban a la pregunta evaluada. No se encontraron revisiones actualizadas que respondieran a esta pregunta por lo que se amplió y se incorporaron aquellas que evaluaron todo el universo de comparaciones. Se encontró una revisión sistemática con metaanálisis en red, y se utilizó la estrategia de búsqueda para seleccionar los artículos relevantes.

Para los resultados de mortalidad, efectos adversos serios, aumento mayor al 10% de la CVF se realizó una extracción de los datos cuantitativos de las distintas publicaciones que coincidían con nuestra pregunta de investigación y se realizó un metaanálisis usando como medida relativa el Mantel-Haenszel bajo un modelo de efectos aleatorios. El metaanálisis se realizó utilizando la plataforma MetaAnalysis Online (Meta-Analysis Online Tool, disponible en: <https://metaanalysisonline.com/>).

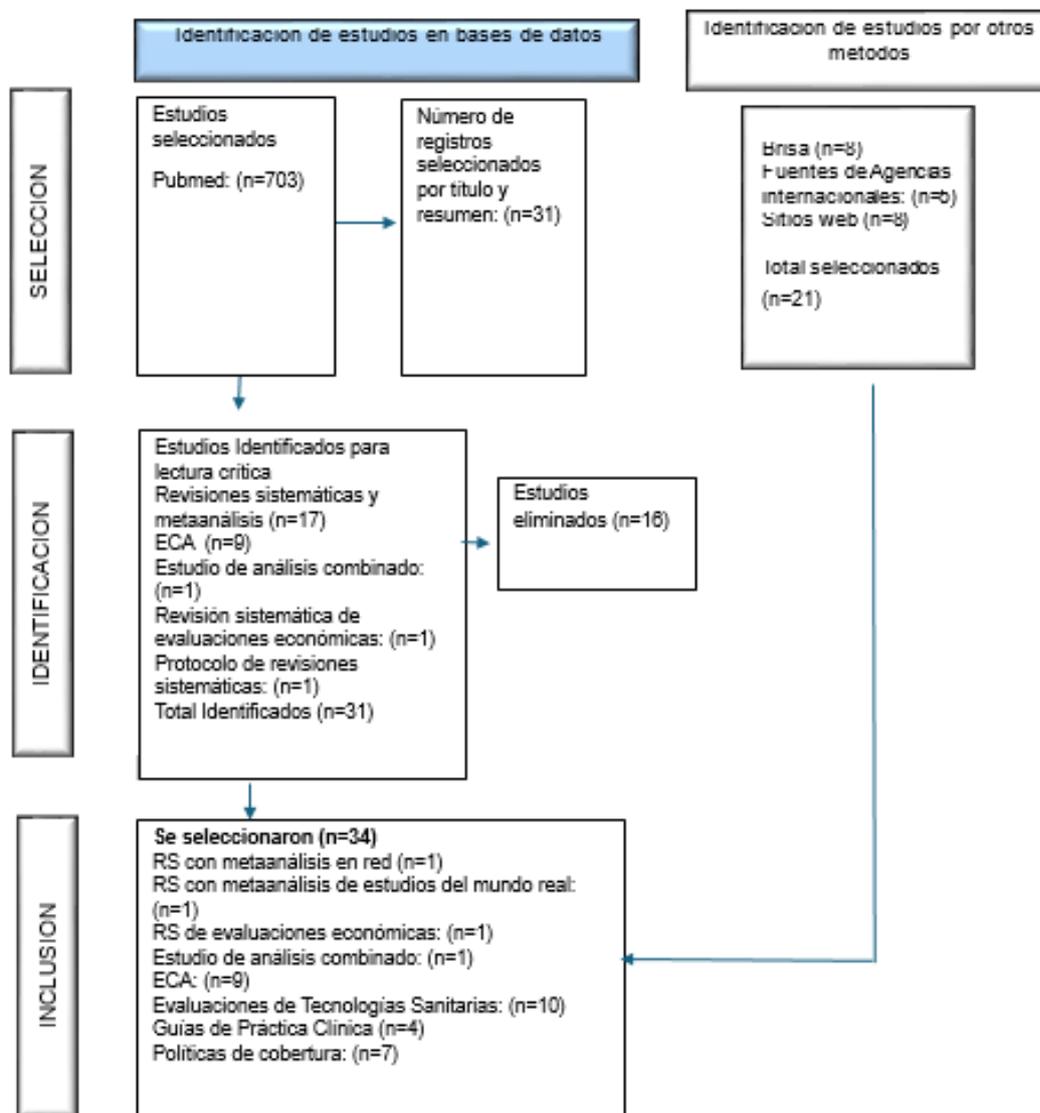
Para evaluar la certeza de la evidencia y el tamaño del efecto en el análisis de efectividad, se crearon tablas de resumen de hallazgos. Estas tablas se elaboraron utilizando la metodología GRADE y el software en línea.

5- Resultados

5.1- Búsqueda bibliográfica

La búsqueda arrojó 703 resultados, de los cuales 691 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión. Se incluyeron en total 1 (un) metaanálisis en red de ensayos clínicos aleatorizados, 1 (una) revisión sistemática con metanálisis de estudios del mundo real, 1 (un) estudio de análisis combinado (pooled analysis) y 9 (nueve) ECCA. Además, se analizaron 4 (cuatro) guías de práctica clínica, 10 (diez) evaluaciones de tecnologías sanitarias, 1 (una) evaluación económica y 7 políticas de cobertura. La figura 1 muestra el flujograma de los estudios seleccionados.

Figura 1: Resumen de estudios seleccionados.



5.2- Efectos para la salud: eficacia y seguridad

A continuación, se describen las características de los estudios seleccionados de los que se extrajeron datos para perfil de evidencia de nintedanib. Tabla 5.

Tabla 5: Resumen de estudios seleccionados nintedanib.

Estudios	Criterios de inclusión - población	Intervención y comparador	Desenlaces	Observaciones
Richeldi, L y col. 2011. (TOMORROW) DOI: 10.1056/NEJMo a1103690 ¹⁷	ECCA fase 2. N= 432 pacientes. Adultos mayores de 40 años y diagnóstico de FPI. CVF \geq 50% del valor predicho. DLCO entre 30 - 79% del valor predicho. 12 meses de seguimiento.	Nintedanib. -50 mg cada 24 hs (n= 86). -50 mg cada 12 hs (n= 86). -100 mg, cada 12 hs (n= 86). -150 mg, cada 12 hs (n= 85). Placebo (n= 85).	<u>Mortalidad por cualquier causa:</u> Nintedanib 150 mg cada 12 hs: 7 (8,2%). Placebo: 9 (10,6). <u>CVF > 10%.</u> Nintedanib 150 mg cada 12 hs: 20 (23,8%). Placebo: 37 (44%). P = 0,004. <u>Eventos adversos serios:</u> Nintedanib: 26 (30,6%). Placebo: 23 (27%).	Tamaño de muestra reducido, múltiples brazos de dosis. Pérdida de seguimiento: 112/428 (26.16%).
Richeldi, L y col. 2014. (INPULSIS 1 Y 2). DOI: 10.1056/NEJMo a1402584 ¹⁸	2 ECCAs fase 3. N=1.061 pacientes. Adultos mayores de 40 años con diagnóstico de FPI. CVF \geq 50% del valor predicho. DLCO entre 30 - 79% del valor predicho. 52 semanas de seguimiento.	INPULSIS 1: Nintedanib 150 mg cada 12 hs (n= 309). Placebo (n= 204). INPULSIS 2: Nintedanib 150 mg cada 12 hs (n= 329). Placebo (n=219).	<u>Mortalidad por cualquier causa:</u> Nintedanib: 35 (5,5%). Placebo: 33 (7,8%). <u>*CVF < 10%.</u> Nintedanib: 447/634. Placebo: 256/ 421. <u>Eventos adversos serios</u> (datos agrupados): Nintedanib: 194 (30,4%). Placebo: 127 (30%).	Se expresan los resultados del análisis agrupado de los 2 ECCAs. *Resultado expresado en N° de pacientes que <u>NO</u> experimentaron una disminución de la FVC superior al 10%.
Richeldi, L y col. 2016. (TOMORROW - INPULSIS 1 Y 2). DOI: 10.1056/NEJMo a1402584. ¹⁹	3 ECCAs. N= 1.231 pacientes. Adultos mayores de 40 años con diagnóstico de FPI. CVF \geq 50% del valor predicho. DLCO entre 30 - 79% del valor predicho. 52 semanas de seguimiento.	Nintedanib 150 mg cada 12 hs (n= 723). Placebo (n= 508).	<u>Exacerbaciones agudas:</u> Nintedanib: 4,6%. Placebo: 8,7%.	Estudio de análisis combinado de 3 ECCAs.
Maher, T y col. 2019 (INMARK). DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30255-3. ²⁰	ECCA. N= 347 pacientes. CVF \geq 80% del valor predicho. 12 semanas doble ciego y 40 semanas de estudio abierto.	Nintedanib 150 mg cada 12 hs (n= 116). Placebo (n= 231).	<u>Eventos adversos serios:</u> Nintedanib: 8 (7%). Placebo: 18 (8 %).	El desenlace se midió en el período doble ciego de 12 semanas.
Lancaster, L. y col. 2020 DOI: 10.2174/1874306402014010022. ²¹	ECCA fase 3b. N= 113 pacientes. Adultos con CVF \geq 50% del valor predicho. DLCO entre 30 - 79% del valor predicho. 6 meses de seguimiento.	Nintedanib 150 mg cada 12 hs (n= 56). Placebo (n= 57).	<u>CVF > 10%.</u> Nintedanib: 6,5%. Placebo: 23,9%. <u>Eventos adversos serios:</u> Nintedanib: 4 (7,1%). Placebo: 7 (12,3%).	Tamaño de muestra reducido. Seguimiento acortado. Pérdida de seguimiento.

A continuación, se describen las características de los estudios seleccionados de los que se extrajeron datos para perfil de evidencia de pirfenidona. Tabla 6.

Tabla 6: Resumen de estudios seleccionados pirfenidona.

Estudios	Criterios de inclusión - población	Intervención y comparador	Desenlaces	Observaciones
King TE y col 2014 (ASCEND) DOI: 10.1056/NEJMoa1402582. ²²	ECCA fase 3. N= 555 pacientes. Adultos entre 40 y 80 años con diagnóstico de FPI y CVF 50% a 90 % del valor predicho. DLCO entre 30 - 90% del valor predicho. 52 semanas de seguimiento.	Pirfenidona 2.403 mg/día. (n= 278). Placebo (n= 277).	<u>Mortalidad por cualquier causa:</u> Pirfenidona: 11 (4%). Placebo: 20 (7,2%). <u>Exacerbaciones agudas:</u> Pirfenidona: 24 (8,6 %). Placebo: 40 (14,4%). <u>CVF > 10%.</u> Pirfenidona: 46 (16,5%). Placebo: 88 (31,8%). <u>Eventos adversos serios:</u> Pirfenidona: 52 (18,7%). Placebo: 56 (20,2%).	El estudio amplía los hallazgos de los estudios previos CAPACITY 004 Y 006.
Noble PW y col 2011 (CAPACITY 004 -006) DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4. ²³	2 ECCAs fase 2. N= 779 pacientes. Adultos de 40 a 80 años con FPI. CVF \geq 50% del valor predicho. DLCO entre 35 - 90% del valor predicho. 72 semanas de seguimiento.	CAPACITY 004: Pirfenidona 2.403 mg/día (n= 174). Pirfenidona 1.197 mg/día (n= 87). Placebo (n= 174). CAPACITY 006: Pirfenidona 2.403 mg/día (n= 171). Placebo (n= 173).	<u>Mortalidad por cualquier causa (52 sem)</u> Pirfenidona: 11 (3,2%). Placebo: 22 (6,3%). <u>CVF > 10%.(72 sem)</u> Pirfenidona: 74 (21,4%). Placebo: 106 (30,5%). <u>Eventos adversos serios:</u> (72 sem) Pirfenidona: 113 (33%). Placebo: 109 (31%).	Resultados inconsistentes entre los estudios 004 y 006 para el desenlace principal de CVF.

Para los desenlaces de eficacia y seguridad: mortalidad por cualquier causa, eventos adversos serios y progresión de la enfermedad medida como cambio en el valor de capacidad vital forzada (CVF) \geq 10% predicho al año, se utilizaron los estudios primarios identificados en el metaanálisis en red de Wu y col. que incluyó 24 ensayos clínicos con un total de 6.208 pacientes; comparó 13 fármacos utilizados para la fibrosis pulmonar idiopática con placebo.²⁴ A partir de dichos ensayos clínicos, se realizó un metaanálisis convencional para estimar el efecto global de las intervenciones.

Los desenlaces de pirfenidona: cambio en la CVF \geq 10% predicho y efectos adversos serios, fueron evaluados a las 72 semanas en el estudio de Noble y col. (CAPACITY 004-006) y a las 52 semanas en el estudio de King y col. (ASCEND).^{22,23} Para el metaanálisis se combinaron ambos períodos dado que la diferencia temporal entre ellos no se consideró clínicamente relevante para esos resultados.

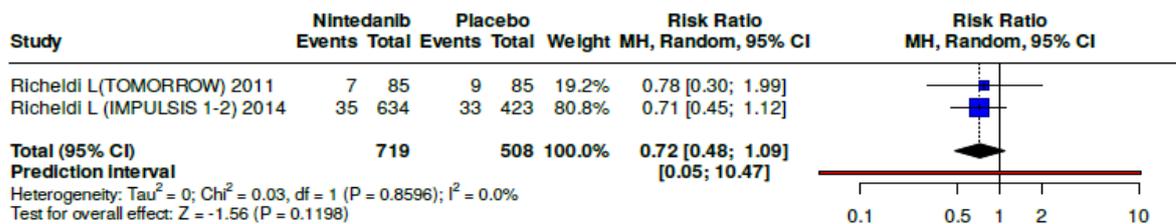
Para los desenlaces: supervivencia global, exacerbación aguda, y discontinuación de tratamiento debido a efectos adversos se seleccionó la mejor evidencia disponible encontrada en la bibliografía consultada.

5.2.1- Mortalidad por cualquier causa a las 52 semanas

Nintedanib

Nintedanib disminuiría el riesgo de mortalidad por cualquier causa RR: 0.72, (IC 95%: 0.48 - 1.09) (figura 2). La calidad de la evidencia fue moderada por imprecisión, ya que el resultado incluyó la medida de no efecto dentro de su intervalo de confianza (tabla 7).

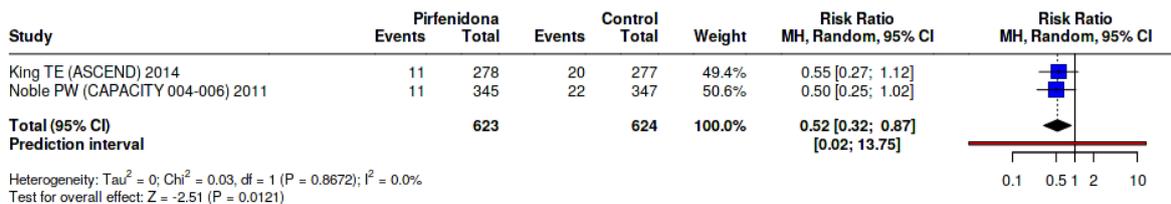
Figura 2: Forest plot mortalidad por todas las causas de nintedanib versus placebo.



Pirfenidona

Pirfenidona disminuiría el riesgo de mortalidad por cualquier causa, RR: 0.52 , IC 95%: 0.32 a 0.87 (figura 3). La calidad de la evidencia fue moderada por imprecisión, ya que el resultado incluyó la medida de no efecto dentro de su intervalo de confianza (tabla 8).

Figura 3: Forest plot mortalidad por todas las causas de pirfenidona versus placebo.

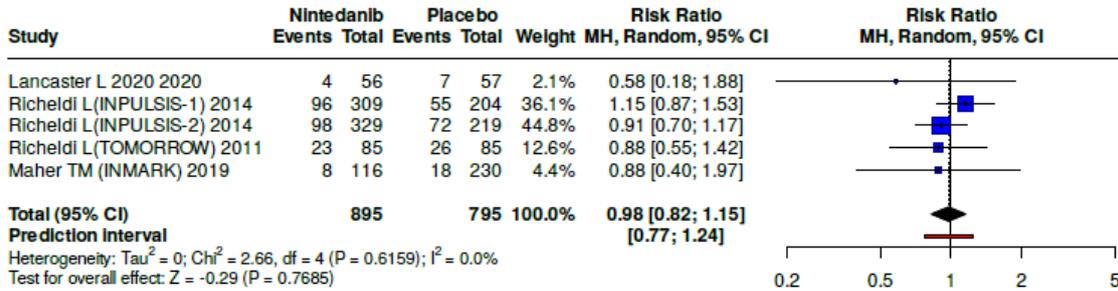


5.2.2- Incidencia de eventos adversos serios

Nintedanib

Nintedanib no aumentaría frente a placebo la incidencia de eventos adversos serios, RR: 0.98 ; IC 95% 0.82 a 1.15 (figura 4). La calidad de la evidencia fue moderada por imprecisión, ya que el resultado incluyó la medida de no efecto dentro de su intervalo de confianza (tabla 7).

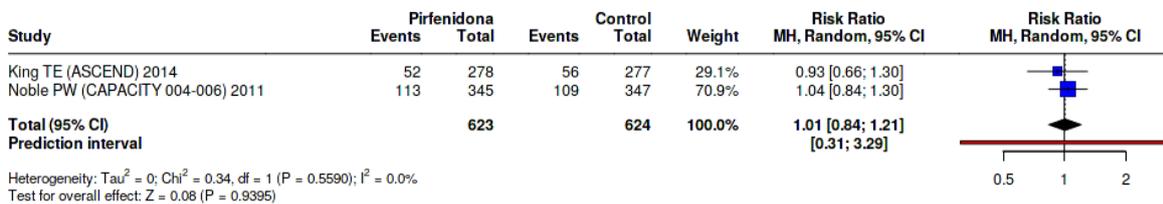
Figura 4: Forest plot incidencia de eventos adversos serios de nintedanib a versus placebo.



Pirfenidona

Pirfenidona no aumentaría frente a placebo la incidencia de eventos adversos serios, RR: 1; IC 95% 0.84 a 1.21 (figura 5). La calidad de la evidencia fue moderada por imprecisión, ya que el resultado incluyó la medida de no efecto dentro de su intervalo de confianza (tabla 8).

Figura 5: Forest plot incidencia de eventos adversos serios de pirfenidona versus placebo.

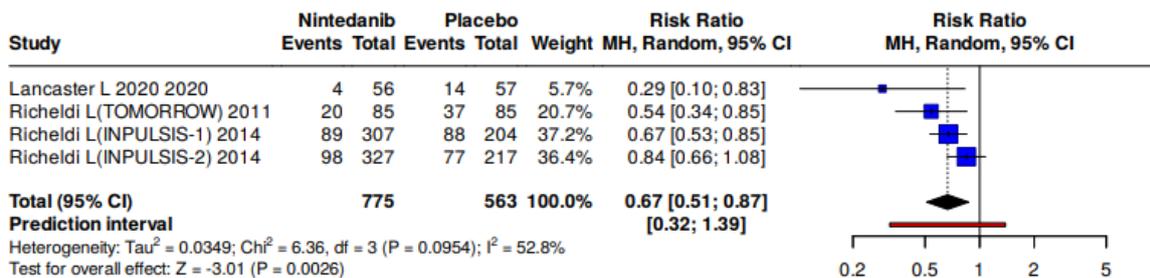


5.2.3: Proporción de pacientes con una disminución en el valor de capacidad vital forzada (CVF) $\geq 10\%$

Nintedanib

El tratamiento con nintedanib probablemente se asocie con una reducción en el riesgo de que los pacientes presentaran una disminución de $\geq 10\%$ en su CFV, RR: 0.67, IC 95%: 0.51 a 0.87 en comparación con el placebo (figura 6). La calidad de la evidencia se consideró moderada por imprecisión por el amplio intervalo de confianza (tabla 7).

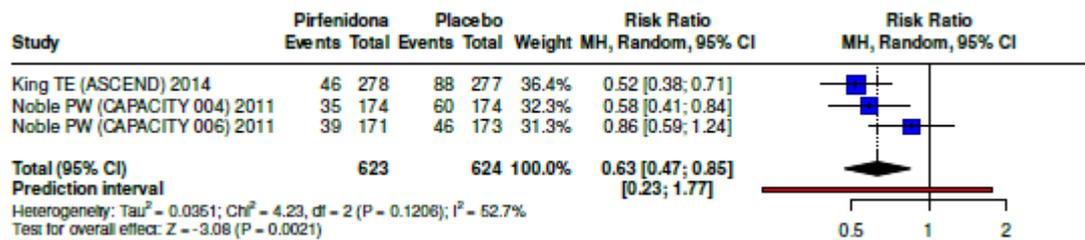
Figura 6: Forest plot disminución $\geq 10\%$ en CVF de nintedanib a versus placebo.



Pirfenidona

En comparación con el placebo, el tratamiento con pirfenidona se asociaría con una reducción del riesgo de que los pacientes presentaran una disminución $\geq 10\%$ en su CVF, RR: 0.63, IC 95%: 0.47 a 0.85 (figura 7) La calidad de la evidencia se consideró moderada debido a la imprecisión del resultado, ya que el amplio intervalo de confianza sugiere una posible variabilidad en el efecto (tabla 8).

Figura 7: Forest plot disminución $\geq 10\%$ en CVF de pirfenidona a versus placebo.



5.2.4- Sobrevida global

Nintedanib

En el estudio de Richeldi y col. que agrupó los estudios pivotaes se observó una reducción del 30% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa con nintedanib frente a placebo durante 52 semanas, (HR: 0,70; IC: 95%: 0,46 - 1,08; p= 0,0954).¹⁹ Estos hallazgos fueron consistentes con los valores de riesgo relativo obtenidos en nuestro metaanálisis.

Pirfenidona

En el análisis de mortalidad por todas las causas en la población combinada de los estudios pivotaes, que incluyó 1.247 pacientes (555 del estudio ASCEND y 692 de los ensayos CAPACITY), la pirfenidona redujo el riesgo de muerte al año en un 48% en comparación con placebo (HR: 0,52; IC95%: 0,31 - 0,87; p= 0,01).²² Estos hallazgos fueron consistentes con los valores de riesgo relativo obtenidos en nuestro metaanálisis.

5.2.5- Exacerbación aguda

Nintedanib

En el estudio de análisis combinado de Richeldi y col, el cociente de riesgos instantáneos (HR) para el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación aguda fue de 0,53 (IC del 95%: 0,34 - 0,83; p= 0,0047), favorable a nintedanib.¹⁹ La proporción de pacientes con ≥ 1 exacerbación aguda fue del 4,6 % en el grupo de nintedanib y del 8,7% en el grupo placebo. La certeza en la evidencia se consideró moderada para este resultado por imprecisión debido al amplio intervalo de confianza (tabla 7).

Pirfenidona

El estudio de King y col. reportó, para el desenlace de exacerbaciones agudas, una menor incidencia en el grupo tratado con pirfenidona (8,6%) en comparación con el grupo placebo (14,4%) a las 52 semanas de seguimiento y la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p= 0,034$).²² La certeza en la evidencia se consideró moderada para este resultado por imprecisión debido al amplio intervalo de confianza (tabla 8).

5.2.6- Discontinuación del tratamiento debida a eventos adversos

En el metaanálisis de estudios del mundo real de Kou y col. que incluyó 74 estudios observacionales con 12.523 pacientes tratados con pirfenidona y 10.596 con nintedanib, las tasas de discontinuación por eventos adversos fueron del 16,6% y 16,2%, respectivamente, valores que se mantienen consistentes con los ensayos clínicos pivotaes (14,4% en ASCEND para pirfenidona y 20,6% en INPULSIS para nintedanib).²⁵ Estos hallazgos sugieren que la tolerabilidad observada en la práctica clínica real es comparable a la de los estudios controlados, a pesar de la mayor heterogeneidad y comorbilidad de los pacientes incluidos.

La erupción cutánea y las molestias gastrointestinales fueron los eventos adversos más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento con pirfenidona, mientras que la diarrea fue el motivo más común de interrupción del tratamiento con nintedanib, lo cual concuerda con los resultados de los ensayos clínicos.

5.2.7- Desenlaces adicionales

Si bien estos desenlaces no fueron incorporados en la PICO, se presentan de manera narrativa por su relevancia clínica y potencial impacto en la práctica.

El ensayo clínico de Lancaster y col. a los 6 meses reportó que los cambios absolutos medios ajustados (EE) desde el inicio de la *prueba prueba de caminata de 6 minutos* al mes seis, fueron 5 m. (11) con nintedanib ($n= 55$) y -13 m. (11) con placebo ($n= 52$) reportando una diferencia de 18 m. (IC 95%: -14 a 50) a favor de nintedanib.²¹ El estudio de King y col. (ASCEND) informó que pirfenidona a la semana 52 una disminución de 50 m. o más en la distancia recorrida en caminata de 6 minutos o fallecimiento en 72 pacientes (25,9%) del grupo de pirfenidona y en 99 pacientes (35,7%) del grupo placebo, lo que representa una reducción relativa del 27,5% en el grupo de pirfenidona ($p= 0,04$).²²

Evidencia indirecta para desenlaces eventos adversos, mortalidad y capacidad vital forzada: según el metaanálisis en red de Wu, X y col., con certeza moderada para todos los resultados no hubo diferencia significativa en la tasa de eventos adversos serios entre la pirfenidona y el nintedanib, OR de 1.04 (IC 95%: 0.74, 1.47); tampoco se encontró diferencia entre ambos fármacos para el desenlace de mortalidad por todas las causas OR: 1.03 (IC 95%: 0.56,1.88);

ni existió una diferencia significativa para el desenlace de disminución en el valor de capacidad vital forzada (CVF) $\geq 10\%$ cuando se comparó nintedanib vs pirfenidona, OR: 1.02 (IC 95%: 0.59,1.76).²⁴

No se han identificado ensayos clínicos aleatorizados específicamente diseñados para evaluar si, ante la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática, resulta recomendable continuar con el mismo tratamiento antifibrótico o realizar un cambio a otro fármaco. Asimismo, no se encontraron ensayos con comparaciones directas entre ambas intervenciones.

En la tabla 7 se presenta el resumen de los hallazgos de acuerdo a la metodología GRADE, de los desenlaces prioritarios, como así también las estimaciones de efecto, la confianza de la evidencia y las implicancias de cada hallazgo.

En el ANEXO I se muestra el perfil de evidencia.

Tabla 7: Resumen de hallazgos de nintedanib vs placebo / estándar de cuidado en FPI (GRADE).

Resumen de hallazgos de Nintedanib vs Placebo / Estándar de cuidado en FPI

Resultado y seguimiento	Pacientes (estudios), N	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos (95% CI)			Certeza	Qué pasa
			Placebo	Nintedanib	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: 52 semanas	1227 (3) Experimentales controlados aleatorios (ECAs)	RR = 0.72 (0.48 a 1.09)	83 por 1000	60 por 1000 (40 a 90)	23 menos por 1000 (de 43 menos a 7 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Nintedanib probablemente reduce mortalidad por todas las causas
Incidencia de efectos adversos serios seguimiento: 52 semanas	1690 (5) Experimentos controlados aleatorios (ECAs)	RR = 0.98 (0.82 a 1.15)	224 por 1000	219 por 1000 (184 a 257)	4 menos por 1000 (de 40 menos a 34 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Nintedanib probablemente resulte en una pequeña diferencia a ninguna diferencia en incidencia de efectos adversos serios.
Exacerbación aguda seguimiento: 52 semanas	1231 (3) Experimentales controlados aleatorios (ECAs)	HR = 0.53 (0.34 a 0.83)	87 por 1000	47 por 1000 (30 a 72)	40 menos por 1000 (de 56 menos a 14 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Nintedanib probablemente resulte en una reducción en exacerbación aguda.
Proporción de pacientes con una disminución en FVC ≥10 % previsto seguimiento: 52 semanas	1338 (4) Experimentales controlados aleatorios (ECAs)	RR = 0.67 (0.51 a 0.87)	384 por 1000	257 por 1000 (196 a 334)	127 menos por 1000 (de 188 menos a 50 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	Nintedanib da como resultado una reducción en proporción de paciente con una disminución en FVC ≥10 % previsto.

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

a. El resultado incluye la medida del no efecto

b. Amplio intervalo de confianza

En la tabla 8 se presenta el resumen de los hallazgos de acuerdo a la metodología GRADE, de los desenlaces prioritarios, como así también las estimaciones de efecto, la confianza de la evidencia y las implicancias de cada hallazgo.

En el ANEXO II se muestra el Perfil de evidencia.

Tabla 8: Resumen de hallazgos de pirfenidona vs placebo / estándar de cuidado en FPI (GRADE).

Resumen de hallazgos de Pirfenidona vs Placebo / Estándar de cuidado en FPI

Resultado y seguimiento	Pacientes (estudios), N	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos (95% CI)			Certeza	Qué pasa
			Placebo	Pirfenidona	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas seguimiento: 52 semanas	1247 (3) Experimentales controlados aleatorios [ECAs]	RR = 0.52 (0.32 a 0.87)	67 por 1000	35 por 1000 (22 a 59)	32 menos por 1000 (de 46 menos a 9 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pirfenidona probablemente reduce mortalidad por todas las causas.
Eventos adversos serios	1247 (3) Experimentales controlados aleatorios [ECAs]	RR = 1.01 (0.84 a 1.21)	264 por 1000	267 por 1000 (222 a 320)	3 más por 1000 (de 42 menos a 56 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pirfenidona es probable que no incremente /reduzca la incidencia de eventos adversos serios.
Exacerbación aguda seguimiento: 52 semanas	555 (1) experimental controlado aleatorizado)	RR = 0.60 (0.37 a 0.96)	144 por 1000	87 por 1000 (53 a 139)	58 menos por 1000 (de 91 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pirfenidona probablemente resulte en una reducción en exacerbación aguda .
Proporción de pacientes con una disminución en FVC ≥10 % previsto seguimiento: 52 semanas	1247 (3) Experimentales controlados aleatorios [ECAs]	RR = 0.63 (0.47 a 0.85)	311 por 1000	196 por 1000 (146 a 264)	115 menos por 1000 (de 165 menos a 47 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Pirfenidona probablemente resulte en una reducción en proporción de pacientes con una disminución en FVC ≥10 % previsto .

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

a. El resultado presenta un amplio intervalo de confianza

5.3- Otros informes de ETS

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) en su informe de respuesta rápida: Pirfenidona en Fibrosis Pulmonar (2019), concluye que existe evidencia de calidad moderada que pirfenidona tiene un beneficio neto mayor, con una relación costo efectividad e impacto presupuestario incierto, por lo que no realiza una recomendación definitiva sobre su incorporación en FPI.²⁶ El informe de respuesta rápida: Nintedanib para el tratamiento de FPI (2017) concluye que con evidencia de alta calidad nintedanib no demostró disminuir la mortalidad al compararlo con placebo y que el beneficio se limita a disminuir las exacerbaciones y la CVF.²⁷

En su informe de nintedanib y pirfenidona en FPI, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) del año 2022, establece con evidencia de moderada certeza que ambos antifibróticos sumado a la mejor terapia de soporte, tendría beneficios moderados y riesgos pequeños sobre los desenlaces seleccionados. Concluye que la incorporación de los tratamientos respecto a la mejor terapia de soporte en la indicación evaluada conllevaría a

un gasto extenso según una evaluación económica de baja certeza, con un impacto negativo sobre la equidad y la salud pública; por lo que no recomienda cubrir nintedanib y pirfenidona en adultos con fibrosis pulmonar idiopática de leve a moderada.²⁸

El Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias (COPTES) de la provincia de Mendoza, Argentina en su informe de ETS recomienda el uso de Pirferidona en adultos hasta los 75 años con FPI leve a moderada, administrada progresivamente hasta un máximo de 2.403 mg/día hasta la progresión de enfermedad (disminución absoluta del 10% o más de la CVF) y/o eventos adversos intolerables, con evaluación al paciente trimestralmente por especialista y equipo multidisciplinario, a fin de definir continuidad del tratamiento y/o establecer medidas alternativas.²⁹

El Ministerio de Salud de Chile emitió un informe de evaluación científica sobre nintedanib y pirfenidona para el tratamiento de FPI en el año 2017. En el mismo concluye que si bien ambos medicamentos son seguros y eficaces para el tratamiento de la FPI, se pronuncia únicamente favorable para pirfenidona, bajo criterios clínicos estrictos y con posibilidad de acuerdos de riesgo compartido. No aprueba nintedanib por su alto impacto presupuestario.³⁰

En Brasil CONITEC en un informe de 2018, no recomienda la incorporación de nintedanib en el Sistema Único de Salud (SUS) para FPI, considerando que los estudios no aportaron certeza en relación con la eficacia real del medicamento para retrasar la progresión de la enfermedad debido al corto período de estudio, con beneficios limitados en sobrevida y mejora de calidad de vida, presentando además una razón costo efectividad alta con un impacto presupuestario elevado.³¹ También en el mismo año emitió un informe desfavorable para la incorporación de pirfenidona considerando débil la evidencia para la prevención de desenlaces críticos, tales como mortalidad y exacerbaciones agudas asociada a un perfil de seguridad con un grado importante de incidencia de reacciones adversas y discontinuaciones.³²

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú en su evaluación de tecnologías sanitarias realizada en 2017, con ampliación de su vigencia en 2024, no aprueba el uso de nintedanib en FPI por considerar la evidencia insuficiente para los resultados clínicamente relevantes (mortalidad, exacerbaciones, calidad de vida): recomienda a los médicos tratantes mantenerse alerta a las nuevas tecnologías que puedan aparecer en el tratamiento de la FPI.³³ En su informe sobre pirfenidona en pacientes con FPI del año 2020 emitió un dictamen desfavorable por considerar que no existieron argumentos técnicos suficientes para aprobarla.³⁴

En el Reino Unido, NICE en su informe publicado en 2018 recomienda pirfenidona en pacientes con FPI, con CVF entre 50 - 80%, con acuerdo confidencial de precios y suspensión en caso de progresión $\geq 10\%$ de la CVF al año.³⁵ En relación a nintedanib actualmente se incorpora con acuerdo de precios confidencial para pacientes con FPI con CVF $\geq 50\%$ sin suspensión en caso de progresión $\geq 10\%$ de la CVF al año.³⁶

CONETEC en el informe de 2022 realizó un análisis de impacto presupuestario con un horizonte temporal de 3 años. Se estimó la reducción de precio, en caso que se acordara la incorporación de la tecnología, para que no supere el umbral de alto impacto presupuestario. Se estimó una reducción de precio entre 80 - 90% para que no exceda en más del 1,5 el umbral de alto impacto presupuestario.²⁸

En el informe de CONITEC sobre nintedanib se incorporó una evaluación económica y un análisis de impacto presupuestario. En el mismo se informa que tanto el análisis de costo efectividad como de costo utilidad se obtuvieron valores considerados altos teniendo en cuenta el beneficio limitado de la intervención, con un alto impacto presupuestario.³¹ Según el informe sobre pirfenidona, tanto el análisis económico como el de impacto presupuestario presentaron importantes limitaciones, lo que generó una elevada incertidumbre en las estimaciones reales de la costo-efectividad y el impacto presupuestario.³²

5.4- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

La Guía de Práctica Clínica oficial de 2015, elaborada por la ATS, ERS, JRS y ALAT, recomienda de forma condicional el uso de nintedanib y pirfenidona para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La recomendación se basa en una confianza moderada en los efectos de estos fármacos. No proporciona sugerencias a favor o en contra de regímenes combinados o terapias secuenciales y señala que debe ponderarse individualmente teniendo en cuenta la confianza en las estimaciones del efecto, los estudios de resultados, las consecuencias deseables e indeseables del tratamiento, el costo del tratamiento, las implicaciones del tratamiento en la equidad en salud y la viabilidad del tratamiento.³⁷

La GPC del NICE de 2017 sobre tratamiento de FPI recomienda el uso de pirfenidona en pacientes con CVF entre 50 - 80% y suspensión en caso de progresión $\geq 10\%$ de la CVF al año. En relación a nintedanib lo recomienda en pacientes con FPI con CVF $\geq 50\%$ sin suspensión en caso de progresión $\geq 10\%$ de la CVF al año.³⁸

La guía alemana 2023 (S2k) recomienda con fuerza (consenso 100%) iniciar tratamiento antifibrótico con nintedanib o pirfenidona en todos los pacientes con FPI, independientemente del valor de CVF o de la edad. No aconseja suspender la terapia por progresión de la enfermedad, salvo por intolerancia no controlable, y es posible cambiar de un antifibrótico a otro solo en caso de intolerancia.³⁹

La Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias en su guía de FPI sugiere utilizar pirfenidona en lugar de tratamiento sintomático en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja). También recomienda el uso de nintedanib en FPI (recomendación condicional, certeza de la evidencia moderada).⁴⁰

El Comité Canadiense de expertos en medicamentos de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (CADTH) recomienda nintedanib para pacientes con CVF $\geq 50\%$, debiendo suspenderse si la CVF absoluta disminuye $\geq 10\%$ dentro de cualquier período de 12 meses mientras se recibe la terapia. Sin que exceda su costo al de pirfenidona. Además, señala que no existe evidencia que respalde el uso de nintedanib en pacientes que han fracasado en el tratamiento con pirfenidona por lo que no puede hacer una recomendación que aborde a este grupo de pacientes ⁴¹. Pirfenidona se recomienda en pacientes con FPI leve o moderada, enfermedad estable, definida como una CVF no disminuida en $\geq 10\%$ durante los 12 meses anteriores y con CVF $\geq 50\%$; debiendo suspenderse si la CVF absoluta disminuye $\geq 10\%$ dentro de cualquier período de 12 meses con acuerdo de precio con el laboratorio.⁴²

El documento de la Agencia Nacional de Discapacidad (ANDIS) establece la obligatoriedad de brindar cobertura a medicamentos de alto costo y baja incidencia dentro del Programa Federal de Salud “Incluir Salud”. En el Anexo I se incorporan expresamente la pirfenidona y el nintedanib para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), lo que implica que las jurisdicciones adheridas deben garantizar su provisión a los beneficiarios. De esta manera, se formaliza la cobertura de estos antifibróticos como prestaciones fuera de cápita, asegurando el acceso equitativo y continuo a los pacientes que lo requieran.⁴³

Un documento de posición de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), aportado por un experto, pero no publicado, sobre el uso de nintedanib y pirfenidona en fibrosis pulmonar, recomienda iniciar el tratamiento antifibrótico de manera temprana tras el diagnóstico de FPI. Asimismo, señala que la elección del fármaco debe considerar los riesgos individuales, la medicación concomitante y los antecedentes del paciente.

En la tabla 9 se resumen las políticas de cobertura sobre ambas tecnologías.

Tabla 9: Resumen de políticas de cobertura sobre nintedanib y pirfenidona.

País/ Institución	Año	Tecnología/Indicación	Alcance
Argentina - CONETEC	2022	Nintedanib y pirfenidona en FPI: No brindar cobertura condicional en FPI.	Nacional. Recomendación.
Argentina, Mendoza COPTES	2020	Pirfenidona : FPI, CVF entre 50% y 80% del valor predicho, suspensión si CVF disminuye \geq 10%.	Provincial. Recomendación.
Brasil - CONITEC	2018	Nintedanib y pirfenidona en FPI: No incorpora.	Nacional. Normativa.
Uruguay - Fondo nacional de recursos ⁴⁴	2019	Nintedanib en FPI: No menciona.	
		Pirfenidona: FPI leve y moderada, CVF entre 50% y 90% del predicho.	Nacional. Normativa.
Chile - Superintendencia de Salud. Ley Ricarte Soto.	2017	Nintedanib en FPI: no incluida.	Nacional. Normativa.
		Pirfenidona en FPI: no incluida.	
Perú - IETSI	2024	Nintedanib en FPI: No favorable.	Nacional. Normativa.
	2020	Pirfenidona en FPI: No favorable.	
Reino Unido - NICE	2017	Nintedanib: FPI, CVF \geq 50% sin suspensión en caso de progresión \geq 10% de la CVF al año. Con acuerdo de precio.	Nacional. Normativa.
		Pirfenidona: FPI CVF entre 50 - 80% y suspensión en caso de progresión \geq 10% de la CVF al año. Con acuerdo de precio.	
Canadá - CADTH	2015	Nintedanib: FPI, CVF \geq 50%, suspensión si CVF disminuye \geq 10% en 12 meses. Sin que exceda su costo al de pirfenidona.	Nacional. Normativa.
		Pirfenidona: FPI, CVF \geq 50%; suspensión si CVF disminuye \geq 10% en 12 meses, con acuerdo de precio con el laboratorio.	
Francia - HAS	2015	Nintedanib: favorable en FPI CVF \geq 50% y DLCO \geq 30%, alternativa a pirfenidona. Reevaluando si hay disminución del 10% en la CVF y/o del 15% en la DLCO. ⁴⁵	Nacional. Normativa.
	2017	Pirfenidona: favorable en en FPI CVF \geq 50% y DLCO \geq 30%, no fumadores. ⁴⁶	
Australia- Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos (PBAC, en inglés). ^{47,48}	2022/ 2017	Nintedanib / pirfenidona: en FPI CVF \geq al 50%, en 1 segundo (FEV1/FVC) mayor a 0,7, DLCO \geq 30%.	Nacional. Normativa.

Consultados los financiadores de OSEP y DAMSU acerca de las preferencias para indicar nintedanib como tratamiento inicial en lugar de pirfenidona, se mencionó que podría deberse

a diversos factores, entre ellos patologías asociadas (enfisema, enfermedad coronaria), pero no se descarta la influencia de los productores de la tecnología. Para el contexto estatal de salud de Mendoza, pirfenidona es la alternativa disponible actualmente.

El efecto en la salud se valora como **menor**.

5.5- Impacto sobre el gasto estatal

5.5.1- Estimación de la población objeto

Para estimar la población objeto se tuvo en cuenta la prevalencia, incidencia y mortalidad de la enfermedad por FPI. Los datos de prevalencia e incidencia se obtuvieron de la revisión sistemática de Golchin y col. (2025), considerando los datos globales en adultos y estimarlos sobre los datos poblacionales proyectados por el INDEC para Mendoza.^{6,49} La mortalidad se estimó en base a los datos publicados por la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), por lo que se logró proyectar la mortalidad estimada anual por FPI para Mendoza.⁵⁰

Para el cálculo de la población con FPI en adultos se toma la prevalencia menos la mortalidad estimada para pacientes con esa condición. Para los años 2026 y 2027 se le suma la incidencia de cada período menos la mortalidad estimada.

En la tabla 10 se muestra la población estimada.

Tabla 10: Estimación de la población objeto de pacientes adultos con FPI candidatos a recibir tratamiento con nintedanib o pirfenidona en la provincia de Mendoza.

Variable	2025	2026	2027	Fuente
Población de Mendoza	2.043.540	2.105.259	2.123.178	INDEC
Población mayor de 18 años	1.446.743	1.447.243	1.464.267	INDEC
Prevalencia (17,7 cada 100.000)	256	-	-	Golchin y col. (2025)
Incidencia (5,8 cada 100.000)	-	84	85	Golchin y col. (2025)
Mortalidad estimada	117	122	127	DEIS
FPI en adultos	139	218	298	-
Con cobertura estatal (44,1%)	61	96	131	ECV-DEIE (2023)

Se proyectó un horizonte temporal a 3 años para la implementación de nintedanib, asumiendo un contexto de empleo de pirfenidona como antifibrótico actual.

Para estimar las cuotas de mercado, se consideró la utilización de nintedanib de forma creciente año a año en detrimento del uso de pirfenidona. Los porcentajes para la incorporación progresiva de nintedanib fueron estimados en base a la tasa de interrupción por eventos adversos de pacientes con uso de pirfenidona mencionados en la revisión sistemática de Kou y col. (2024), asumiendo que los adherentes al tratamiento con pirfenidona pasarían a ser intervenidos con nintedanib según lo mencionado por los expertos.²⁵ Tabla 11.

Tabla 11: Cuota de mercado y población objetivo estimada.

Variable	2025	2026	2027
Población objeto con FPI	61	96	131
Cuota de nintedanib	16,6%	18,6%	20,6%
Cuota de pirfenidona	83,4%	81,4%	79,4%
Población con nintedanib	10	18	27
Población con pirfenidona	51	78	104

5.5.2- Estimación del costo de tratamiento anual

Debido a la gravedad de la enfermedad y la alta probabilidad de exacerbaciones agudas que presentan los pacientes con FPI, a los efectos del análisis de impacto presupuestario para nintedanib y pirfenidona, no se contemplan los costos de tratamiento de la patología porque 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. Tampoco se considera el costo de los eventos adversos graves dada la dificultad para incorporarlos en el análisis. Sin embargo, algunos de los eventos adversos podrían inducir al abandono del tratamiento.

Solo se incluyó el costo de adquisición de las tecnologías debido a que se tratan de comprimidos orales con costos de administración nulo. El precio de nintedanib fue provisto por OSEP y el precio promedio de pirfenidona por el del Acuerdo Marco del Ministerio de Salud de Mendoza actualizado a agosto del 2025, siendo expresados como el precio de droguería.^{51,52}

Los costos diarios, mensuales y anuales por paciente de nintedanib y pirfenidona en pesos argentinos se presentan en la tabla 12.

Tabla 12: Costos por paciente del tratamiento de nintedanib y pirfenidona en pesos argentinos.

Tecnología	Mg diarios	Costo diario	Costo mensual	Costo anual
Nintedanib	300 mg	\$ 302.956	\$ 9.088.678	\$ 109.064.135
Pirfenidona	2.403 mg	\$ 7.059	\$ 162.357	\$ 1.948.280

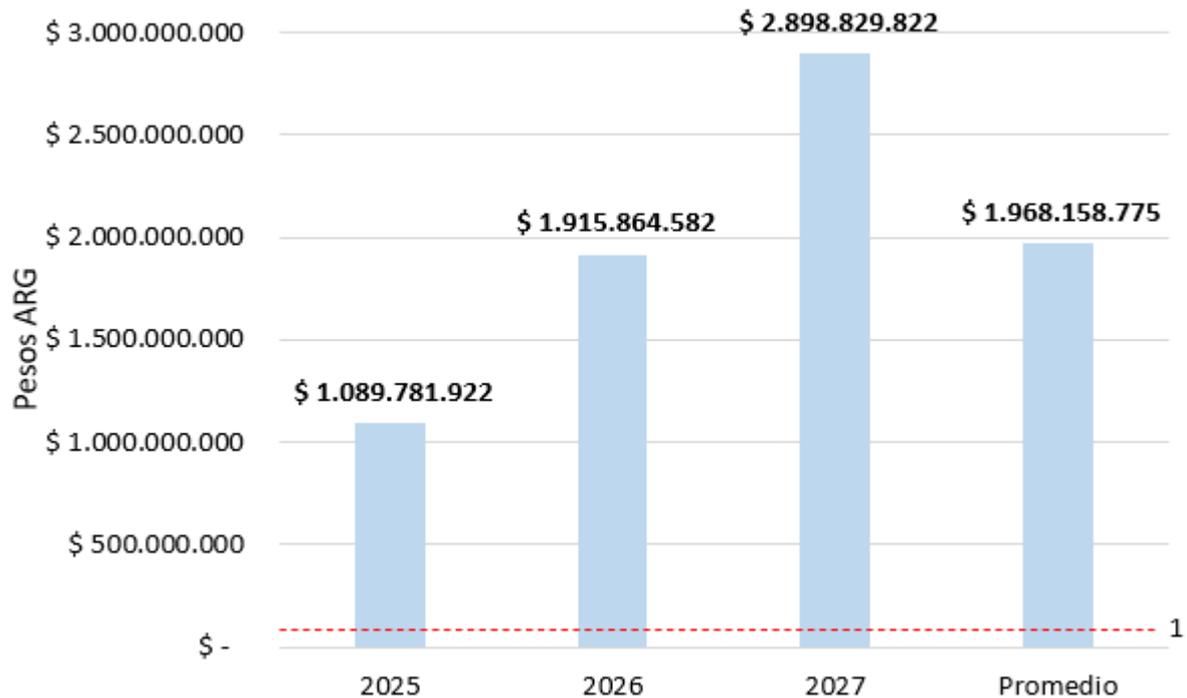
Se observa que el costo anual de nintedanib por persona supera 56 veces el costo del uso de pirfenidona, por lo que no sería factible su uso desde una primera perspectiva de financiamiento. Para un punto de vista más global, en la tabla 13 se presentan los costos para la población objeto.

Tabla 13: Estimación del costo total anual de la incorporación de nintedanib para la población con FPI.

Costos	2025 (n= 61)	2026 (n= 96)	2027 (n= 131)
Costo con pirfenidona	\$ 119.406.833	\$ 187.348.203	\$ 255.948.842
Costo con pirfenidona + nintedanib	\$ 1.209.188.755	\$ 2.103.212.785	\$ 3.154.778.664
Impacto presupuestario neto	\$ 1.089.781.922	\$ 1.915.864.582	\$ 2.898.829.822

En la figura 7 se observa el impacto presupuestario neto anual en pesos argentinos para la incorporación de nintedanib.

Figura 7: Estimación anual del impacto presupuestario en pesos argentinos por la incorporación de nintedanib.



1: Umbral central Mendoza (\$ ARG 101.300.733).

5.5.3- Estimación del impacto presupuestario

Según los datos considerados, el subsector estatal debería afrontar un gasto incremental de \$ ARG 1.089.781.922 por adoptar nintedanib con pirfenidona y tratar a los pacientes en el primer año. Este valor resulta, según el umbral presupuestario central estimado para Mendoza de \$ ARG 101.300.733 para el subsector estatal, de **alto impacto** en el gasto público.

Por lo tanto, resultaría eficiente el tratamiento sólo con pirfenidona dado que son antifibróticos necesarios para la prolongación de vida del paciente si no se dispone del trasplante de pulmón.

Consideraciones de costo - oportunidad

Financiar el tratamiento el primer año con pirfenidona y nintedanib equivaldría a poder financiar 75 trasplantes de pulmón según la Resolución 161/2024 del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) destinada al programa de sustentabilidad de servicios de trasplante para establecimientos públicos, publicado en junio de 2024 en el Anexo III del Boletín Oficial.⁵³ Se debe tener en cuenta que se deben cumplir ciertos requisitos para la realización efectiva del trasplante debido a que no todos los pacientes con FPI serían potenciales candidatos, el análisis es sólo a modo comparativo financieramente.

Otras evaluaciones económicas halladas

Las evaluaciones económicas realizadas por el NICE sobre nintedanib se basaron en un modelo de Markov. Este modelo demostró que nintedanib comparado con el mejor cuidado estándar, ralentiza el deterioro de la función pulmonar y ofrece ganancias en AVAC (años de vida ajustados por calidad), con ICERs (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) dentro de los umbrales considerados coste-efectivos por NICE tras aplicar descuentos confidenciales pactados con el NHS; en pacientes con CVF entre 50 - 80% y en los que superan el 80%.^{54,36} Para pirfenidona, se utilizó un modelo de supervivencia particionada, con algunas limitaciones metodológicas señaladas. Los resultados sugieren que reduce la progresión y puede aportar beneficios de supervivencia, siendo coste-efectiva en el rango de CVF 50 - 80% bajo el esquema de acceso pactado.³⁵

Una revisión sistemática analizó 9 estudios de evaluaciones económicas completas del tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), realizados en países de altos ingresos. Todos utilizaron modelos de Markov con horizontes de tiempo amplios (en su mayoría de por vida) y aplicaron tasas de descuento entre 1,5% y 5%, desde la perspectiva del pagador o la social. Los resultados mostraron que el nintedanib fue más costo-efectivo que pirfenidona en la mayoría de los contextos, aunque algunos análisis favorecieron a pirfenidona o incluso al manejo sintomático. Las conclusiones dependieron en gran medida de los umbrales de disposición a pagar, que variaron entre países: 100.000 - 200.000 USD/AVAC en EE. UU., 30.000 USD/AVAC en Inglaterra, 80.000 €/AVAC en Países Bajos, 50.000 USD/AVAC en Francia, 30.000 USD/AVAC en Bélgica y 50.000 USD/AVAC en Canadá. Estas diferencias, junto con la variabilidad en precios de medicamentos y en los sistemas de salud, limitan la generalización de los resultados.⁵⁵

5.6- Impacto en la equidad

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad intersticial crónica, progresiva y sin cura, caracterizada por la pérdida progresiva de la función pulmonar y una elevada mortalidad, impacta de forma significativa en la calidad de vida. Su manejo incluye oxigenoterapia, rehabilitación y tratamiento de comorbilidades. El pronóstico es desfavorable, con una mediana de supervivencia estimada de 3 años desde el momento del diagnóstico y no hay certeza en la evidencia que el tratamiento produzca un cambio totalmente favorable en la supervivencia, aunque sí disminuye la progresión de la enfermedad.

El diagnóstico temprano requiere un reconocimiento oportuno de los síntomas iniciales, disponibilidad de tomografía computarizada de alta resolución y acceso a especialistas en neumonología. En poblaciones rurales con limitaciones socioeconómicas, culturales, geográficas, entre otras, podrían existir retrasos diagnósticos y, en consecuencia, a dificultades en el acceso a tratamientos.

En los últimos años se han incorporado tecnologías farmacológicas, como nintedanib y pirfenidona, que podrían enlentecer la progresión de la enfermedad, sin representar una cura, su disponibilidad constituye un avance en el manejo de esta patología. El tratamiento requiere un seguimiento continuo para el manejo de los efectos adversos, que son relativamente frecuentes y comprometen la adherencia. También se requiere de pruebas funcionales e imágenes que permitan evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica.

Además, su alto costo constituye una barrera adicional que condiciona la disponibilidad y el acceso equitativo con variabilidad en el acceso a tratamientos según cobertura (privada, seguridad social o estatal).

Para el análisis de equidad se considera que los pacientes adultos con fibrosis pulmonar idiopática objeto de las tecnologías sanitarias evaluadas, pueden tener diferentes condiciones socioeconómicas y culturales de base en nuestra población, frente al objetivo terapéutico de retrasar la progresión de la enfermedad y ofrecer calidad de vida en el transcurso vital. Tabla 14.

Tabla 14: Marco de valor de equidad (GRADE) sobre la incorporación de nintedanib y pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

CRITERIO - PREGUNTA	SITUACIÓN LOCAL
¿Hay impacto en los grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?	<p>Sí. Hay grupos o escenarios en desventajas, especialmente personas que viven en zonas remotas, dificultades en el acceso al diagnóstico y variabilidad en el acceso a terapias según el tipo de cobertura (privada, seguridad social o sistema público).</p>
¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?	<p>Sí. La efectividad relativa de la tecnología puede verse reducida ante la menor adherencia, discontinuaciones por eventos adversos, barreras de acceso y contextos con seguimiento limitado, y el objetivo de retraso de avance de enfermedad no se logre</p> <p>Probablemente negativo</p>
¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?	<p>Sí. En grupos en los que la enfermedad se detecta en estadios más avanzados, en el caso de diagnóstico tardío, la efectividad absoluta del tratamiento probablemente se reduzca, y el objetivo de retraso de avance de enfermedad no se logre</p> <p>Probablemente negativo.</p>
¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?	<p>Sí. Mejorar el acceso al diagnóstico, derivación oportuna a especialista, educación sobre enfermedades respiratorias en contextos vulnerables.</p> <p>Realizar educación para la salud que actúe sobre factores externos contaminantes que puedan acelerar el daño a los pulmones (consumo de biomasa para calefacción en hogares rurales, exposición a contaminantes humo, tabaco, etc.).</p>

El impacto sobre la equidad se considera que podría ser **probablemente negativo**, considerando el elevado costo-oportunidad de la intervención (ver punto 5.5.3).

5.7- Impacto en la salud pública

La FPI se encuentra incluida dentro de las enfermedades poco frecuentes (EPOF) según la Resolución 307/2023 del Ministerio de Salud de la Nación, lo que refuerza la necesidad de políticas de acceso específicas para estas condiciones de baja prevalencia, pero alta gravedad. La ley 26.689 de cuidado integral de la salud de las personas con EPOF, establece principios, obligaciones y derechos orientados a garantizar un abordaje integral de las personas con EPOF, incluyendo aspectos como diagnóstico, atención, seguimiento y tratamiento.⁵⁶

A su vez, la incorporación de terapias que reducen la mortalidad y morbilidad de enfermedades crónicas graves se alinea con los Objetivos de Desarrollo Sostenible 2030 de la ONU, particularmente con la meta 3.8 (lograr la cobertura sanitaria universal).

La incorporación de nintedanib y pirfenidona podría enlentecer la progresión de la enfermedad y reducir la frecuencia de exacerbaciones agudas que llevan a hospitalizaciones, contribuyendo a mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, para impactar en la salud poblacional se requieren muchos puntos intermedios de gestión. El elevado costo de tratamiento, la necesidad de un diagnóstico temprano y el seguimiento especializado representan desafíos para la sostenibilidad del sistema. Por lo que se valora como **sin impacto** en la salud pública.

6- Conclusión

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad poco frecuente que afecta principalmente a adultos mayores. Se caracteriza por su curso progresivo, con deterioro de la función pulmonar y un pronóstico desfavorable, lo que repercute significativamente en la calidad de vida de los pacientes. El objetivo del tratamiento es enlentecer la progresión de la enfermedad, y dar calidad de vida. Además de las medidas de soporte, como la rehabilitación y la oxigenoterapia, actualmente se dispone de dos fármacos antifibróticos aprobados para esta indicación: pirfenidona y nintedanib.

El análisis de la evidencia disponible indica que, para el desenlace de mortalidad por todas las causas, al comparar ambas drogas con placebo, la pirfenidona redujo en mayor medida el riesgo que nintedanib, con evidencia de calidad moderada, consistente con los resultados reportados de supervivencia. En cuanto al riesgo de progresión de la enfermedad, evaluado mediante una disminución superior al 10% de CVF, así como el riesgo de presentar exacerbaciones agudas, tanto nintedanib como pirfenidona mostraron una reducción similar frente a placebo, con evidencia de calidad moderada para estos desenlaces. No se observaron

diferencias en los eventos adversos serios entre ambos medicamentos y placebo, con evidencia de calidad moderada para este desenlace. Sin embargo, las tasas de discontinuación fueron elevadas en ambos grupos. La evidencia indirecta no mostró diferencia entre ambos tratamientos tanto para desenlaces de eficacia como para los de seguridad. El efecto en la salud se valora como menor.

En cuanto a la utilización de recursos para incorporar nintedanib, resultaría ser de alto impacto presupuestario. Resultaría en un impacto probablemente negativo sobre la equidad sanitaria e incierto sobre la salud pública.

NOTA:

Este informe es un documento preliminar propuesto para consulta pública. Su utilización fuera del contexto queda bajo responsabilidad de los actuantes. Todos los aportes serán considerados y se espera que puedan enriquecer el documento final publicado, el que es atribución exclusiva de la AETS.

Fecha de vigencia: 03-10-25 al 27-10-25.

Autores y pertenencia: Venier G.; Fitt V.

Director: Álvarez Jorgelina.

Agencia Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza (AETS).

Conflictos de interés: Los autores del documento no presentaron conflictos de interés con la tecnología analizada.

Fecha de realización: julio-octubre 2025. Fecha de publicación: octubre 2025.

7- ANEXO I

Perfil de evidencia de nintedanib vs placebo para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nintedanib	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas (seguimiento: 52 semanas)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	42/719 (5.8%)	42/508 (8.3%)	RR 0.72 (0.48 a 1.09)	23 menos por 1000 (de 43 menos a 7 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	CRÍTICO
Incidencia de efectos adversos serios (seguimiento: 52 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	229/895 (25.6%)	178/795 (22.4%)	RR 0.98 (0.82 a 1.15)	4 menos por 1000 (de 40 menos a 34 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	CRÍTICO
Exacerbación aguda (seguimiento: 52 semanas)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	31/723 (4.3%)	44/508 (8.7%)	HR 0.53 (0.34 a 0.83)	40 menos por 1000 (de 56 menos a 14 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	IMPORTANTE
Proporción de pacientes con una disminución en FVC ≥10 % predicho (seguimiento: 52 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	211/775 (27.2%)	216/563 (38.4%)	RR 0.67 (0.51 a 0.87)	127 menos por 1000 (de 188 menos a 50 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- El resultado incluye la medida del no efecto
- Amplio intervalo de confianza

8- ANEXO II

Perfil de evidencia de pirfenidona vs placebo para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pirfenidona	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas (seguimiento: 52 semanas)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio*	ninguno	-/623	42/624 (6.7%)	RR 0.52 (0.32 a 0.87)	32 menos por 1000 (de 46 menos a 9 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado*	CRÍTICO
Eventos adversos serios												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio*	ninguno	-/623	165/624 (26.4%)	RR 1.01 (0.84 a 1.21)	3 más por 1000 (de 42 menos a 56 más)	⊕⊕⊕○ Moderado*	CRÍTICO
Exacerbación aguda (seguimiento: 52 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio*	ninguno	-/278	40/277 (14.4%)	RR 0.60 (0.37 a 0.96)	58 menos por 1000 (de 91 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado*	IMPORTANTE
Proporción de pacientes con una disminución en FVC ≥10 % predicho (seguimiento: 52 semanas)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio*	ninguno	-/623	194/624 (31.1%)	RR 0.63 (0.47 a 0.85)	115 menos por 1000 (de 165 menos a 47 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado*	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. El resultado presenta un amplio intervalo de confianza

9- Bibliografía

1- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al; American Thoracic Society; European Respiratory Society; Japanese Respiratory Society; Asociación Latinoamericana de Tórax. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. doi:10.1164/rccm.202202-0399ST. PMID: 35486072. PMCID: PMC9851481.

2- National Institute for Health and Care Excellence. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Adults: Diagnosis and Management. NICE guideline CG163. Publicado en junio de 2013. Consulta 19 de agosto, 2025. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109690087877>

3- Khan MA, Ghamdi BA, Alhamadi M, et al. Pirfenidone vs nintedanib for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: efficacy, tolerability, and adverse effects. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2020;69(3):549. PMID: 38500898; PMCID: PMC10945152. Consulta 19 de agosto, 2025.

4- Florenzano V, Reyes C. Pharmacological treatment in the FPI. Disease modifying drugs. *Rev Chil Enferm Respir*. 2019;35(4):287-292. doi:10.4067/S0717-73482019000400287. Consulta 19 de agosto, 2025.

5- Ministerio de Salud (Argentina). Resolución 307/2023, del Ministerio de Salud. Ciudad de Buenos Aires; 28 de febrero de 2023. Publicada en el Boletín Oficial de la República Argentina, Primera Sección, N° 281897; 1 de marzo de 2023. Consulta 19 de agosto, 2025. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/281897/20230301>

6- Golchin N, Patel A, Scheuring J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2025;25:378. doi:10.1186/s12890-025-03836-1.

7- ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). Disposición N° 8263/22 – Ofanir / Nintedanib (cápsulas 100 mg y 150 mg): nuevo prospecto, información para pacientes e indicaciones autorizadas. Boletín ANMAT, Octubre 2022. Consulta 19 de agosto, 2025. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/Octubre_2022/Dispo_8263-22.pdf

8- ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). Disposición N.º 8067-16: inscripción “Bajo Condiciones Especiales” en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la especialidad medicinal OFEV (nintedanib) para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática; inscrita por Boehringer Ingelheim S.A. Boletín

ANMAT, julio 2016. Consulta 19 de agosto, 2025. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/julio_2016/Dispo_8067-16.pdf

9- U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: OFEV (nintedanib esylate) NDA 205832 — Approval History, Letters, Labels, Reviews. Consulta 19 de agosto, 2025. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=205832>

10- European Medicines Agency. Ofev (nintedanib) – Human medicines overview. Consulta: 19 de agosto, 2025. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ofev>

11- Alfabeta SACIFyS. SRV PRECIO. Alfabeta.Net. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://www.alfabeta.net/precio/srv>

12- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 4117/2022. Boletín Oficial de la República Argentina. Consulta 19 de agosto, 2025. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/Mayo_2022/Dispo_4117-22.pdf

13- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N° 2860/2012 (Expediente N° 1-0047-0000-025010-10-2). Consulta 19 de agosto, 2025. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/mayo_2012/Dispo_2860-12.pdf

14- U.S. Food and Drug Administration. Esbriet (pirfenidona) cápsulas: Información de aprobación del medicamento (NDA 022535). Consulta 19 de agosto, 2025. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/022535Orig1s000toc.cfm

15- European Medicines Agency. Esbriet (pirfenidona): Información de autorización de medicamentos en la UE. Consulta 19 de agosto, 2025. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esbriet>

16- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición DI-2022-4117-APN-ANMAT#MS. ANMAT Boletín. Publicado el 27 de mayo de 2022. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/Mayo_2022/Dispo_4117-22.pdf

17- 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.

18- 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.

19- 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.

- 20- Maher TM, Stowasser S, Nishioka Y, et al. Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):771-779. doi:10.1016/S2213-2600(19)30255-3.
- 21- Lancaster L, Goldin J, Trampisch M, et al. Effects of Nintedanib on Quantitative Lung Fibrosis Score in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Open Respir Med J*. 2020;14:22-31. Publicado el 22 de septiembre de 2020. doi:10.2174/1874306402014010022.
- 22- King TE Jr, 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.
- 23- 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.
- 24- Wu X, Li W, Luo Z, Chen Y. A comprehensive comparison of the safety and efficacy of drugs in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis based on randomized controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):58. Publicado el 27 de enero de 2024. doi:10.1186/s12890-024-02861-w.
- 25- Kou M, Jiao Y, Li Z, et al. Real-world safety and effectiveness of pirfenidone and nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(10):1445-1460. doi:10.1007/s00228-024-03720-7.
- 26- Donato M, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Pirfenidona en fibrosis pulmonar. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 703. Buenos Aires, Argentina: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; Enero 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en: [www.iecs.org.ar*:contentReference\[oaicite:0\]{index=0}](http://www.iecs.org.ar*:contentReference[oaicite:0]{index=0})
- 27- Molinari L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 575. Buenos Aires, Argentina: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; Julio 2017. Disponible en: [www.iecs.org.ar**:contentReference\[oaicite:0\]{index=0}](http://www.iecs.org.ar**:contentReference[oaicite:0]{index=0})
- 28- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud. Nintedanib y Pirfenidona en Fibrosis Pulmonar Idiopática. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°24. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud; 2022. Consulta 2 de octubre, 2025.

29- Álvarez J, Gatica C, Rodas R, Orueta C. PIRFENIDONA en adultos con Fibrosis Pulmonar Idiopática leve a moderada. Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias. Mendoza, Argentina: Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes; 2020. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/7/2020/10/Pirfenidona-en-FPI.pdf>

30- Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Fibrosis Pulmonar Idiopática. Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2017. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1021201/fibrosis_pulmonar_idiopatica.pdf

31- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Esilato de nintedanibe para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática. Relatório de Recomendação. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/2018/relatorio_nintedanibe_33_cp.pdf

32- Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pirfenidona para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI). Relatório de Recomendação nº 420. Brasília: Ministério da Saúde; dezembro de 2018. Disponible en: <http://conitec.gov.br>

33- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de nintedanib en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 022-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú: Seguro Social de Salud-EsSalud; 2017. Consulta 2 de octubre, 2025.

34- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-EsSalud. Eficacia y seguridad de pirfenidona para el tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con capacidad vital forzada entre 50 % y 90 % del valor predicho. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 018-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú: Seguro Social de Salud-EsSalud; 2020. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/DICT_18_DETS_2020.pdf

35- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis (TA504). London, UK: NICE; 2018. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta504/resources/pirfenidone-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82606719541957>

36- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis when forced vital capacity is above 80% predicted (TA864). London, UK: NICE; 2023. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta864/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-when-forced-vital-capacity-is-above-80-predicted-pdf-82613612686021>

37- Raghu G, Rochweg 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-e19. doi:10.1164/rccm.201506-1063ST.

38- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management (CG163). London, UK: NICE; 2013. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109690087877>

39- Behr J, Bonella F, Frye BC, et al. Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen. *Pneumologie*. 2023;77(2):94-119. doi:10.1055/a-1983-6796.

40- Florenzano V, Reyes C. Tratamiento farmacológico en la fibrosis pulmonar idiopática. Drogas modificadoras de enfermedad. *Rev Chil Enferm Respir*. 2019;35(4):287-292. doi:10.4067/S0717-73482019000400287.

41- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH CDEC Final Recommendation: Nintedanib (Ofev — Boehringer Ingelheim Canada Inc.) (SR0426). Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0426_Ofev_Oct-19-15.pdf

42- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Pirfenidone (Esbriet — Hoffmann-La Roche Limited) (SR0393). Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_compelte_SR0393_Esbriet_Apr-17-15.pdf

43- Agencia Nacional de Discapacidad. *Programa Federal de Salud "Incluir Salud" Reglamento Operativo*. Buenos Aires, Argentina: Agencia Nacional de Discapacidad; 2020.

44- Fondo Nacional de Recursos. *Tratamiento Fibrosis Pulmonar Idiopática Leve y Moderada con Pirfenidona: Normativa de Cobertura*. Montevideo, Uruguay: Fondo Nacional de Recursos; 2019. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_trat_fibrosis_pulm_idiop.pdf

45- Haute Autorité de Santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence: OFEV (nintédanib), inhibiteur des tyrosines kinases (ct-14162). Saint-Denis La Plaine, France:

Haute Autorité de Santé (HAS); 2015. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/ofev_sapub_ct14162.pdf

46- Haute Autorité de Santé (HAS), Commission de la Transparence. Avis: Pirfenidone (ESBRIET 267 mg et 801 mg, comprimé pelliculé) (CT-16495). Saint-Denis La Plaine, France: Haute Autorité de Santé (HAS); 2017. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16495_ESBRIET_QD_INS_Avis2_CT16495.pdf

47- Pharmaceutical Benefits Scheme. PIRFENIDONE. Australian Government Department of Health and Aged Care. Publicado en 2024. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=PIRFENIDONE&analyse=false&search-type=medicines>

48- Pharmaceutical Benefits Scheme. NINTEDANIB. Australian Government Department of Health and Aged Care. Publicado en 2024. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=nintedanib&analyse=false&search-type=medicines>

49- Instituto Nacional de Estadística y Censos. Proyecciones por provincia. INDEC. Publicado en 2025. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-85>

50- Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Argentina.gob.ar. Publicado en 2025. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/deis>

51- Obra Social de Empleados Públicos (OSEP). Orden de compra N° 50801-3694-OC25. Provincia de Mendoza, Argentina; 14 de agosto de 2025.

52- Gobierno de Mendoza. Licitación Pública de Conv. Marco para "Adquisición de Medicamentos de Alto Impacto Sanitario" 2024. Acuerdo Marco N° 10606-2-AM25. Portal de Compras Públicas COMPR.AR. Publicado 21 de febrero de 2025. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://comprar.mendoza.gov.ar/PLIEGO/VerConvenioMarcoCiudadano.aspx?qz=ZrJ7gY0fQHNVH0t33odg7BZfqa4meuHf35mJKA7eYiqIMXkixrLK3Za9GRXIYX9%7CsWYSmkJHmQ0=>

53- Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Resolución 161/2024. RESFC-2024-161-APN-D#INCUCAI. Ciudad de Buenos Aires, 5 de junio de 2024. Publicado en: Argentina.gob.ar el 27 de enero de 2016. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-161-2024-400304/texto>

54- National Institute for Health and Care Excellence. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Technology appraisal guidance [TA379]. NICE. Publicado el 27 de enero de 2016. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597>

55- Rezapour A, Veysi-Sheikhrobat M, Souresrafil A, et al. Cost-effectiveness of nintedanib versus pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2025;25(5):661-669. doi:10.1080/14737167.2025.2480718.

56- Ley 26.689. Promuévese el cuidado integral de la salud de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes. Sancionada 29 de junio de 2011. Promulgada de Hecho 29 de julio de 2011. Publicado en: Infoleg. Consulta 2 de octubre, 2025. Disponible en: <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185077/norma.htm>