



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA LEVE Y MODERADA CON PIRFENIDONA

Realizada: Febrero 2019
Actualizada: Noviembre 2019

TRATAMIENTO FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA LEVE Y MODERADA CON PIRFENIDONA

NORMATIVA DE COBERTURA
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS

FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Realizada: Febrero 2019
Actualizada: Noviembre 2019

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA LEVE Y MODERADA CON PIRFENIDONA

Normativa de Cobertura del Fondo Nacional de Recursos

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Fondo Nacional de Recursos, Noviembre 2019. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos. TRATAMIENTO FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA LEVE Y MODERADA CON PIRFENIDONA. Normativa de cobertura del Fondo Nacional de Recursos. Montevideo (Uruguay): Fondo Nacional de Recursos, Noviembre 2019.



Contenido

INTRODUCCIÓN	6
Fibrosis Pulmonar Idiopática	6
Diagnóstico	7
Tratamiento antifibrótico	8
INDICACION CON COBERTURA DEL FNR	8
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión	8
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	9
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	9
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	10
Evaluación técnica de las solicitudes	10
Requisitos del trámite de autorización	10
Paraclínica necesaria para la autorización	11
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	13
BIBLIOGRAFIA	14
ANEXO	16
Patrones tomográficos de NIU (según criterios ATS/ERS/JRS/ALAT)	16
Patrones histopatológicos de NIU (según criterios ATS/ERS/JRS/ALAT)	17



INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto costo son financiados a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa es revisada periódicamente a efectos de adecuarla a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

Fibrosis Pulmonar Idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es un trastorno fibrótico crónico y progresivo del tracto respiratorio inferior que afecta típicamente a adultos mayores de 40 años.

La misma se asocia a un patrón imagenológico y/o histológico característico (pero no exclusivo) conocido como neumonía intersticial usual (NIU).

Se estima que la incidencia varía entre 6 a 9 cada 100.000 habitantes.

La historia natural de la FPI es la progresión de la sintomatología. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante 2-3 años. No obstante, la mayoría presentan una lenta progresión con deterioro clínico y funcional que finalmente ocasiona insuficiencia respiratoria crónica. En una minoría de pacientes la enfermedad es de corta duración, con una progresión más rápida (forma acelerada) La enfermedad determina en todos los casos alta morbimortalidad e impacto en la calidad de vida.

La etiología de la FPI no se conoce exactamente, aunque probablemente es debida al efecto de diversos factores ambientales en sujetos con predisposición genética. En los últimos años se ha descartado la hipótesis del patrón inflamatorio extenso como patogenia principal y se ha reemplazado por la existencia de un "modelo" epitelial fibrótico, siendo las células alveolares epiteliales y los fibroblastos los componentes claves en la patogenia.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de FPI requiere:

- a) la evidencia de patrón NIU en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR).

Si la TCAR no muestra un patrón típico de NIU, el diagnóstico definitivo deberá realizarse mediante el hallazgo de este patrón en el examen del tejido pulmonar obtenido mediante biopsia pulmonar.

Y

- b) la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida (exposición ambiental u ocupacional, enfermedades autoinmunes, toxicidad por fármacos etc).

Antes de iniciar el tratamiento en pacientes diagnosticados de FPI, se deben valorar siempre el estadio de la enfermedad, los factores pronósticos y las comorbilidades, dado que esto guiará en parte la elección del tratamiento a instaurar.

Los factores asociados a peor evolución son:

- Edad superior a 70 años
- Comorbilidades asociadas: Hipertensión pulmonar, enfisema.
- Grado de disnea basal y su incremento en el tiempo.
- DLCO menor del 40% del predicho al momento del diagnóstico
- Descenso $\geq 10\%$ de la FVC y $\geq 15\%$ de la DLCO en 6-12 meses. El descenso en la CVF es la medida de función pulmonar que mejor predice la mortalidad
- Saturación arterial periférica de oxígeno (SpO₂) $\leq 88\%$ en el Test de marcha 6 minutos y/o la reducción > 50 m en la distancia recorrida luego de 6 meses de tratamiento, son predictores de mortalidad

La terapia actual de la FPI intenta detener el proceso de fibrosis progresiva, aliviar los síntomas que produce la enfermedad e identificar y tratar las complicaciones.

El plan terapéutico incluye: a) tratamientos antifibróticos b) tratamiento de causas agravantes de la enfermedad (reflujo gastro esofágico, infecciones respiratorias, SAOS, hipertensión pulmonar, tabaquismo); c) tratamiento sintomático, principalmente la tos y la disnea; d) trasplante pulmonar en casos que cumplan criterios de inclusión para el mismo y e) cuidados paliativos en la fase final de la enfermedad.

Tratamiento antifibrótico

La pirfenidona es un agente antifibrótico que inhibe la síntesis de colágeno estimulada por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), disminuye la matriz extracelular y bloquea la proliferación de fibroblastos in vitro.

Disminuye la progresión de la enfermedad, mejorando la caída de CVF. Se ha demostrado también que su uso mejora significativamente la capacidad de esfuerzo, determinada por la distancia recorrida en el Test de la marcha de 6 minutos. Así mismo diferentes estudios han mostrado un aumento del intervalo libre de progresión de la enfermedad con el uso de este fármaco.

INDICACION CON COBERTURA DEL FNR

El FNR cubrirá el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática Leve y Moderada con Pirfenidona en las indicaciones que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión

- Cuadro clínico compatible (disnea de esfuerzo, tos persistente, estertores velcro, hipocratismo digital, etc), evaluado y solicitado por médico neumólogo.
- Tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) y biopsia pulmonar (cuando esté indicada) compatible con patrón de neumonía intersticial usual (NIU) VER ANEXO criterios tomográficos e histopatológicos de NIU
- Funcional respiratorio con DLCO que muestre:
 - CVF entre 90 y 50% del predicho o
 - DLCO entre 30 y 90% del predicho.
- Grado de afectación (anatómica y funcional) de grado leve y moderado.

Criterios de exclusión

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.

- Enfermedades psiquiátricas severas, droga - dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Pacientes severamente afectados con CVF menor de 50%.
- Pacientes con grado extenso de enfisema (mayor que de fibrosis).
- Falta de adherencia a tratamientos previos.
- Insuficiencia renal crónica en diálisis.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada

- Pacientes con índice VEF1/CVF < 0.8

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Presentación: Pirfenidona comprimidos de 267 mg.

Posología:

1. Días 1 al 7: un comprimido tres veces por día (801 mg/día).
2. Días 8 al 14: dos comprimidos tres veces por día (1602 mg/día).
3. Días 15 en adelante: tres comprimidos tres veces por día (2403 mg/día).

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta, además de su patología neumológica, una valoración integral que incluya: edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico. De tal manera que de la evaluación se excluya una mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida. Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento serán ingresadas al sistema informático del Fondo Nacional de Recursos, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

- Indicación

La indicación del tratamiento con Pirfenidona constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente, en consecuencia es responsabilidad directa del médico neumólogo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente.

- Documentación necesaria

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en donde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación

solicitada. Este formulario deberá ser digitalizado y adjuntado junto con la otra documentación solicitada.

- **Hoja de consentimiento informado.**

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del tratamiento solicitado. Este consentimiento será recabado por el médico tratante en un modelo de consentimiento aportado por el FNR. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente. Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores. Tal como se expresa en el punto anterior el documento debe ser digitalizado y adjuntado.

- **Formulario de Solicitud de Tratamiento (electrónico)**

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado no permitirá el ingreso de la solicitud.

- **Historia Clínica.**

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- TACAR (que no requiere contraste, equipo de 16 o más hileras y cortes finos de 1 mm o un máximo de 2 mm), idealmente debe contar con cortes en espiración, y en casos seleccionados cortes en pronación. Informe de radiólogo debe contemplar definiciones establecidas en ANEXO 1

- Biopsia pulmonar (no excluyente). ANEXO 2
- Funcional respiratorio con DLCO
- Test de marcha de 6 minutos
- ANA y Factor Reumatoideo
- ECG, Ecocardiograma y Consulta con cardiólogo (según corresponda de acuerdo a situación clínica).
- Estudios humorales: hemograma; glicemia; funcional y enzimograma hepático; ionograma; creatininemia y azoemia.
- Serología VIH.
- Vacuna anti – neumocócica y vacuna anti – gripal.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.



SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento con Pirfenidona solicitado en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente, procediéndose a la entrega de la dosis de tratamiento autorizada para cada paciente, para un mes, a través de los mecanismos que considere pertinentes. Concomitantemente podrá contactarse al paciente para ser evaluado en el FNR.
2. Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes a **través del Sistema María**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.
3. El seguimiento y evaluación de respuesta de los tratamientos autorizados, se realizará a través de controles periódicos que deberán ser enviados al FNR con una periodicidad que se detalla, documentándose con la siguiente evaluación paraclínica:
 - Funcional y enzimograma hepático en forma mensual los primeros 6 meses de tratamiento y luego en forma trimestral.
 - Resumen de historia clínica, funcional respiratorio señalando expresamente CVF, DLCO y test de marcha de 6 minutos en forma semestral.

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

- Falta de respuesta al tratamiento: disminución $> 10\%$ en la CVF y 15% de la DLCO en un año.
 - Intolerancia al tratamiento.
4. Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico neumólogo tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de la misma.
 5. El FNR podrá implementar actividades de auditoría, seguimiento y control técnico – administrativo de este tratamiento al igual que de los actos que financia,

incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.

6. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página web del FNR www.fnr.gub.uy

Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Pirfenidona en fibrosis pulmonar. 2019; Documento de Evaluación Sanitaria. Informe de respuesta rápida N° 703. Enero 2019.
2. Cosgrove GP, Bianchi P, Danese S, Lederer DJ. Barriers to timely diagnosis of interstitial lung disease in the real world: The INTENSITY survey. *BMC Pulm Med. BMC Pulmonary Medicine*; 2018;18(1):1–9.
3. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur Respir J.* 2015; 46(3):795–806.
4. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med.* 2013;13(1):1–11.
5. Kim ES, Keating GM. Pirfenidone: A review of its use in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs.* 2015;75(2):219–30.
6. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med [Internet].* 2014;370(22):2083–92.
7. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;
8. Lederer, D. and Martinez, F. (2018). Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 378(19), pp.1811-1823
9. Margaritopoulos G, Vasarmidi E, Antoniou K. Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2016; Volume 11:11–22.
10. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet]. Elsevier Ltd;* 2011;377(9779):1760–9.
11. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence,

- prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. Elsevier Ltd; 2014; 2(7):566–72.
12. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(7):810–6.
13. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017; 389(10082):1941–52.
14. Robalo-Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Borba A, Clemente S, Freitas S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in the era of antifibrotic therapy: Searching for new opportunities grounded in evidence. *Rev Port Pneumol. Sociedade Portuguesa de Pneumologia*; 2017;23(5):287–93.
15. Raghu G, Mikacenic. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Uptodate.



ANEXO

Patrones tomográficos de NIU (según criterios ATS/ERS/JRS/ALAT)

NIU	NIU PROBABLE	NIU INDETERMINADA	DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO
<ul style="list-style-type: none"> • Predominio basal y subpleural. • Distribución es comúnmente heterogénea, aunque ocasionalmente puede ser difusa. Puede ser asimétrica. • Panalización. • Puede o no haber bronquiectasias o bronquiolectasias por tracción. 	<ul style="list-style-type: none"> • Predominio basal y subpleural. • Distribución es comúnmente heterogénea. • Patrón reticular con bronquiectasias o bronquiolectasias por tracción. • Puede tener un vidrio esmerilado leve. 	<ul style="list-style-type: none"> • Predominio basal y subpleural. • Reticulación sutil. • Puede tener vidrio esmerilado leve o distorsión (patrón de UIP temprano). • Características de la TCAR y/o distribución de los hallazgos que no sugieren una etiología específica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hallazgos sugestivos de otro diagnóstico, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • Hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Quistes. ▪ Marcado patrón en mosaico. ▪ Predominio del vidrio esmerilado. ▪ Nodulillos difusos. ▪ Nodulillos centrolobulillares. ▪ Nódulos. ▪ Consolidación. • Distribución: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peribroncovascular. ▪ Perilinfática. ▪ Predominio en lóbulos superiores o lóbulos medios. • Otros: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placas pleurales (considerar asbestosis). ▪ Dilatación esofágica (considerar enfermedad del tejido conectivo). ▪ Erosiones claviculares distales (considerar artritis reumatoidea). ▪ Agrandamiento excesivo de ganglios linfáticos. ▪ Derrame o engrosamiento pleural (considerar enfermedades del tejido conectivo o drogas).

Tabla modificada de American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 198 Number 5 | September 1 2018

Patrones histopatológicos de NIU (según criterios ATS/ERS/JRS/ALAT)

NIU	NIU PROBABLE	NIU INDETERMINADA	DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis densa con distorsión de la arquitectura (ej: fibrosis destructiva y/o panalización). • Distribución de la fibrosis de predominio subpleural y/o paraseptal. • Fibrosis que compromete el parénquima pulmonar de forma parcheada. • Foco de fibroblastos. • Ausencia de características que sugieren diagnóstico alternativo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Existen algunos hallazgos histológicos de la columna 1 pero en un grado no tan marcado, lo cual impide el diagnóstico definitivo de UIP/FPI Y • Ausencia de características que sugieren diagnóstico alternativo. O • Solo panalización. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis con o sin distorsión de la arquitectura pulmonar, con características que favorecen un patrón no UIP o características típicas de UIP secundarias a otra causa. • Algunas características histológicas de la columna 1, pero con otras características que sugieren un diagnóstico alternativo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Características de otros patrones histológicos de enfermedades intersticiales (ausencia de focos de fibroblastos o fibrosis laxa) en todas las biopsias. • Hallazgos histológicos que indican otra enfermedad (neumonitis por hipersensibilidad, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis, LAM).

* Tabla modificada de American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 198 Number 5 | September 1 2018