

Esilato de nintedanibe para o tratamento  
de Fibrose Pulmonar Idiopática

Julho/2018



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	2
LISTA DE TABELAS.....	3
LISTA DE QUADROS .....	4
1. RESUMO EXECUTIVO .....	5
2. A DOENÇA .....	7
2.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS .....	7
2.2. TRATAMENTO RECOMENDADO .....	12
3. A TECNOLOGIA .....	14
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA .....	15
A. AVALIAÇÃO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	16
B. EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	17
C. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	31
D. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	37
5. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	41
6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	43
7. IMPLEMENTAÇÃO.....	43
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	45
10. REFERÊNCIAS.....	45
ANEXO I. ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE.....	48
ANEXO II . FLUXOGRAMA PRISMA – SELEÇÃO REALIZADA PELO DEMANDANTE .....	50



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO CURSO CLÍNICO DA FPII.....	11
FIGURA 2. SOBREVIVÊNCIA(4 ANOS) EM RELAÇÃO A MAGNITUDE DA MUDANÇA SERIAL NA CVF EM 6 MESES EM PACIENTES COM IPF. ....	12
FIGURA 3. ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS.....	25
FIGURA 4: MODELO DE MARKOV.....	31
FIGURA 5: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA CUSTO UTILIDADE NINTEDANIVE VS MELHORES CUIDADOS DE SUPORTE.....	36
FIGURA 6 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA CUSTO EFETIVIDADE POR ANOS DE VIDA GANHOS. ....	36



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: APRESENTAÇÕES E PREÇOS PROPOSTOS PARA A INCORPORAÇÃO DO NINTEDANIBE .....	15
TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO) .....	16
TABELA 3. ANÁLISES DE CUSTO-EFETIVIDADE E CUSTO UTILIDADE. ....	35
TABELA 4: CUSTOS UNITÁRIOS NINTEDANIBE. ....	38
TABELA 5: CUSTOS UTILIZADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. ....	38
TABELA 6. POPULAÇÃO CENÁRIO DE REFERÊNCIA. ....	39
TABELA 7. POPULAÇÃO CENÁRIO ALTERNATIVO.....	39
TABELA 8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	40



## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. FENÓTIPOS DA FPI .....	9
QUADRO 2. RECOMENDAÇÕES ATS/ERS/JRS/ALAT PARA A FPI.....	13
QUADRO 3. ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE E AVALIAÇÃO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	16
QUADRO 4. CARACTERÍSTICAS DE BASELINA DA POPULAÇÃO DO ESTUDO TOMORROW .....	18
QUADRO 5. PERFIL DE SEGUIMENTO DO ESTUDO TOMORROW .....	19
QUADRO 6. SEGUIMENTO DE PACIENTES DOS ESTUDOS INPULSIS I E INPULSIS II .....	21
QUADRO 7. CARACTERÍSTICAS DO BASELINE DOS PACIENTES NOS ESTUDOS INPULSIS I E INPULSIS II .....	22
QUADRO 8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA(GRADE).....	26
QUADRO 9. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE .....	32
QUADRO 10. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017. ....	35
QUADRO 11. TAXA DE SOBREVIVÊNCIA UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.....	39





## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Esilato de nintedanibe (OFEV®)

**Indicação:** Fibrose Pulmonar Idiopática

**Demandante:** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA.

**Contexto:** A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma forma crônica específica da pneumonia intersticial fibrosante progressiva de causa desconhecida, que corresponde ao padrão histológico e radiológico da pneumonia intersticial usual (PIU). É uma doença limitada aos pulmões e ocorre primariamente acima dos 50 anos sendo caracterizada pela piora progressiva da função pulmonar em associação com a deterioração da qualidade de vida e um mau prognóstico. No SUS estão disponíveis apenas cuidados paliativos para o tratamento da doença e o transplante de pulmão. Estima-se que no Brasil, mais de 8 mil novos pacientes por ano sejam afetados pela doença.

**Pergunta:** O uso do nintedanibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes adultos com fibrose Pulmonar idiopática quando comparado ao placebo ou ao comparador ativo?

**Evidências científicas:** A diferença na taxa de variação anual ajustada da capacidade vital forçada (CVF) foi de 125,3 ml (IC95% 77,7 a 172,8 ml,  $P < 0,001$ ) no estudo INPULSIS-I e de 93,7 ml (IC95% 44,8 a 142,7 ml,  $P < 0,001$ ) no INPULSIS-II. No estudo INPULSIS-I não houve diferença significativa entre os grupos nintedanibe e placebo no tempo até a primeira exacerbação aguda. Em INPULSIS-II, houve um benefício significativo com nintedanibe vs. placebo (HR 0,38, IC95%, 0,19 a 0,77,  $P = 0,005$ ). O evento adverso mais frequente nos grupos nintedanibe foi diarreia, responsável por 5% de pacientes terem deixado o estudo. Os desfechos de qualidade de vida (medido por meio do escore total de St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) e tempo para a morte, não apresentaram diferenças significativas.

**Avaliação econômica:** A análise de custo-utilidade e custo-efetividade resultaram em R\$ 490.296,21 por anos de vida ganhos e R\$ 606.140,45 por anos de vida ajustado pela qualidade (QALY). O modelo se baseou em dados de qualidade baixa (mortalidade) a muito baixa (exacerbação aguda) que adicionam um grau importante de incerteza nas probabilidades utilizadas. Há incertezas em relação a população da coorte hipotética, uma vez que os dados não estão disponíveis. O modelo mantém pacientes que tiveram piora na função pulmonar (queda acima de 10% na CVF predita).



**Avaliação de Impacto Orçamentário:** O impacto orçamentário calculado foi de R\$ 2.388.941.018,23 no horizonte de 5 anos. O estudo considera estimativas populacionais, de mortalidade e exacerbações agudas incertas e não calculou cenários alternativos para ilustrar variações nestes parâmetros, assim como variações de preço do medicamento e Market Share. Hoje o preço médio ponderado para compras públicas está em R\$ 206,79 por comprimido de 150 mg e R\$ 103,40 por comprimido de 100 mg de nintedanibe. Com estas variações o valor do impacto orçamentário em cinco anos pode chegar a R\$ 3.717.431.509,90.

**Experiência Internacional:** O National Institute for Health and Care Excellence – NICE recomenda o uso do nintedanibe como opção de tratamento para pacientes com FPI apenas nos casos em que o paciente apresentasse CVF entre 50 % e 80 % do valor predito, negociação de preço e interrupção do tratamento em caso de progressão da doença. O Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH recomenda o medicamentos nas mesmas condições contanto que o custo do medicamento não exceda o valor planejado para o medicamento pirfenidona. A Scottish Medicines Consortium - SMS aprovou para uso em pacientes com uma CVF predita menor ou igual a 80%. A Pharmaceutical Benefits Advisory Committee(PBS) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (Infarmed) recomendaram a inclusão do nintedanibe para tratamento da FPI sobre certas condições; concluindo que o medicamento permite, para alguns pacientes uma significativa melhora frente aos melhores cuidados de suporte.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foi detectada apenas uma tecnologia nova no horizonte para tratamento da FPI: a pirfenidona, que foi registrada na Anvisa em 2016, para o tratamento da FPI.

**Recomendação preliminar da CONITEC:** A CONITEC, em sua 67ª reunião ordinária, realizada no dia 13 de junho de 2018, recomendou a não incorporação no SUS do esilato de nintedanibe para fibrose pulmonar idiopática. Considerou-se que as evidências têm importantes incertezas em relação à eficácia do medicamento em longo prazo, e nos desfechos de sobrevida e melhora da qualidade de vida além da grande incerteza quanto à redução de episódios de deterioração aguda. A tecnologia mostrou uma razão de custo-efetividade e impacto orçamentário muito altos quando comparada aos melhores cuidados.



## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é definida como uma forma crônica específica da pneumonia intersticial fibrosante progressiva de causa desconhecida, que corresponde ao padrão histológico e radiológico da pneumonia intersticial usual (PIU) (2). A doença é limitada aos pulmões e ocorre primariamente em homens idosos sendo caracterizada pela piora progressiva da dispneia e da função pulmonar em associação com um mau prognóstico (2,3) Como uma doença progressiva, a FPI deteriora seriamente a qualidade de vida relacionada a saúde (4).

A FPI é a mais comum entre todas as doenças intersticiais crônicas que acometem o pulmão e sua história natural é variável e imprevisível e compreende uma evolução progressiva do processo fibrótico com eventuais respostas terapêuticas. Seu curso, porém, na maioria das vezes, é inexorável rumo ao óbito por insuficiência respiratória e hipoxemia grave ou outras enfermidades relacionadas com a fibrose pulmonar(2,5). O declínio reflete a progressiva acumulação da matriz extracelular, que resulta na destruição arquitetural do pulmão(6). O prognóstico da FPI é terrível, com metade de todos os pacientes progredindo para a morte por insuficiência respiratória dentro de 3 a 5 anos a partir do diagnóstico inicial (7) com uma mediana de sobrevivência a partir do diagnóstico de 2 a 3 anos, variando de 27,4 meses para aqueles com doença severa (CVF <55% predito) a 55,6 meses para pacientes com doença leve (CVF ≥ 70% predito)(8).

A definição da FPI requer a exclusão de outras formas de doença pulmonar Intersticial (ILD) associada com exposição ambiental, medicamentos ou doença sistêmica(3), seus sintomas habituais são dispneia progressiva e tosse, que podem ser incapacitantes. O diagnóstico é frequentemente desconsiderado, sendo os sintomas atribuídos ao tabagismo, DPOC ou até mesmo ao envelhecimento. Ocasionalmente, a doença é detectada em fase assintomática. O exame físico demonstra estertores em velcro nas bases pulmonares em até 90% dos casos. O baqueteamento digital é observado em 30-40% dos casos. Achados de hipertensão pulmonar podem ser observados em fases tardias da doença(9) A incidência da doença aumenta com o



avanço da idade, ocorrendo tipicamente na sexta ou sétima década de vida, sendo raros os casos em pacientes com menos de 50 anos. A doença é mais prevalente em homens e fumantes(3,9).

Não há estudos de larga escala avaliando a incidência e a prevalência da FPI que possibilitem estimativas formais.

A faixa da incidência da FPI foi estimada de forma conservadora em 3-9 casos por 100.000 por ano na Europa e na América do Norte(5). A incidência anual nos Estados Unidos foi de 7,9 novos casos por 100000 pessoas-ano em 2005 e de 5,8 novos casos por ano em 2010(10). No Canadá, estimou-se a partir dos dados do Canadian Institute for Health Information (CIHI) uma incidência de 18,7 por 100 000 por ano em 2011(11).

Dados apontam para uma menor incidência no Leste asiático, 1,2-4,16 por 100 mil, e na América do Sul onde dois estudos brasileiros calcularam a taxa de incidência em 0,26 por 100 mil em 1996 e 0,48 por 100 mil em 2010(12). Posteriormente, foi calculada a incidência e a prevalência, a partir da aplicação das taxas de estudos internacionais à população brasileira.

Em um estudo norte-americano, a incidência da doença foi estimada em 10,7 casos por 100 mil ao ano em homens e 7,4 casos por 100 mil em mulheres. Um segundo estudo no mesmo país, que utilizou um grande dados de assistência à saúde, estimou a incidência entre 6,8 a 16,3 por 100 mil habitantes por ano. No Reino Unido estima-se que a incidência seja cerca de 4,6 por 100 mil(3).

Estimativas de prevalência variam de 2 a 29 casos por 100 mil na população geral. (3) Nos Estados Unidos, em uma população de 18 a 64, dados de seguro de saúde estimaram a prevalência da FPI durante o período de 2004 a 2010 em 13,4 por 100000 em 2005 aumentando para 18 por 100000 no período de 2008 a 2010(10). No Canadá, a prevalência calculada para todas as idades foi de 41,8 por 100000(11).

Baddini-Martinez & Pereira calcularam a incidência anual de casos no País entre 3,5 a 5,1 casos por 100.000 habitantes e a prevalência entre 7,1 a 9,4 casos por 100.000 habitantes na população geral e 5,1-8,3 casos por 100.000(13) na população acima de 55 anos.

Em relação à mortalidade, dados da década de 80 mostraram que era maior no Reino Unido (>1/100 000) e menor na Alemanha e Estados Unidos (<0,2/100000). Dados mais recentes de 10 países chegaram à taxa de 4,68 (Suécia), 13,36 (Irlanda do Norte) por 100 mil utilizando-se de dados mais abrangentes e de 4,64 e 8,28 por 100 mil respectivamente na Espanha e Suécia.



Em relação ao Brasil, estudos demonstraram baixos níveis de mortalidade com um aumento de 0,65 por 100000 em 1996 para 1,21 por 100000 em 2010(12).

O prognóstico da FPI é ruim. Alguns estudos sugerem que a mediana do tempo de sobrevivência a partir do diagnóstico é de 2 a 3 anos. Sabe-se que o curso da doença é bastante variável e individualmente bastante difícil de ser previsto em um paciente(14) com alguns deles experimentando um rápido declínio, outros um progresso muito mais lento e há pacientes que apresentam períodos de relativa estabilidade intercalada com deterioração aguda na função pulmonar (fig. 1)(14,15). As características destes fenótipos estão descritos no quadro a seguir(16):

QUADRO 1. FENÓTIPOS DA FPI

Progressores lentos	Progressores rápidos	Pacientes que indiferentemente à sua progressão, apresentam exacerbações agudas de sua FPI.
São a maioria dos pacientes e evoluem com uma deterioração lenta e progressiva da função pulmonar. No momento do diagnóstico relatam sintomas de duração superior a 24 meses, ou que sobrevivem mais de 3 anos após o diagnóstico. Podem ter tempos de sobrevivência médios de até 6 anos; costumam mostrar uma diminuição sutil da CVF ou DLCO, com uma queda anual de aproximadamente 130 a 210 ml por ano; 5 a 20 % destes pacientes podem ter exacerbações que podem	São a minoria de pacientes ( entre 10 a 15%) que tem uma rápida deterioração dos sintomas e da função pulmonar. São aqueles pacientes que no momento do diagnóstico relatam sintomas de menos de 6 meses de evolução, com deterioração importante dos seus testes de função respiratória ou aqueles que mostram uma queda na CVF de mais do que 10% ou da DLCO de mais de 15% em 6-12 meses. Podem progredir à insuficiência respiratória em um período de alguns meses a 1 ou 2 anos. Comparado com o fenótipo de progressão lenta, nestes pacientes geralmente domina ainda mais o sexo	São aqueles pacientes que, independentemente do tipo de progressão, têm sua evolução alterada por episódios de exacerbações agudas. Embora possa levar a morte, inevitavelmente o leva a um degrau mais baixo de sua função pulmonar do que anteriormente estava.



precipitar uma fase final da sua doença. masculino, história de tabagismo e apresentam diferente perfil de expressão gênica.

A deterioração aguda em pacientes com FPI pode ocorrer a qualquer tempo, tendo causas diversas, tais como uma infecção viral ou ainda ter causa desconhecida, situação na qual é definida como exacerbação aguda. Este quadro não está bem esclarecido, possivelmente fatores como infecções virais ocultas ou poluição do ar com subsequente aceleração da resposta fibroproliferativa podem estar envolvidos no processo(1,2,10).

A incidência de exacerbações agudas na FPI tem sido reportada de forma bem variada, isso vem ocorrendo devido a diferença nas populações estudadas, nas definições da utilizadas ou na metodologia do estudo(17). A incidência é estimada em 5 a 10% - podendo chegar a 20%(16)- dos pacientes anualmente e são as principais causas de hospitalização e morte(2,3,8,14).

Pacientes com uma exacerbação aguda tem uma redução significativa na mediana do tempo de sobrevivência(18) do que aqueles que não apresentaram a exacerbação (15,5 vs 60.6 meses do diagnóstico da FPI) e tem baixa taxa de sobrevivência em 5 anos (18,4% vs. 50%, respectivamente)(18) (14). As implicações no prognóstico são profundas e estima-se que 46% das mortes na FPI são precedidos por uma exacerbação aguda(17).

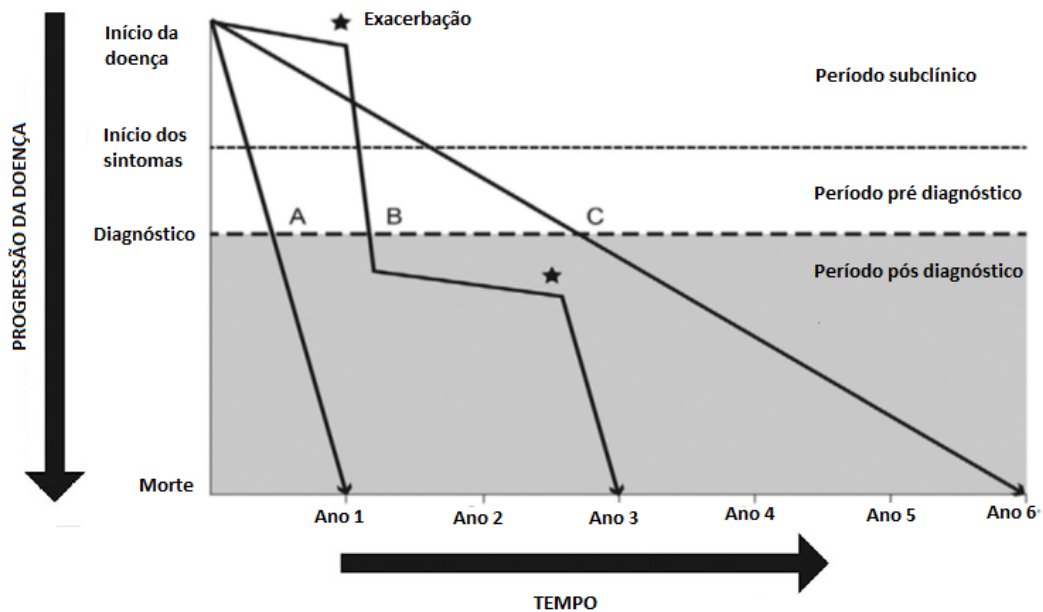


FIGURA 1. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO CURSO CLÍNICO DA FPI. A RAZÃO DE DETERIORAÇÃO PARA O FIM DA VIDA PODE SER RÁPIDA(A), LENTA(C) OU MISTA(B), COM PERÍODOS DE RELATIVA ESTABILIDADE INTERCALADA COM PERÍODOS DE DECLÍNIO AGUDO. LEY ET AL . 2011, ADAPTADO.

Muitas variáveis clínicas têm se mostrado importantes na FPI para prever a sobrevivência ou a mortalidade. No entanto, a acurácia destes preditores podem variar devido à natureza e variação no desenho dos estudos(5). Fatores como presença de comorbidades (enfisema, refluxo gástrico, hipertensão pulmonar (20)), foram associadas com um pior prognóstico da doença, sem no entanto, haver comprovação que o tratamento das comorbidades tem influencia nos desfechos clínicos da FPI(14). Outros fatores, tais como idade (mais alto), gênero (masculino), tabagismo, são relacionados a um pior prognóstico, mas há incertezas sobre esta relação. A sobrevivência foi significativamente associada com o IMC (alto) que pode estar relacionada com má nutrição ou elevado gasto de energia. Outros fatores são dispneia e uso de suplemento de Oxigênio(2,14,15).

A linha de base do teste de função pulmonar tem demonstrado variada associação com a sobrevivência(6,19). Os testes de função pulmonar mais associados com o prognóstico são CVF, capacidade pulmonar total e DLCO. Pacientes com doença leve, moderada ou severa (categorizados respectivamente por % CVF predito: > 70, 55-69% e <55%) tem uma mediana do tempo de sobrevivência de 55,6, 38,7 e 27, 4 meses, respectivamente. Pacientes com doença leve, moderada ou severa (categorizados por DLco% predito: >50, 35-49% <35%, respectivamente) tem uma mediana de tempo de sobrevivência de 67,3, 47,8 e 31,3 meses(19).



Estudos apontam que um percentual predito da CVF é um indicador confiável, válido e responsivo da condição clínica em pacientes com FPI e que um declínio no percentual de 2 a 6 %, embora pequeno, representa uma diferença clinicamente importante (14). As Mudanças na CVF são superiores a linha base da CVF como preditivos de mortalidade e possuem maior valor prognóstico que os dados de base(20,21). Um declínio da CVF entre 6 e 12 meses pode predizer a mortalidade ou necessidade do transplante (22). Um declínio absoluto de  $\geq 10\%$  assim como um declínio marginal de 5-10% são preditivos de mortalidade, o que o que torna este desfecho um robusto marcador de prognóstico na FPI (figura 2)(6,14). No entanto, estes dados são úteis para estratificação do risco de mortalidade ou da gravidade da doença, mas não podem predizer o risco de curto prazo da progressão da doença(23). Dessa forma, a mortalidade ainda é considerada como desfecho primário ideal em ensaios clínicos uma vez que não há desfechos substitutos bem estabelecidos(24)

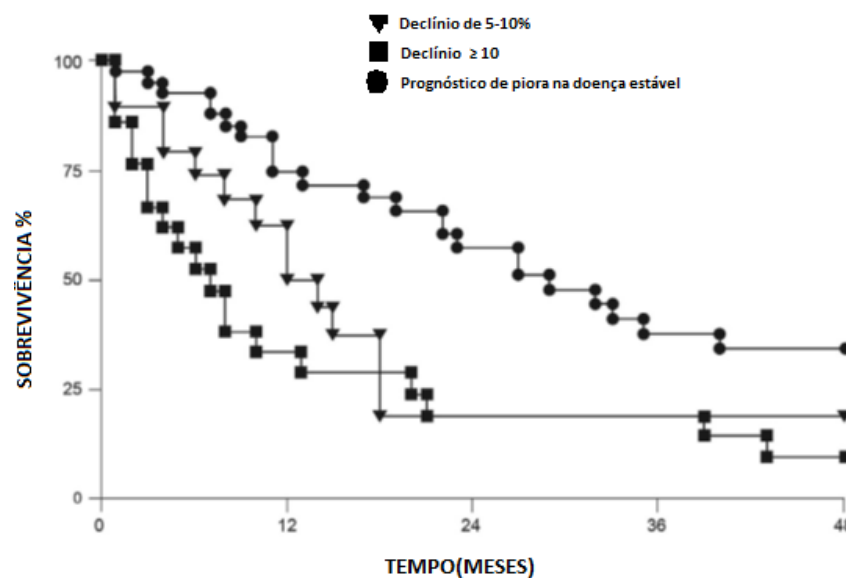


FIGURA 2. SOBREVIVÊNCIA(4 ANOS) EM RELAÇÃO A MAGNITUDE DA MUDANÇA SERIA NA CVF EM 6 MESES EM PACIENTES COM IPF. LEY ET AL, 2011. ADAPTADO .

## 2.2. Tratamento recomendado

O Ministério da Saúde do Brasil não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da FPI. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia, todos paliativos e transplante de pulmão. A atualização da Diretriz da ATS/ERS/JRS/ALAT(3) de 2015, faz as recomendações constantes na quadro 2 para o tratamento farmacológico da FPI.





QUADRO 2. RECOMENDAÇÕES ATS/ERS/JRS/ALAT PARA A FPI

Medicamento	Recomendação
<b>Varfarina</b>	Recomendação forte contra o uso
<b>Prednisona + Azatioprina + N-acetilcisteína</b>	Recomendação forte contra o uso
<b>Ambrisentana</b>	Recomendação forte contra o uso
<b>Imatinibe</b>	Recomendação forte contra o uso
<b>Nintedanibe</b>	Recomendação condicional para o uso
<b>Pirfenidona</b>	Recomendação condicional para o uso
<b>Macitentana, Bosentana</b>	Recomendação condicional contra o uso
<b>Sildenafil</b>	Recomendação condicional contra o uso
<b>Terapia com antiácido</b>	Recomendação condicional para o uso
<b>N- acetilcisteína (monoterapia)</b>	Recomendação condicional contra o uso
<b>Terapia para Hipertensão pulmonar (HAP) na FPI associada à HAP.</b>	Recomendação condicional contra o uso .

De acordo com a Diretriz do NICE (atualizada em 2017) não há evidência conclusiva que o uso de quaisquer intervenções farmacológicas modificadoras da doença aumente a sobrevivência de pessoas com FPI. A diretriz recomenda o uso do nintedanibe e da pirfenidona condicionado a preço, a condição de a pessoa possuir capacidade vital forçada entre 50% e 80% do valor predito e a descontinuidade do tratamento em caso de progresso da doença. Em relação ao uso da ambrisentana, azatioprina, bosentana, cotrimoxazol, micofenolato de mofetil, prednisolona, sildenafil e varfarina a recomendação é para a não utilização. Há uma recomendação condicional ao uso da n-acetilcisteína cujos benefícios ainda são incertos e a recomendação de tratar as comorbidades de acordo com as melhores práticas(25).

Em estágios relativamente avançados da doença, os pacientes podem ter uma saturação basal de hemoglobina muito pouco alterada, mas cai de maneira evidente com o exercício e essa queda deve ser o parâmetro utilizado para a indicação de oxigenoterapia. Existem poucos dados



na literatura para dar suporte a esta indicação e pelo menos um estudo retrospectivo não encontrou vantagens na sobrevida, mas a experiência clínica é que a oxigenoterapia pode melhorar a capacidade de exercício e a qualidade de vida (16).

### 3. A TECNOLOGIA

**Princípio Ativo:** Esilato de nintedanibe

**Tipo:** MEDICAMENTO

O nintedanibe é uma molécula pequena que age como inibidor triplo de tirosina quinase, incluindo os receptores: receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  e  $\beta$ , receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) 1-3 e receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. O nintedanibe liga-se competitivamente ao sítio de ligação de ATP desses receptores e bloqueia a sinalização intracelular, que é crucial para a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, que por sua vez são mecanismos essenciais para a patologia da FPI. Além disso, nintedanibe inibe as quinases Flt-3, Lck, Lyn e Src. O nintedanibe, portanto, atua inibindo a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, células envolvidas no desenvolvimento da fibra do colágeno na FPI diminuindo a progressão da doença em um amplo perfil de fenótipos de pacientes com FPI.

**Nome comercial:** OFEV

**Fabricante:** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA.

**Demandante:** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA

**Data da solicitação:** 21/12/2017

**Indicação aprovada na Anvisa:** Tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática(FPI). Também indicado em combinação com o docetaxel para tratamento de pacientes com câncer de pulmão de pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, com histologia de Adenocarcinoma, após primeira linha de quimioterapia à base de platina.

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento da FPI

**Posologia e Forma de Administração:** 150 mg duas vezes por dia administrados em intervalos de 12 horas. O tratamento pode ter a dose reduzida para 100 mg, duas vezes ao dia



ou ainda ser interrompido em caso de reações adversas ou elevação de transaminases hepática (>3 vezes o limite superior de normalidade) até que as situações tenham sido solucionadas.

**Patente:** PI 0014735-4 válida até 10 de julho de 2022.

**Preço proposto para incorporação:**

TABELA 1: APRESENTAÇÕES E PREÇOS PROPOSTOS PARA A INCORPORAÇÃO DO NINTEDANIBE

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) **	Preço praticado em compras públicas***
100 MG CAP MOLE CT BI AL X 60	R\$ 73,68	R\$ 98,93	103,40
150 MG CAP MOLE CT BI AL X 60	R\$ 137,93	R\$ 204,45	R\$ 206,79

\*Preço apresentado pelo demandante. \*\*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 16/02/2018.

\*\*\*Banco de preços em Saúde, acesso em 22/05/2018.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade conhecida ao nintedanibe, amendoim, soja ou qualquer excipiente e durante a gravidez.

**Precauções:** A diarreia foi o evento adverso mais frequente e deve ser tratada aos primeiros sinais com hidratação adequada e medicamentos antidiarreicos e pode exigir interrupção do tratamento. Náuseas e vômitos podem ocorrer, e caso haja persistência dos sintomas mesmo com tratamento de suporte adequado, pode ser necessário reduzir ou interromper o tratamento. Em caso, de interrupção do tratamento, o mesmo pode ser reiniciado com dose reduzida (100 mg) ou completa. Em caso de sintomas severos e persistentes, o tratamento com nintedanibe deve ser descontinuado. Casos de lesões hepáticas induzidas por drogas foram relatadas com o tratamento, portanto, os níveis de transaminases hepáticas bilirrubina devem ser investigadas ao início do tratamento e monitoradas durante os três primeiros meses de tratamento e periodicamente. O tratamento com o nintedanibe não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave+ (Child-Pugh B ou Child-Pugh C) aqueles com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) devem ser tratados com dose reduzida. Pacientes com risco conhecido de sangramento devem ser tratados apenas se o benefício esperado superar o risco potencial. O tratamento em pacientes com maior risco cardiovascular requer cuidado e a interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de isquemia miocárdica aguda.

#### 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA



O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do nintedanibe 100 e 150 mg, para FPI, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

<b>População</b>	Adultos com fibrose Pulmonar idiopática
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	nintedanibe
<b>Comparação</b>	Placebo
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Mudança na capacidade vital forçada (CVF)
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), preferencialmente

**Pergunta:** O uso do nintedanibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes adultos com FPI comparado ao placebo?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante selecionou oito referências: Richeldi et al., 2011, Richeldi et al., 2014, Corte et al., 2015, Coorte et al., 2015, Cottin et al., 2015, Raghu et al., 2015, Maher et al., 2016, Richeldi et al., 2016.

#### a. Avaliação pela Secretaria-executiva da CONITEC

Os estudos selecionados pelo demandante e a análise crítica destes, realizada pela Secretaria-Executiva da CONITEC, quanto aos critérios de elegibilidade são descritos no quadro abaixo.

QUADRO 3. ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE E AVALIAÇÃO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDO	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Richeldi et al., 2011	x	
Richeldi et al., 2014	x	
Corte et al., 2015		Análise post hoc dos resultados dos estudos INPULSIS I e INPULSIS II avaliando segurança e tolerabilidade do medicamento - resumo de congresso



<b>Cottin et al., 2015</b>	Artigo não responde à pergunta PICO
<b>Corte et al., 2015</b>	Análise agrupados dos resultados dos estudos INPULSIS I e II e TOMORROW – resumo de congresso
<b>Raghu et al., 2015</b>	Artigo não responde à pergunta PICO
<b>Maher et al., 2016</b>	Estudo aberto, não está em conformidade com a pergunta PICO.
<b>Richeldi et al., 2016.</b>	<i>Análise agrupada dos dados dos estudos INPULSIS I e II e TOMORROW.</i>

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO. Com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

#### **b. Evidência Clínica**

Ao todo, foram considerados dois três estudos referentes a um estudo de fase II e dois ensaios clínicos de fase III em replicata, cujas características e resultados serão apresentados a seguir.

##### Estudo TOMORROW(26)

Estudo clínico fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. que avaliou a eficácia e segurança de quatro doses diferentes de nintedanibe oral (50 mg uma vez por dia, 50 mg duas vezes por dia, 100 mg duas vezes por dia ou 150 mg duas vezes por dia) comparadas a placebo. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses e o desfecho primário avaliado foi taxa anual de declínio na capacidade vital forçada. Desfechos secundários incluíram exacerbações agudas e qualidade de vida (medido com o St. George’s Respiratory Questionnaire – SGRQ).

Um total de 432 pacientes adultos com FPI foram randomizados para receber 4 doses de nintedanibe. Foram recrutados pacientes com 40 anos ou mais cuja doença estivesse



consistente com aos critérios publicados pela American Thoracic Society (ATS) e a European Respiratory Society (ERS) e que tivessem recebido o diagnóstico há menos de 5 anos antes da seleção. Os pacientes elegíveis precisavam ter sido submetidos à tomografia computadorizada de alta resolução a menos de um ano antes da randomização e ter uma capacidade vital forçada de 50% ou mais de seu valor predito e uma capacidade de difusão do pulmão para o monóxido de carbono entre 30 e 79% do seu valor predito. As características da linha de base da população no estudo TOMORROW estão dispostas no quadro 4.

QUADRO 4. CARACTERÍSTICAS DE BASELINA DA POPULAÇÃO DO ESTUDO TOMORROW

	TOMORROW	
<b>Características</b>	nintedanibe (150 mg) n=85	Placebo n=85
<b>Sexo masculino(%)</b>	65(76,5)	65(76,5)
<b>Idade (DP)</b>	65,4(97,8)	64,8(8,6)
<b>Tempo desde o diagnóstico da FPI</b>	1,0(1,2)	1,4(1,5)
<b>CVF</b>		
<b>Média, L (DP)</b>	2,7(0,8)	2,8(0,8)
<b>% do valor predito(DP)</b>	79,1(18,5)	81,7(17,6)
<b>DLCO, % valor predito, média(DP)</b>	47,5(11,0)	48,4(12,9)
<b>SpO<sub>2</sub>%, % média (DP)</b>	95,6(1,7)	95,3(2,2)

#### Resultados

O desfecho primário não mostrou diferença significativa entre os grupos de pacientes recebendo altas doses de nintedanibe e o grupo placebo. A razão anual de declínio da CVF no



grupo recebendo nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia foi 0,06 litros (IC95% -0,14, 0,02) quando comparado com 0,19 litros no grupo placebo (IC95%, -0,26 a -0,12 ( $p=0,06$  com o procedimento de teste fechado para multiplicidade;  $p=0,01$  com o teste hierárquico). A diferença foi correspondente a uma redução de 68,4% na taxa anual de declínio da CVF.

A incidência de exacerbações agudas foi menor no grupo recebendo nintedanibe 150 mg comparada ao grupo placebo (2,4 vs 15,7 por 100 pacientes anos,  $P=0,02$ ). Em relação a mortes por causas respiratórias foram verificadas 2 mortes no grupo nintedanibe 150 mg contra 8 no grupo placebo ( $p=0,06$ ). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação a mortes por quaisquer causas.

As análises dos desfechos secundários mostraram que o número de pacientes que sofreram um decréscimo na CVF de mais do que 10% foi menor no grupo nintedanibe 150 mg comparado ao grupo placebo: 23% vs 44 % (OR 0,415, IC 95% 0,227 a 0,775,  $p=0,004$ ), mudança absoluta da média ajustada a partir da linha de base da CVF foi maior no grupo placebo que o grupo nintedanibe 150 mg (-0,24 litros vs 0,12 litros,  $P<0,001$ ) e melhor qualidade de vida (-0,66 vs. 5,46,  $P=0,007$ ) na escala SGRQ (escala de 0 a 100, onde valores menores indicam melhor qualidade de vida).

Em geral a incidência de reações adversas foi semelhante entre os grupos, embora a proporção de pacientes com reações adversas graves tenham sido menores e no grupo recebendo 150 mg de nintedanibe (37,1% vs 30,6%), no entanto, a maior proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas encontrou-se no grupo intervenção (30,6% vs 25,9%). Os eventos adversos mais frequentes foram diarreia (11,8% vs 0%), náuseas (4,7% vs 0%) e vômitos (2,4% vs 1,2%).

QUADRO 5. PERFIL DE SEGUIMENTO DO ESTUDO TOMORROW

TOMORROW		
	Placebo	nintedanibe 150 mg
<b>Início Do Estudo</b>	87	86
<b>Completaram</b>	61	53
<b>Não completaram</b>	26	33



<b>Desvio do protocolo</b>	2	-
<b>Não tratado</b>	2	1
<b>Evento adversos</b>	21	27
<b>Desistência</b>	2	4
<b>Outros</b>	0	1

#### Estudo INPULSIS I e INPULSIS II(27):

Os estudos INPULSIS 1 e 2 são dois estudos clínicos (replicatas) fase III, randomizados, duplo-cegos controlado por placebo em grupos paralelos realizado em 205 locais em 24 países as Américas, Europa, Ásia e Austrália com acompanhamento de 52 semanas. Esses estudos compararam a eficácia e segurança do nintedanibe 150 mg duas vezes por dia ao placebo em pacientes com FPI. O desfecho primário analisado foi redução na taxa de declínio da CVF e os desfechos secundários incluíram tempo até a primeira exacerbação aguda e mudanças *da linha de base* no escore SGRQ (St. George's Respiratory Questionary). Uma comissão independente de monitoramento dos dados regulamente revisou os dados, particularmente em relação a eventos adversos graves e aqueles que poderiam levar a descontinuação do tratamento, resultados de exames laboratoriais e feito recomendações em relação a continuação dos ensaios clínicos. Um comitê de adjudicação independente dos investigadores e cujos membros não tinham conhecimento das atribuições do grupo revisaram a documentação médica para julgar a causa primária de todas as mortes. O comitê também julgou todos os eventos adversos relatados pelos investigadores locais como exacerbações agudas a fim de determinar se os eventos preencheram os critérios para uma exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática, conforme definido no protocolo.





Foram randomizados 1066 pacientes (515 pacientes no estudo INPULSIS I e 551 no INPULSIS II) em uma razão de 3:2 (devido aos efeitos colaterais gastrointestinais, descontinuações prematuras e para aumentar a chance de pacientes receberem a droga ativa) para receber nintedanibe 150 mg por dia ou placebo por 52 semanas. Uma resposta interativa por telefone e por um sistema WEB foi utilizado para realizar randomização.

Os critérios de elegibilidade foram: pessoas com idade igual ou maior que 40 anos e que tenham recebido um diagnóstico de FPI nos últimos 5 anos. Critérios adicionais de elegibilidade foram ter uma CVF maior ou igual a 50% do valor predito, capacidade pulmonar para monóxido de carbono (DLco) entre 30 e 79% e tomografia computadorizada de alta resolução realizada até 12 meses. Foi permitida a terapia concomitante com prednisona até 15 mg/dia contanto que a dose tenha sido estabelecida até duas semanas antes do screening. Pacientes tomando outras terapias para FPI foram excluídos. Após seis meses de tratamento no estudo, pacientes cujas condições se deterioraram poderiam receber azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, N-acetilcisteína, ou mais que 15 mg por dia de prednisona, ou o equivalente a critério do investigador.

O desfecho primário avaliado foi a taxa anual de declínio das CVF (medida em milímetros por ano). Os desfechos secundários foram tempo até a primeira exacerbação aguda e mudança na linha base no score SGRQ e mudança absoluta da linha base da CVF (em milímetros e como porcentagem do valor predito) e, proporção dos pacientes que o valor predito da CVF não declinou por mais do que 5 % ou mais que 10 % até a semana 52, e mortalidades. Um total de 513 pacientes no INPULSIS I e 548 pacientes no INPULSIS II receberam ao menos uma dose do medicamento em estudo. Os dados referentes à alocação dos pacientes no grupo nintedanibe e placebo e as descontinuações ocorridas, estão descritas no quadro a seguir.

QUADRO 6. SEGUIMENTO DE PACIENTES DOS ESTUDOS INPULSIS I E INPULSIS II

	INPULSIS I		INPULSIS II	
	Placebo	nintedanibe 150 mg	Placebo	nintedanibe 150 mg
<b>Início Do Estudo</b>	204	309	219	329
<b>Completoaram</b>	174	260	179	272
<b>Não completoaram</b>	30	49	40	57



<b>Desvio do protocolo</b>	2	-	-	2
<b>Evento adversos sérios ou fatais</b>	10	9	23	24
<b>Evento adversos não fatais.</b>	5	16	7	18
<b>Desistência<sup>1</sup></b>	12	23	7	9
<b>Perda de seguimento</b>	-	-	1	2
<b>Outros</b>	1	1	2	2

<sup>1</sup> No estudo INPULSIS I não há na descrição ou informação se a desistência foi causada ou não devido a eventos adversos do tratamento.

Nos resultados do INPULSIS II, esta informação é mais clara.

As caracterizas da linha de base dos pacientes estão descritos a seguir:

QUADRO 7. CARACTERÍSTAS DO BASELINE DOS PACIENTES NOS ESTUDOS INPULSIS I E INPULSIS II

Características	INPULSIS – 1		INPULSIS-2	
	nintedanibe	placebo	nintedanibe	placebo
<b>Sexo masculino (%)</b>	251(81,2)	163(79,9)	256(77,8)	171(78,1)
<b>Idade (DP)</b>	66,9(8,4)	66,9(8,2)	66,4(7,9)	67,1(7,50)
<b>Tempo desde o diagnóstico da FPI (DP)</b>	1,7(1,4)	1,6(1,6)	1,6(1,3)	1,6(1,3)
<b>Terapia com corticosteroides (%)</b>	68(22,0)	43(21,1)	68(20,7)	46(21,0)



CVF				
<b>Média (DP)</b>	2757(735)	2845(820)	2673(776)	2619(787)
<b>Mediana (DP)</b>	2700	2721	2615	2591
<b>% do valor predito</b>	79,5(17)	80,5(17,3)	80,0(18,1)	78,1(19,0)
<b>DLco % do valor predito(DP)</b>	47,8(12,3)	47,5(11,7)	47,0(14,5)	46,4(14,8)
<b>SpO<sub>2</sub>- % (DP)</b>	95,9(2,0)	95,9(1,9)	95,8(2,6)	95,7(2,1)

#### Resultados

A diferença na taxa de variação anual ajustada da CVF foi de 125,3 ml (IC95% 77,7 a 172,8 ml, P <0,001) no INPULSIS-1 e de 93,7 ml (IC95% 44,8 a 142,7 ml, P <0,001) no INPULSIS-2.

A diferença da mudança média ajustada a partir da linha de base da CVF (em percentagem do valor predito) foi de 3,2(IC95% 2,1 a 4,3, p<0,001) no estudo INPULSIS I e 3,1(IC95% 1,9 a 4,3, p<0,001) no estudo INPULSIS II.

Nos dois estudos a diferença de respondedores (definido como aqueles pacientes que tiveram declínio da CVF menor que 5 pontos percentuais ) foi maior no grupo nintedanibe comparado ao grupo placebo: No INPULSIS I, OR 1,85 ( IC 95% 1,28 a 2,66) e INPULSIS II (OR 1,79, IC95% 1,26 a 2,55). A diferença entre os grupos quanto à perda de menos de 10 pontos percentuais da CVF também foi significativa entre os grupos, no INPULSIS I 70,6% dos pacientes do grupo intervenção tiveram resposta enquanto 56,9% obtiveram resposta no grupo placebo (OR 1,29, IC95% 0,89 a 1,86 p>0.001). O estudo INPULSIS 2 não demonstrou diferença significativa neste desfecho(OR 1,29, 0,89 a 1,86 p=0,18)

No estudo INPULSIS-I não houve diferença significativa entre os grupos nintedanibe e placebo no tempo ate a primeira exacerbação aguda. Em INPULSIS-2, houve um beneficio significativo com nintedanibe vs. placebo (HR 0,38, IC95%, 0,19 a 0,77, P = 0,005).

A proporção de pacientes que morreram em ambos os estudos por alguma causa no período de 52 semanas de tratamento foi 5,5 % no grupo nintedanibe e 7,8 % no grupo placebo (HR 0,70; IC95% 0,43 a 1,12; P=0,14).

Para os desfechos da média ajustada na alteração do escore total SGRQ não houve diferença significativa no estudo INPULSIS I (4,3 pontos no grupo nintedanibe vs 4,39 pontos no



grupo placebo, diferença de -0,05 ; IC95% -2,50 a 2,40, p=0,97). No estudo INPULSIS II houve um pequeno aumento do escore ao final de 52 semanas (consistente com menos deterioração qualidade de vida) no grupo nintedanibe comparado ao grupo placebo (2,80 pontos vs 5,48 pontos; diferença de -2,69, IC95%, -4,95 a -0,43; p=0,02).

O evento adverso mais frequente nos grupos nintedanibe foi diarreia, responsável por 5% de pacientes terem deixado o estudo. As taxas de diarreia foram 61,5% e 18,6% nos grupos nintedanibe e placebo, respectivamente, no INPULSIS-1; e 63,2% e 18,3% nos grupos nintedanibe e placebo, respectivamente, no INPULSIS-2 e tempo para a morte, não houve diferença significativa.

#### Limitações dos estudos:

A mediana dos participantes do estudo possuía doença leve no início dos estudos com CVF acima de 70% do valor predito e DLCO acima de 35%.

Os estudos não incluíram pacientes abaixo de 40 anos, aqueles considerados graves (CVF abaixo de 50 %), pacientes que poderiam necessitar de transplante, histórico de infarto do miocárdio nos últimos 6 meses e angina instável a cerca de um mês ou que tivessem risco trombótico ou de sangramento.

Os desfechos primários avaliados, embora considerados de grande utilidade para avaliação do prognóstico do paciente são incapazes de predizer a progressão da doença em curto prazo.

Desfechos específicos importantes como sobrevida não foram passíveis de avaliação devido ao tempo de estudo de apenas 52 semanas.

Outro desfecho importante, tempo até a exacerbação aguda não foi possível de ser avaliada, sendo consideradas a incidência de exacerbação aguda durante os estudos.



### Análise do risco de viés

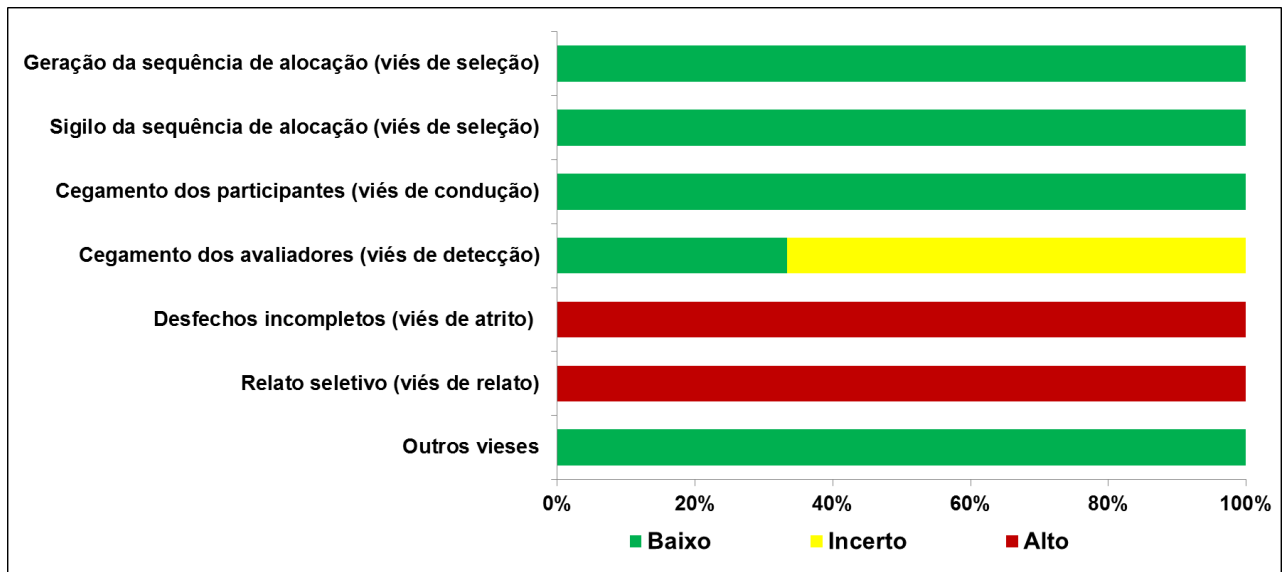


FIGURA 3. ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS

O protocolo de ambos os estudos está disponível. Alguns resultados de desfechos e informações considerados importantes não são incluídos nos artigos avaliados.

Houve perda de dados e perda de seguimento em um dos estudos avaliados. As análises dos estudos INPULSIS não foram feitas por intenção de tratar.

Os estudos INPULSIS relata que a dose de 100 mg de nintedanibe utilizada para redução da dose de 150 mg de nintedanibe em caso de intolerância, possuía tamanho e forma diferentes. Levando-se em conta o elevado caso de reações adversas frente ao placebo, em especial diarreia, pode haver risco de quebra do cegamento para avaliadores.

### Qualidade da evidência - GRADE

O demandante avaliou a qualidade dos estudos pela ferramenta SIGN considerando a qualidade da evidência relativa aos desfechos Declínio na CVF, Tempo até uma exacerbação aguda, alteração no escore SGRQ, redução de mortalidade e eventos adversos, alta. A análise foi refeita utilizando o Sistema GRADE. Avaliou-se como moderada a evidência para os desfechos taxa anual de declínio da CVF e progressão da doença, baixa para de mortalidade (por todas as causas e causas respiratórias) e muito baixa para o desfecho tempo até a exacerbação aguda.



**Pergunta:** O uso do nintedanibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Adultos com fibrose Pulmonar idiopática quando comparado ao Placebo?

**Bibliografia:** Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med.* 2016 Apr;113:74-9(28). Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis(27). *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2071-82. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011 Sep 22;365(12):1079-87(26).

### QUADRO 8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA(GRADE)

Nº dos estudos	Avaliação da qualidade						Nº de pacientes		Efeito		Qualidade
	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nintedanibe	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Taxa anual ajustada de declínio da Capacidade Vital Forçada (seguimento: média 52 semanas; avaliado com: ml)											
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	723	508	-	MD <b>112.4 ml menos</b> (79.6 menos para 144.3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Tempo até as exacerbações agudas (seguimento: média 52 semanas; avaliado com: Casos por 100 pacientes-ano)											



3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	33/723 (4.6%)	44/508 (8.7%)	<b>HR 0.53</b> (0.34 para 0.83)	<b>40 menos por 1.000</b> (de 14 menos para 56 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Mortalidade todas as causas (seguimento: média 52 semanas)											
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	38/723 (5.3%)	43/508 (8.5%)	<b>HR 0.70</b> (0.46 para 1.08)	<b>25 menos por 1.000</b> (de 6 mais para 45 menos)	⊕⊕○○ BAIXA
Mortalidade por causas respiratórias											
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	26/723 (3.6%)	29/508 (5.7%)	<b>HR 0.62</b> (0.34 para 1.13)	<b>21 menos por 1.000</b> (de 7 mais)	⊕⊕○○ BAIXA



										para 37 menos)	
Mudança da linha base no Score de St. George Respiratory Questionnaire (seguimento: média 52 semanas; avaliado com: Diferença da mudança de linha de base)											
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	683	491	-	mean 2.5 pontos menor (3.59 menor para 0.5 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos graves											
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	217/723 (30.0%)	153/508 (30.1%)	RR 0.99 (0.83 para 1.18)	3 menos por 1.000 (de 51 menos para 54 mais)	⊕⊕○○ BAIXA
Eventos adversos não graves											
2	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	654/723 (90.5%)	421/508 (82.9%)	RR 1.13 (1.07)	108 mais por 1.000 (de 58	⊕⊕⊕○ MODERADA





									para 1.20)	mais para 166 mais)	
Mudança absoluta média ajustada da linha base da CVF (avaliado com: % do valor predito)											
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	723	508	-	<b>MD 3.3 % mais alto</b> (2.5 mais alto para 4.1 mais alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Declínio maior ou igual a 10% (progressão da doença) (seguimento: média 52 semanas)											
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	207/719 (28.8%)	202/506 (39.9%)	<b>OR 0.71</b> (0.57 para 0.88)	<b>79 menos por 1.000</b> (de 30 menos para 125 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

a. Alto risco de viés.

b. Os estudos possuem evidência de heterogeneidade para o desfecho.



c. O tempo médio até a primeira exacerbação aguda não foi passível de medição devido ao pequeno número de desfechos.

d. O intervalo de confiança largo com resultados demonstrando nenhuma diferença entre os estudos ou favorecendo tanto a intervenção quanto o controle. .



### c. Avaliação Econômica

Um modelo de Markov foi desenvolvido por análise de coorte usando probabilidades de transição dependentes de tempo e constantes para descrever o declínio na função pulmonar e incidência de primeiras exacerbações agudas no tempo de vida da coorte. Um conjunto de estados de saúde mutuamente exclusivos foi definido. Foi considerado que cada estado representa a condição de saúde total de seus membros. Possíveis transições foram definidas entre cada um dos estados de saúde e a probabilidade de cada transição ocorrendo dentro de um período determinado de tempo (um ciclo) foi atribuída para cada transição possível.

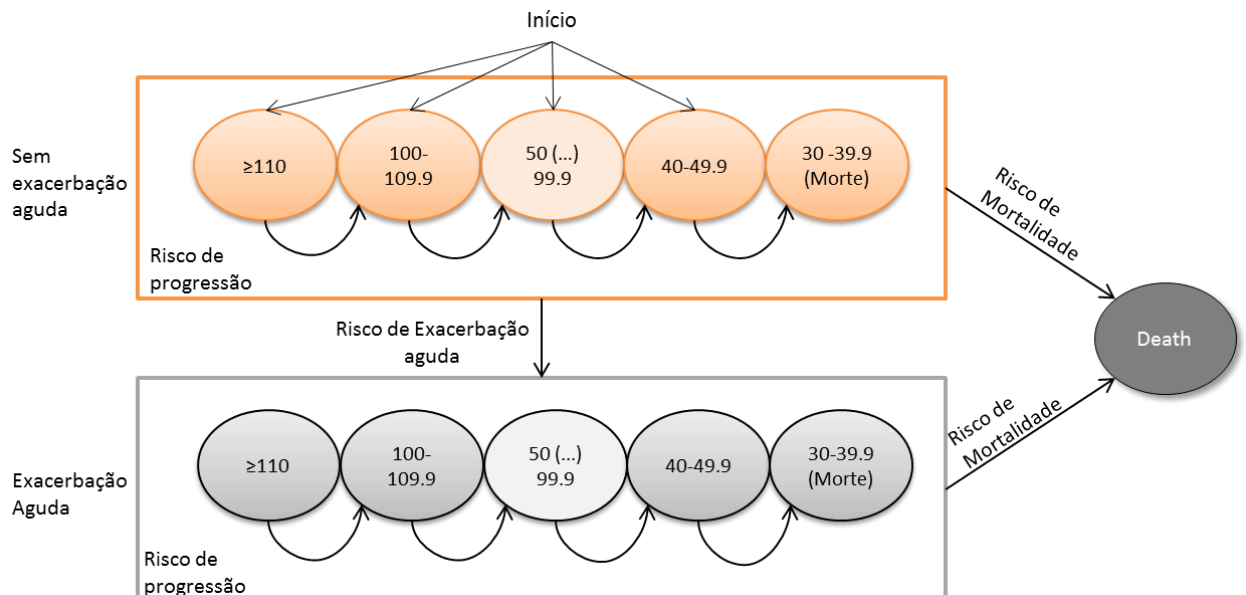


FIGURA 4: MODELO DE MARKOV. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.

A coorte entra no modelo em estados de saúde cvf%pred diferentes sem exacerbação. As transições possíveis são:

- Morte;
- perda de função pulmonar (progressão para um estado de saúde com CVF%pred mais baixo);
- exacerbação;
- perda de função pulmonar combinada com exacerbação;
- permanecer no mesmo estado de saúde.



Transições foram avaliadas por um período de 3 meses. Essa duração de ciclo é consistente com a duração do estudo clínico entre pontos de tempo de observação.

Uma correção de meio-ciclo foi aplicada para todos os custos e benefícios de saúde.

Foi suposto que uma vez que a coorte progrediu para um CVF%pred mais baixo ela não regride para estados de saúde com função pulmonar melhorada (CVF%pred mais alto). Ainda, uma vez que uma exacerbação ocorre, a coorte não pode voltar a um estado de saúde sem exacerbação e continua nos estados de saúde com histórico de exacerbação.

Perda de função pulmonar foi definida como uma diminuição de 10 pontos em CVF%pred dentro de 3 meses, o que está em concordância com a opinião de especialistas clínicos e com a literatura. A morte poderia ocorrer de duas maneiras:

a) Em qualquer ponto no modelo (e a partir de cada estado de saúde) baseado na análise de sobrevida dos dados de estudo clínicos.

b) No ponto em que pacientes chegam ao nível de CVF%pred de 30%, que foi suposto ser um nível insustentável de função pulmonar.

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

QUADRO 9. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo -efetividade	Adequado.
2. Tecnologia/intervenção	nintedanibe	Adequado.
3. Comparador	Melhores cuidados de suporte	Adequado.
4. População-alvo	Pacientes adultos com FPI	Adequado
5. Desfecho	Anos de vida ajustado pela qualidade (QALY) e anos de vidas salvo.	Adequado.



6. Horizonte temporal adequado	Até o fim da vida (lifetime)	Adequado.
7. Duração de cada ciclo	3 meses	Adequado. Está em conformidade com a duração do estudo clínico entre os pontos de tempo de observação.
8. Taxa de desconto	5% (para resultados clínicos e econômicos)	Adequado.
9. Perspectiva	SUS	Adequado.
10. Modelo	Markov	Adequado.
11. Tipos de custos	<p>Custos relacionados com o tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Custos de aquisição do medicamento;</li><li>– Custos de eventos adversos relacionados ao tratamento;</li><li>– Custos de testes de função hepática;</li><li>– Medicamentos concomitantes.</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• Custos de monitoramento;</li><li>• Custos da oxigenoterapia;</li><li>• Custos de Exacerbação;</li><li>• Custos de fim da vida (paliativo).</li></ul>	Parcialmente adequado. Os custos relacionados à aquisição dos medicamentos pressupõem a inclusão do medicamento no Convênio ICMS 87/02 e anexo do decreto 2.803/01 e Coeficiente de Adequação de Preços (CAP).
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	O custo anual de R\$ 99.280,00	Adequado. Custo anual calculado a partir do custo diário apresentado pelo demandante, R\$ 275,80, considerando um ano = 360 dias. Considerou-se que 27,9 % dos pacientes passariam



		para a dose de 100 mg ao menos uma vez.
13.Busca por evidência	Descrito no item 4- Busca de evidências	Adequado.
14.Origem dos dados econômicos	Preço de Medicamento proposto, SIGTAP para procedimentos.	Adrquado.
15.Origem dos dados de efetividade	NMA	Parcialmente adequado. O demandante não forneceu os dados do estudo (Symmetron and BI, NMA report 2014 – data on file) nem o mesmo fazia parte das evidências apresentadas.
16.Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 490.296,21 por ano de vida ganho e R\$ 606.140,45/QALY	Adequado.
17.Análise de sensibilidade	Análise sensibilidade univariada e análise de sensibilidade probabilística	Parcialmente adequado. Em relação ao custo do medicamento, o limite superior não incluiu o preço com ICMS 18% ou o custo PF sem impostos.
18.Resultado das análises de sensibilidade	Para a análise univariada, o parâmetro que mais influenciou o modelo foi mortalidade. A sensibilidade probabilística. 97,70% das iterações o nintedanibe encontra-se no primeiro quadrante e em 2,30% no quarto quadrante do plano de custo-utilidade O nintedanibe em relação ao melhor cuidado de suporte apresenta uma custo-utilidade média de R\$ 595.886,47 após 1.000 iterações	Adequado.



Os resultados das análises de custo utilidade e custo-efetividade estão descritos na tabela 3.

TABELA 3. ANÁLISES DE CUSTO-EFETIVIDADE E CUSTO UTILIDADE. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.

	nintedanibe	Melhor cuidado de suporte	Incremental
<b>Custo total</b>	R\$ 290.859,58	R\$ 69.506,42	R\$ 221.353,16
<b>Anos de vida</b>	4,35	3,90	0,45
<b>QALYs</b>	3,32	2,95	0,37
<b>Custo-efetividade por ano de vida ganho</b>			R\$ 490.296,21
<b>Custo-efetividade por QALY</b>			R\$ 606.140,45

#### ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Foi realizada análise de sensibilidade variando-se 10 parâmetros do modelo. De acordo com os resultados o parâmetro que mais influenciou no modelo foi a probabilidade em mortalidade.

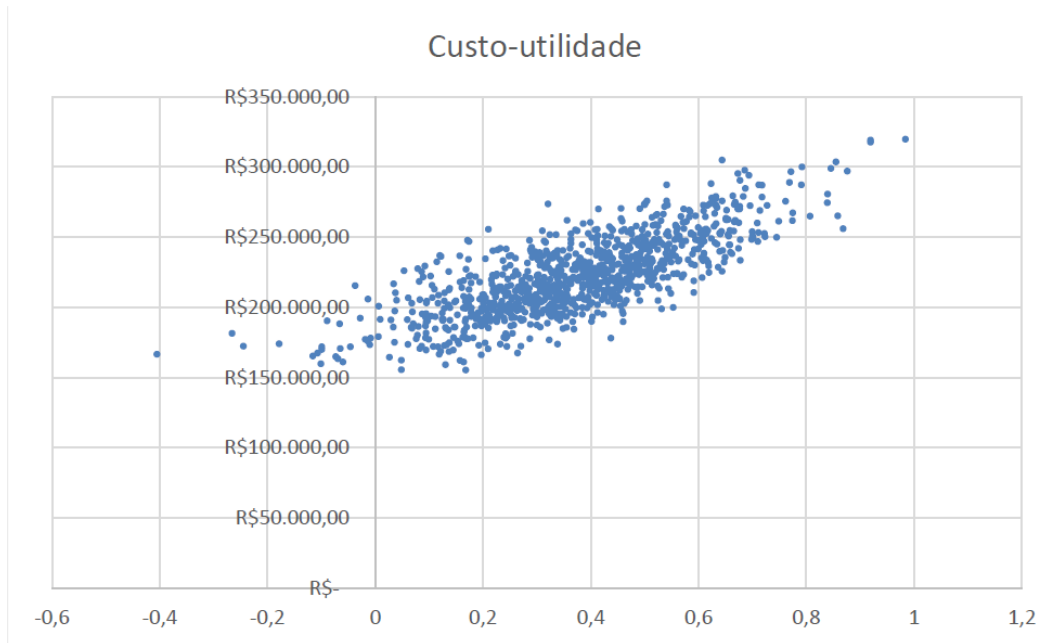
QUADRO 10. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.

<b>Caso base:</b>		R\$ 606.140,45
Cenários:	Usando o limite inferior	Usando o limite superior
Probabilidades em mortalidade	R\$373.004,82	R\$5.501.627,19
Probabilidade de exacerbação	R\$580.937,97	R\$689.524,11
Probabilidade de progressão	R\$584.213,05	R\$636.428,81
Probabilidade de descontinuação	R\$573.762,76	R\$655.140,24
Custo do tratamento	R\$576.620,05	R\$635.660,28
Uso de recurso de monitorização	R\$605.756,79	R\$606.550,34
Custo do oxigenoterapia	R\$606.118,06	R\$606.162,24
Custo evento exacerbação	R\$606.140,20	R\$606.140,20
Custo do final da vida	R\$606.141,60	R\$606.138,71
Utilidades do estado de saúde	R\$618.017,21	R\$594.711,48

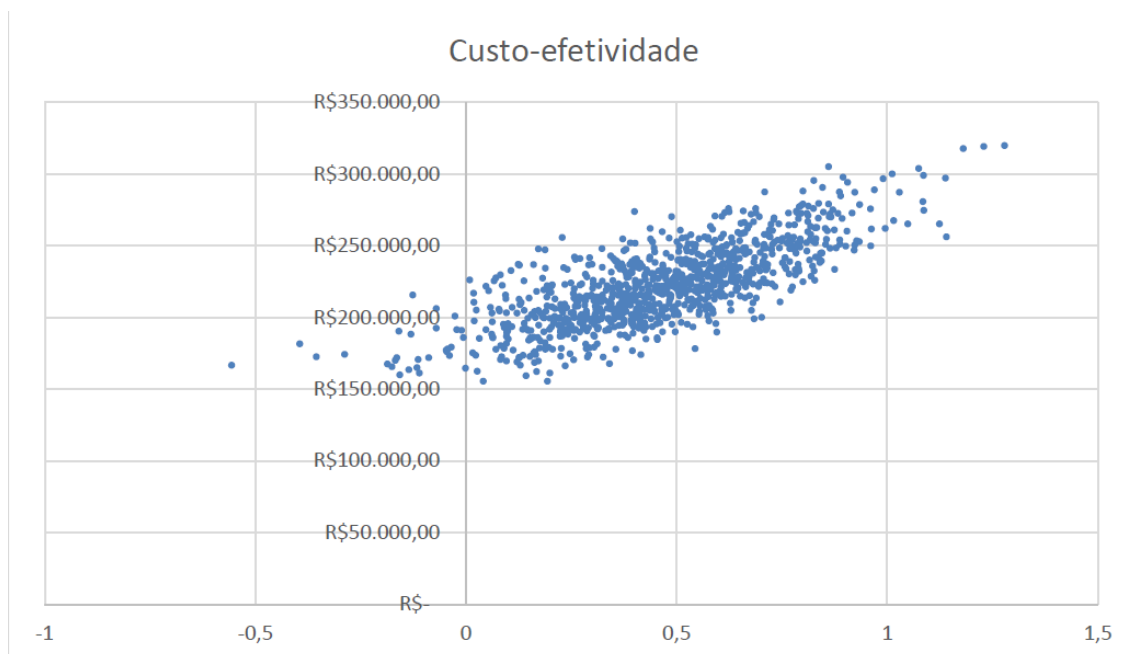
Na sensibilidade probabilística, 97,70% das interações, o nintedanibe encontra-se no primeiro quadrante e em 2,30% no quarto quadrante do plano de custo-utilidade O nintedanibe



em relação ao melhor cuidado de suporte apresenta um custo-utilidade médio de R\$ 595.886,47 após 1.000 interações.



**FIGURA 5: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA CUSTO UTILIDADE NINTEDANIVE VS MELHORES CUIDADOS DE SUPORTE. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.**



**FIGURA 6 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA CUSTO EFETIVIDADE POR ANOS DE VIDA GANHOS. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.**





Limitações do estudo:

Os dados de eficácia foram projetados para 10 anos com base nos dados de 12 meses dos estudos INPULSIS 1 e 2.

Os dados de eficácia foram obtidos de uma comparação indireta que não foi disponibilizada no dossiê, assim, não foi possível avaliar a sua adequação metodológica.

A análise econômica utiliza dados do EQ-5D relatados por pacientes dos estudos clínicos INPULSIS para determinar valores de utilidade de estados de saúde. O estudo foi multicêntrico realizado em vários países e podem não refletir preferências da população Brasileira.

CVFA coorte hipotética que distribui os pacientes em cada um dos estados de saúde baseou-se em resumos de congresso. Tanto esse quanto os estudos INPULSIS I e II e o seu estudo de dados agrupados não disponibilizam a informação sobre a característica em termos de CVF da população do estudo. De acordo com os dados apresentados pelo demandante. O estudo INPULSIS tinha predominantemente pacientes com doença leve (CVF % predito >70).

Os dados de mortalidade e sobrevida foram obtidos por meio de extrapolação paramétrica dos dados com base em análise de sobrevida dos estudos INPULSIS I e II. O nível de certeza (qualidade da evidência) avaliada pelo sistema GRADE foi baixo.

Os dados referente às probabilidades de exacerbação aguda foram obtidos por meio de extrapolação paramétrica dos dados com base em análise de sobrevida dos estudos INPULSIS I e II. O nível de certeza (qualidade da evidência) avaliada pelo sistema GRADE para o desfecho foi muito baixa indicando acrescentando um considerável nível de incerteza ao modelo.

A análise de sensibilidade não incluiu possíveis variações do preço do medicamento em relação a isenção de impostos sugeridos pelo demandante assim como a variação na proporção de pacientes que precisam de um ajuste de dose durante o tratamento.

#### **d. Análise de Impacto Orçamentário**



A análise de impacto orçamentário do uso do nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática no SUS optou-se pela adoção de um modelo dinâmico sendo considerados como população pacientes adultos acima de 18 anos com FPI. Foi utilizado as estimativas de Baldini-Martinez e Pereira que por sua vez utilizaram estimativas internacionais do estudo de Raghu e colaboradores. Foram projetados o número de brasileiros acima de 18 anos pela estimativa do IBGE, utilizando uma incidência de 0,0056% e prevalência de 0,011%. Foi inserida no modelo de impacto orçamentário uma taxa de diagnóstico de 50% em cada um dos anos avaliados

Foram incluídas as curvas de mortalidade da população avaliada e as taxas de exacerbações utilizadas na análise de custo-efetividade em cada braço comparados (melhores cuidados e nintedanibe). No cenário não foi considerado o uso off-label do medicamento e possíveis demandas por judicialização.

Para avaliação do cenário proposto, com a inclusão do nintedanibe, foi considerada uma taxa de difusão de 30% no primeiro ano, 60 % no segundo ano, 80 % no terceiro ano e 100 % a partir do 4 ano de utilização da tecnologia. Os custos do medicamento foram definidos para as apresentações do nintedanibe de 150 mg e 100 mg pelo PMVG sem impostos e aplicação da CAP de 19,28%. No caso da apresentação de 150 mg foi acrescido um desconto de 24,46%, resultando na proposta de R\$ 8.274,04 para a apresentação de 150 mg e R\$ 4.420,56 para a apresentação de 100 mg. Por dia de tratamento foram considerados os seguintes custos:

TABELA 4: CUSTOS UNITÁRIOS NINTEDANIBE. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.

Medicamento	Dose	Nº cápsulas diária	Custo cápsula	Custo diário
nintedanibe	150 mg	2	R\$ 147,35	R\$ 275,80
nintedanibe	100 mg	2	R\$ 73,68	R\$ 147,35

Foi considerado o dado que 27,9% dos pacientes nos estudos INPULSIS 1 e 2 precisaram de redução da dose inicial de 150 mg para 100 mg 2x ao dia em pelo menos algum momento do tratamento.

TABELA 5: CUSTOS UTILIZADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO, DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.

Parâmetro	Custo
Tratamento nintedanibe (custo anual)	R\$113.058,35
Tratamento melhor cuidado de suporte (custo anual)	R\$8.054,68
Acompanhamento (custo anual)	R\$2.248,88
Oxigenoterapia (custo anual)	R\$23.223,17



Evento adverso gastrointestinal (custo por evento)	R\$10,00
Custo da exacerbação aguda (custo por evento)	R\$986,26

Foi considerado uma taxa de sobrevivência de acordo com a tabela abaixo para os anos 1 a 5:

QUADRO 11. TAXA DE SOBREVIVÊNCIA UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.

Ano referência	Melhores cuidados	nintedanibe
0	1	1
1	0,914269	0,932704049
2	0,738141	0,786006101
3	0,563439	0,6275558
4	0,425519	0,491957616

Assim, a população no cenário de referência e no cenário proposto estão dispostos na tabelas 6 e 7.

TABELA 6. POPULAÇÃO CENÁRIO DE REFERÊNCIA. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.

	2018	2019	2020	2021	2022
População acima de 18 anos	153.424.622	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649
Novos Pacientes com FPI	17.556	8.712	8.832	8.949	9.061
Novos Pacientes Diagnosticados	8.778	4.356	4.416	4.474	4.530
Market Share de NDB	0	0	0	0	0
Pacientes em uso de NDB	0	0	0	0	0
Market Share de BSC	100%	100%	100%	100%	100%
Pacientes em uso de BSC	8.778	12.382	13.556	14.040	15.229
<b>Total de Pacientes</b>	<b>8.778</b>	<b>12.382</b>	<b>13.556</b>	<b>14.040</b>	<b>15.229</b>

TABELA 7. POPULAÇÃO CENÁRIO ALTERNATIVO. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.

	2018	2019	2020	2021	2022
População acima de 18 anos	153.424.622	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649
Novos Pacientes com FPI	17.556	8.712	8.832	8.949	9.061
Novos Pacientes Diagnosticados	8.778	4.356	4.416	4.474	4.530
Market Share de NDB	30%	60%	80%	100%	100%
Pacientes em uso de NDB	2.633	5.070	7.901	10.897	13.092



Market Share de BSC	70%	40%	20%	-	-
Pacientes em uso de BSC	6.145	7.360	6.623	4.320*	2.253*
<b>Total de Pacientes</b>	<b>8.778</b>	<b>12.430</b>	<b>14.524</b>	<b>15.217</b>	<b>15.345</b>

TABELA 8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. DOSSIÊ BOEHRINGER INGELHEIM, 2017.

	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
	(Em Reais)					
Cenário de referência	219.506.776,44	203.568.340,06	281.954.521,69	343.755.770,07	392.620.276,62	1.441.405.684,89
Cenário proposto	424.554.231,39	476.614.355,78	742.969.736,63	1.001.899.387,63	1.184.308.991,68	3.830.346.703,12
Impacto orçamentário	205.047.454,94	273.046.015,72	461.015.214,94	658.143.617,56	791.688.715,06	2.388.941.018,23

#### Limitações do estudo:

O valor do custo anual do tratamento apresentado pela empresa considera a inclusão do princípio ativo no convênio ICMS 87/02 para a desoneração de ICMS para vendas realizadas com fármacos e medicamentos destinados a órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, e ainda, inclusão do princípio ativo na atualização do Anexo do Decreto nº 3.803/01, para concessão de regime especial de utilização do crédito presumido de PIS/Pasep e COFINS, e aplicando-se o Coeficiente de adequação de preços de 19,28% o que pode não ser observado na prática.

Os dados que embasaram a valor para custos de monitoramento por faixa de CVF%predita não estão bem estabelecidos. O estudo in pulsus citado como fonte não disponibiliza esta informação que também não foi disponibilizada pelo demandante.

A prevalência e a incidência utilizada na análise base foram estimadas a partir de da população geral acima de 18 anos. Todavia, não foi possível reproduzir o cálculo realizado para estimar a prevalência e incidência utilizadas no impacto orçamentário, tomando como base o estudo de Raghu et al. As estimativas utilizadas por Baldini-Martinez e Pereira foram consideradas inadequadas pois partiu de prevalências e incidência calculadas em uma população de faixa etária específica (>18 anos) e que foram aplicadas a população geral,



considerando que a doença afeta mais os idosos, o cálculo realizado com toda a população pode reduzir consideravelmente as estimativas.

O Market Share de 30 % no primeiro ano, 60 e 80 %, respectivamente no segundo e terceiro anos, chegando a 100 % a partir do quarto ano pode não refletir a realidade. Embora haja opção no mercado brasileiro para o tratamento da FPI, esta não está incorporada ao SUS. Portanto, no cenário proposto, o ideal seria a utilização de 100% do *Market Share* já no primeiro ano. O demandante não informou os critérios utilizados para estimar a taxa abordada no estudo.

Não foi realizada análises de sensibilidade ou cenários que incluíssem incertezas tais como variação da prevalência, incidência, custo do medicamento, variação da taxa de diagnóstico e do Market Share como também alterações na incidência de substituições da apresentação de 150 mg pela de 100 mg devido à necessidade de ajuste de dose ao longo do tratamento.

A reavaliação utilizando-se o proposta sem desconto estimou um impacto orçamentário de R\$ 3.118.364.529,40 em cinco anos. Hoje, considerando a média das compras públicas, o impacto orçamentário seria no período de 5 anos, de R\$ 3.528.624.613,88. Considerando-se um Market Share de 100% já no primeiro ano, teríamos um impacto de R\$ 3.717.431.509,90.

Foi aplicada ao modelo de impacto orçamentário estimativas de mortalidade e de incidência de exacerbações agudas. As estimativas se baseiam em evidências cuja certeza foram consideradas baixa a muito.

O impacto orçamentário considera que no cenário alternativo, todos os pacientes vão necessitar de oxigenoterapia o que pode não ocorrer em pacientes com doença leve e função pulmonar normal.

## **5. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS**

### National Institute for Health and Care Excellence - NICE

Avaliação do NICE em 2016 recomendou o uso do nintedanibe como opção de tratamento para pacientes com FPI apenas nos casos em que o paciente apresentasse CVF entre 50 % e 80 % do predito, negociação de preço e interrupção do tratamento em caso de



progressão da doença (um declínio confirmado na porcentagem predita da CVF de 10% ou maior) em qualquer período de 12 meses(1).

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH

O CADTH recomendou em 2015 que o nintedanibe fosse incluído para o tratamento da FPI obedecendo aos critérios de clínicos de CVF maior ou igual a 50% do valor predito e que o tratamento fosse descontinuado se o CVF absoluta declinasse pelo menos  $\geq 10$  dentro de um intervalo de 12 meses e na condição de o paciente estar sob cuidado de um especialista com experiência no diagnóstico e manejo da IPF além de que o custo do medicamento não excedesse o valor planejado para o medicamento pirfenidona(29)

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC/Australia(30)

O PBAC recomendou a inclusão do nintedanibe para tratamento da IPF sobre certas condições concluindo que o medicamento permite, para alguns pacientes um significativo melhora na efetividade frente aos melhores cuidados de suporte. Na ocasião, outro medicamento, a pirfenidona foi considerada com um relevante comparador secundário, considerando-os com similar efetividade clínica. Por fim a agência concluiu que o custo efetividade seria aceitável em conjunto com medidas de compartilhamento de risco que permitiriam uma certeza adicional.

Scottish Medicines Consortium - SMS/Escócia(31)

O Scottish Medicines Consortium avaliou em 2015 o nintedanibe e concluiu que, comparado ao placebo, o medicamento reduz o declínio da função pulmonar avaliada pela capacidade vital forçada em pacientes adultos com IPF. O medicamento foi aprovado para uso em pacientes com uma CVF predita menor ou igual a 80%.

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. - Infarmed/PORTUGAL(32)

Avaliação do nintedanibe é positiva, sendo uma opção válida para uma doença órfã. Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.



## 6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e CortellisTM, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI). Utilizaram-se os termos “idiopathic pulmonary fibrosis”, “idiopathic interstitial pneumonia”, “usual interstitial pneumonia”, “fibrosing alveolitis”, “pulmonary fibrosis” e “lung fibrosis”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com o nintedanibe, tecnologia objeto de análise deste relatório.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) e U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Diante ao exposto, foi detectada apenas uma tecnologia nova no horizonte para tratamento da FPI: a pirfenidona, que foi registrada na Anvisa em 2016, para esta indicação clínica. A designação de droga órfã da tecnologia para a FPI foi concedida no EMA e FDA em 2004, sendo que a concessão do registro nessas Agências ocorreu em 2011 e 2014, respectivamente.

É importante esclarecer que a busca não apontou tecnologias em fase 2 de pesquisa clínica para FPI.

## 7. IMPLEMENTAÇÃO

Caso o medicamento nintedanibe para tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática seja incorporado ao SUS, este será disponibilizado pelo Componente Especializado/ Básico/ Estratégico da Assistência Farmacêutica e as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com Fibrose Pulmonar Idiopática terão prazo máximo de cento e oitenta dias para



efetivar, mediante PCDT, sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do nintedanibe para tratamento da FPI é baseada em ensaios clínicos randomizados de fase II e III. Para o desfecho primário, variação da taxa ajustada de CVF, o medicamento mostra um considerável benefício, embora não esteja claro a relação deste parâmetro com o benefício em termos de sobrevida. Para este desfecho o nível de evidência foi moderado.

Para outros desfechos secundários, porém importantes como mortalidade, tempo até a primeira exacerbação aguda e qualidade de vida, o nível de certeza na evidência foi de nível baixo a muito baixo o que torna incerto se o medicamento realmente traz algum benefício quanto a esses resultados. Especificamente em relação às exacerbações agudas, sabe-se que é um desfecho grave que precede a maioria das mortes por FPI e pode levar a uma queda brusca na função pulmonar, no entanto, não há estudos que evidenciem com uma maior certeza um benefício neste sentido do nintedanibe comparado à melhores cuidados.

Os estudos TOMORROW, INPULSIS I e II avaliaram em sua maioria pacientes com função pulmonar normal e com CVF acima de 50% e que ao longo do estudo não progredissem para a necessidade de transplante. Como não foram avaliados pacientes com função pulmonar abaixo de 50%, não há dados robustos sobre o benefício nessa população nem há estudos que indiquem benefício em pacientes sujeitos ao transplante pulmonar ou que progridem para tal condição.

Destaca-se a perda considerável de participantes em ambos os estudos, sendo maior no grupo do nintedanibe, contribuindo para aumentar as incertezas quanto ao real efeito do medicamento na progressão da doença.

A análise de custo-utilidade e custo-efetividade resultaram em R\$ 490.296,21 por anos de vida ganhos e R\$ 606.140,45 por QALY, valores considerados altos tendo em vista o benefício limitado da intervenção. Este valor pode ser ainda maior considerando que nenhum medicamento tem evidência suficiente para garantir que o parâmetro mais influente no modelo, a probabilidade de mortalidade, tenha redução.





O impacto orçamentário é alto: 2.388.941.018,23 em cinco anos, podendo chegar a um valor de R\$ 3.717.431.509,90 se considerarmos a disponibilização para toda a população com FPI.

## 9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 67ª reunião ordinária, realizada no dia 13 de junho de 2018, recomendou a não incorporação do esilato de nintedanibe para fibrose pulmonar idiopática no SUS. Considerou-se que nos estudos apresentados o tempo de acompanhamento dos pacientes, por se tratarem de estudos de curto prazo, geram incertezas em relação a real eficácia do medicamento no retardo da progressão da doença, em especial com relação ao benefício trazido ao paciente em termos de resultados de sobrevida e melhora da qualidade de vida. Além disso, há incerteza quanto à prevenção ou redução da deterioração aguda na FPI, evento que foi considerado crítico por preceder hospitalizações e mortes em pacientes com a doença. A tecnologia apresenta razão de custo-efetividade alta quando comparada aos melhores cuidados disponibilizados pelo SUS, atrelada a benefício incerto e limitado que gera um impacto orçamentário elevado em 5 anos.

## 10. REFERÊNCIAS

1. National Institute For Health and Care Excellence. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. 2016 [citado 3 de maio de 2018]. 39 p. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597>
2. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. março de 2017;55(2):94–103.
3. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de julho de 2015;192(2):e3-19.
4. Furukawa T, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kataoka K, Nishiyama O, et al. The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF. *Respir Res*. janeiro de 2017;18(1):18.
5. RUBIN AS, MOREIRA JDS, PORTO NDS, IRION KL, MOREIRA RF, SCHEIDT B. Fatores prognósticos em fibrose pulmonar idiopática. *J Pneumol*. 2000;26:227–34.



6. Russell A-M, Adamali H, Molyneaux PL, Lukey PT, Marshall RP, Renzoni EA, et al. Daily Home Spirometry: An Effective Tool for Detecting Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* outubro de 2016;194(8):989–997.
7. Poletti V, Ravaglia C, Buccioli M, Tantalocco P, Piciucchi S, Dubini A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognostic evaluation. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2013;86(1):5–12.
8. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirol Carlton Vic.* abril de 2016;21(3):427–37.
9. Adalberto Sperb Rubin, Alfredo Nicodemos da Cruz Santana, André Nathan Costa, Bruno Guedes Baldi, Carlos Alberto de Castro Pereira, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho -, et al. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* v. 38. junho de 2012;S1–133.
10. Raghu G, Chen S-Y, Hou Q, Yeh W-S, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J.* julho de 2016;48(1):179–86.
11. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J.* julho de 2016;48(1):187–95.
12. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* setembro de 2015;46(3):795–806.
13. Baddini-Martinez J, Pereira CA. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? *J Bras Pneumol.* 2015;41:560–1.
14. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* junho de 2015;109(6):661–670.
15. Ley B, Collard HR, King TEJ. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de fevereiro de 2011;183(4):431–40.
16. Departamento de Doenças Intersticiais da, Associação Latino-americana de Tórax (ALAT). Recomendações para o diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática [Internet]. Associação Latino-americana de Tórax (ALAT); 2015 [citado 21 de maio de 2018]. Disponível em: <https://alatorax.org/es/descargar/adjunto/241-ajdjuc-fpialat2015-21junio2017-port-electronico.pdf>
17. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* agosto de 2016;194(3):265–275.
18. Song JW, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* fevereiro de 2011;37(2):356–363.
19. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* dezembro de 2011;184(12):1382–1389.



20. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. maio de 2012;67(5):407–11.
21. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. abril de 2010;35(4):830–836.
22. Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Brown KK, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Gender-Age-Physiology Index Stage for Predicting Future Lung Function Decline. *Chest*. fevereiro de 2016;149(2):491–8.
23. Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, et al. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. março de 2014;52(2):136–43.
24. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. julho de 2011;140(1):221–9.
25. National Institute For Health and Care Excellence. Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management [Internet]. 2013 [citado 3 de maio de 2018]. Disponível em: [www.nice.org.uk/guidance/cg163/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109690087877](http://www.nice.org.uk/guidance/cg163/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109690087877)
26. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 22 de setembro de 2011;365(12):1079–87.
27. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 29 de maio de 2014;370(22):2071–82.
28. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials. *Respir Med*. abril de 2016;113:74–9.
29. CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC). Common Drug Review - CADTH CDEC Final Recommendation: Nintedanibe [Internet]. 2015 [citado 3 de maio de 2018]. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0426\\_Ofev\\_Oct-19-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0426_Ofev_Oct-19-15.pdf)
30. PBAC. NINTEDANIB, Public Summary Document [Internet]. 2016 [citado 20 de maio de 2018]. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/nintedanib-psd-november-2016.pdf>
31. Scottish Medicines Consortium (SMC). Nintedanib 100mg and 150mg capsules (Ofev®) [Internet]. 2015 [citado 20 de maio de 2018]. Disponível em: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2044/nintedanib\\_ofev\\_final\\_september\\_2015\\_amended\\_061015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2044/nintedanib_ofev_final_september_2015_amended_061015_for_website.pdf)
32. INFARMED/SNS. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR - Nintedanib [Internet]. 2017. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Ofev+%28nintedanib%29/f16d4913-3006-42f9-98d3-0ed7a748cb22>



## **ANEXO I. ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE**



Base	Estratégia	Resultado
Medline (Pubmed)	systematic[sb] AND ("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[tiab] AND (Nintedanibe[tiab] OR ofev))	12
	(Therapy/Broad[filter]) AND ("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[tiab] AND (Nintedanibe[tiab] OR ofev))	75
EMBASE	'idiopathic pulmonary fibrosis':ab,ti and 'Nintedanibe':ab,ti or 'ofev'/exp or 'ofev' and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [meta analysis]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim)"	167
Lilacs	(ti:Nintedanibe AND ti:idiopathic pulmonary fibrosis)	0
SCIELO	(ti:Nintedanibe AND ti:idiopathic pulmonary fibrosis)	0
Cochrane (CENTRAL)	Nintedanibe in Title, Abstract, Keywords and idiopathic pulmonary fibrosis in Title, Abstract, Keywords	46
TOTAL		300



## ANEXO II . FLUXOGRAMA PRISMA – SELEÇÃO REALIZADA PELO DEMANDANTE

