

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título

Nintedanibe para doença pulmonar intersticial

NATS Responsável

*Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde
do Instituto Nacional de Cardiologia*

Outubro de 2023

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Nintedanibe para Doença pulmonar intersticial

Local e data: Rio de Janeiro, 11 de outubro de 2023

Nome do NATS elaborador do PTC: NATS do Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Potenciais conflitos de interesse: nenhum dos pareceristas possui quaisquer conflitos de interesse

CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real.¹ Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde.² Na avaliação da segurança, possíveis riscos associados ao uso de uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

SOBRE ESTE *TEMPLATE*

Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto 'Apoio técnico-científico à tomada de decisão judicial em Saúde no Brasil', desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir de adaptações das Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos, do Ministério da Saúde, versão publicada em 2021.³

O PTC elaborado a partir deste *template* tem como objetivo a avaliação da eficácia e segurança da tecnologia em questão e apresentação dos custos anuais, como ferramenta para subsidiar a tomada de decisão judicial em saúde.

As principais diferenças entre esse *template* e as recomendações das ‘Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos’, do Ministério da Saúde¹ incluem:

- Ausência de análises econômicas

Este documento não se presta à análise de juízo de valor dos custos por meio de análises econômicas completas, como a avaliação de custo-efetividade, custo-*utility*, bem como análises de impacto orçamentário. Esta abordagem segue em consonância com o contexto de utilização do PTC, que não envolve um cenário de incorporação ou desincorporação de tecnologias em sistemas ou serviços de saúde, mas de deferimento ou indeferimento de cessão frente a casos individuais concretos.

- Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos por meio da ferramenta de Risco de Viés da Cochrane.²

Diferentemente das Diretrizes do Ministério da Saúde, que recomendam o uso da ferramenta de Risco de Viés da Cochrane versão 2.0 (RoB 2.0, do inglês *Risk of Bias*)⁴, para este *template* recomenda-se a primeira versão da ferramenta Cochrane.⁵

A opção pela primeira versão se justifica pela incompletude do domínio ‘relato seletivo dos desfechos’ na versão 2.0, que foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis), que, por sua vez, aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, esta ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor.⁶ Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 isoladamente pode denotar incompletude deste domínio, comprometendo a avaliação do risco de viés do estudo. Corroborando a opção pela versão anterior, um estudo meta-epidemiológico publicado em 2023 analisou 440 revisões sistemáticas Cochrane e 536 protocolos de revisões sistemáticas Cochrane e mostrou que apenas 4,8% das revisões sistemáticas e 28,5% dos protocolos usaram ou planejaram usar a RoB 2.0.⁷

Por fim, ressalta-se que este *template* foi elaborado para uso específico no âmbito da tomada de decisão judicial em saúde e sua aplicabilidade e adequação a diferentes contextos deve ser ponderada.

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	9
2. OBJETIVO.....	12
3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO.....	12
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	12
3.2 Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde	18
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	20
4.1 Descrição técnica	20
4.2 Tecnologias comparadoras.....	23
4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS	24
4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores	25
5. MÉTODOS.....	25
5.1 Pergunta estruturada	25
5.2 Critérios de elegibilidade.....	26
5.3 Desfechos de interesse	27
5.4 Busca por estudos.....	27
5.5 Seleção dos estudos	28
5.6 Extração de dados.....	28
5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos	28
5.8 Apresentação e interpretação dos resultados	29
5.9 Avaliação da certeza da evidência.....	29
6. RESULTADOS.....	29
6.1 Resultados da busca	29
6.2 Características dos estudos incluídos.....	31
6.3 Evidências adicionais de segurança.....	43
6.4 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos	47
6.5 Resultados dos estudos incluídos.....	53
6.6 Avaliação da certeza da evidência.....	59
7. DISCUSSÃO	64
8. CONCLUSÕES	67
9. REFERÊNCIAS	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Humana
ALT: Alanina aminotransferase
ANA: Anticorpos Antinucleares
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Anti-Scl-70: Anticorpos anti-topoisomerase
AST: Aspartato aminotransferase
ATA: Anticorpo antitopoisomerase I
Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CVF: capacidade vital forçada
CP: cuidado padrão
DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono
EA: eventos adversos
ECR: ensaio clínico randomizado
dcSSc: esclerose cutânea difusa
DM: diferença de médias
DPI: doença pulmonar intersticial
EULAR/EUSTAR: European Alliance of Associations for Rheumatology
FGF: fator de crescimento de fibroblastos
FPI: Fibrose pulmonar intersticial
GRADE: Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
HR: *hazard ratio*
IC: intervalo de confiança
IAM: infarto agudo do miocárdio
K-BILD: King's Brief Interstitial Lung Disease
lcSSc: esclerose cutânea limitada
MEDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
nRTKs: inibidor competitivo das tirosinas quinase não receptor
OS: sobrevida global
PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas
PINS: pneumonia Intersticial Não Específica
PIU: pneumonia Intersticial Usual
PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
RTKs: inibidor competitivo das tirosinas quinase receptor
RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental
SGRQ: St. George's Respiratory Questionary
SpO₂: saturação de oxigênio arterial
SSc: esclerose sistêmica
SUS: Sistema Único de Saúde
TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução
VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Classificação das doenças pulmonares intersticiais.....	13
Figura 2. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.....	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia	20
Quadro 2. Informações técnicas sobre a ciclofosfamida.....	23
Quadro 3. Informações técnicas sobre a azatioprina.....	23
Quadro 4. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores	25
Quadro 5. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS	26
Quadro 6. Características dos estudos incluídos.....	32
Quadro 7. Diagnóstico da DPI fibrosantes agrupados.....	39
Quadro 8. Eventos adversos mais frequentes no estudo INPULSIS-ON	45
Quadro 9. Eventos adversos graves no estudo INPULSIS-ON.....	46
Quadro 10. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos, segundo a ferramenta Risk of Bias da Cochrane ⁴² para os desfechos: eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos.	48
Quadro 11. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos, segundo a ferramenta Risk of Bias da Cochrane ⁴² para o desfechos de mortalidade por todas as causas ao longo de 52 semanas. .48	
Quadro 12. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos, segundo a ferramenta Risk of Bias da Cochrane ⁴² para o desfecho de qualidade de vida	49
Quadro 13. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos através da ferramenta RoB por desfecho.....	49
Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela de Resumo dos Achados para avaliação do nintedanibe para Fibrose Pulmonar Idiopática	60
Tabela 2. Tabela de Resumo dos Achados para avaliação do nintedanibe para DPI fibrosante com fenótipo progressivo	62
Tabela 3. Tabela de Resumo dos Achados para avaliação do nintedanibe para DPI associada à esclerose sistêmica.....	623

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas.....	74
---	----

Anexo II. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas segundo AMSTAR-2..74

Anexo III. Lista de estudos excluídos após a seleção para leitura completa e razões da exclusão.....75

Anexo IV. Metanálises para a comparação nintedanibe vs placebo em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (eventos adversos graves e tosse).....76

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: o esilato de nintedanibe associado ou em monoterapia comparado com placebo, comparador ativo ou nenhuma intervenção é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes adultos com doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica; doença pulmonar intersticial fibrosante com fenótipo progressivo e fibrose pulmonar idiopática?

Contextualização sobre a condição: a doença pulmonar intersticial é um termo utilizado para designar um grupo amplo e heterogêneo de doenças pulmonares classificados de acordo com características clínicas, radiográficas, fisiológicas ou manifestações patológicas. As doenças intersticiais pulmonares têm como seqüela evolutiva uma inflamação inicial com progressão para fibrose irreversível.

Caracterização da tecnologia: esilato de nintedanibe - Ofev® é uma molécula pequena que age como inibidor triplo de tirosina quinase. Possui registro na Anvisa desde 2016, para tratamento da fibrose pulmonar idiopática e em associação com outros medicamentos para alguns tipos de câncer de pulmão de células não pequenas. Nintedanibe bloqueia as vias de sinalização celular por meio da inibição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Age inibindo a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, células envolvidas no desenvolvimento da fibrose no tecido pulmonar, diminuindo a progressão da doença em um amplo perfil de fenótipos de pacientes com FPI. No ano de 2020 houve inclusão de nova indicação terapêutica no Brasil, a saber: tratamento de doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo.

Comparadores: no contexto de elaboração deste PTC, foram considerados como comparadores: cuidado padrão (para as três condições), ciclofosfamida e azatioprina (para doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica).

Avaliações prévias da tecnologia: em 2018 foi realizado Relatório de Recomendação desta tecnologia pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para fibrose pulmonar idiopática com recomendação desfavorável à incorporação. Também foi apreciado no protocolo clínico e diretriz terapêutica de Esclerose Sistêmica de 2022 com recomendação desfavorável frente ao risco de viés e as incertezas em relação ao real benefício da tecnologia. Na Saúde Suplementar, o nintedanibe não foi incluído no rol de procedimentos e eventos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento de nenhuma das três condições avaliadas neste parecer.

Delineamento de estudos elegíveis: revisões sistemáticas da literatura atualizadas que contemplassem o PICOS e atendessem aos critérios de elegibilidade e ensaios clínicos randomizados (ECR). Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas e de boa qualidade metodológica, seriam considerados ensaios clínicos randomizados (ECR).

Processo de busca e análise de evidências científicas: foi realizada uma busca sistematizada da literatura nas bases de dados: MEDLINE via PUBMED, EMBASE e Cochrane Library. Referências dos textos completos selecionados foram examinadas para identificar artigos potenciais. Diante da ausência de revisões sistemáticas que contemplassem o PICOS e os critérios de elegibilidade deste PTC, foram incluídos ensaios clínicos randomizados. Adicionalmente foi realizada análise do risco de viés, por meio da ferramenta Risk Of Bias (RoB) da Cochrane para cada um dos desfechos considerados, além de avaliação da certeza da evidência por meio da abordagem GRADE - Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation.

Estudos incluídos: Foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados que compararam o nintedanibe com o placebo nas condições avaliadas: fibrose pulmonar idiopática, estudo INPULSIS (n=1066) e o estudo TOMORROW (p=432), doenças pulmonares intersticiais fibrosantes com fenótipo progressivo estudo INBUILD (n=663) e doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (estudo SENSICIS (n=576). Os desfechos de interesse para o PTC de tosse (mensurado por meio de escala validada) e dispneia não foram contemplados nos estudos avaliados. Os desfechos de interesse do PTC que foram contemplados nos estudos foram: mortalidade (tempo até a morte por qualquer causa em 52 semanas), eventos adversos graves, e qualidade de vida. Devido a elevada heterogeneidade clínica observada entre as populações avaliadas, foi possível realizar metanálise somente para o desfecho de eventos adversos graves na população com FPI (estudos INPULSIS e TOMORROW), a proporção de pacientes relatando tosse nos mesmos estudos, também foi sumarizada.

Mortalidade: (tempo até a morte por qualquer causa em 52 semanas): o uso do nintedanibe pode resultar em aumento do tempo até a morte, com baixa certeza da evidência, em pacientes com FPI e com DPI fibrosante com fenótipo progressivo (HR 0,70 IC95% 0,43 - 1,12) e (HR 0,78 IC95% 0,50 – 1,21), respectivamente e pode resultar em pequeno aumento ou redução no tempo até a morte por qualquer causa com baixa certeza da evidência para pacientes com DPI associada à esclerose sistêmica (HR 1,16 IC95% (0,50 - 1,21)

Eventos adversos graves: o uso do nintedanibe comparado com placebo, pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza baixa) nas três populações estudadas:

- FPI - RR: 0,99 (IC 95% 0,83-1,18) - metanálise;
- DPI fibrosante com fenótipo progressivo - RR: 0,89 (IC 95% 0,76-1,05)
- DPI associada à esclerose sistêmica - RR: 1,11 (IC 95% 0,82-1,5)

Qualidade de vida (mensurada por meio da mudança média ajustada na pontuação total do escore St. George's Respiratory Questionary -SGRQ em relação à linha de base ao longo de 52 semanas): a qualidade de vida em pacientes adultos com FPI foi muito incerta com resultados heterogêneos e imprecisos para os três estudos incluídos. Para pacientes com DPI associada à esclerose sistêmica, a evidência sugere que o nintedanibe pode resultar num ligeiro aumento na qualidade de vida comparado ao placebo (DM 1,69 pontos; IC 95%, -0,73 para 4,12); (baixa certeza da evidência).

Conclusão: O conjunto de evidências avaliado quanto ao uso do nintedanibe em pacientes com DPI de forma geral, apresentou baixa e muito baixa certeza da evidência.

Conclusões quanto à eficácia: Quanto a qualidade de vida em pacientes adultos com FPI, os efeitos do uso do nintedanibe quando comparado ao placebo são muito incertos. Para pacientes com DPI associada à esclerose sistêmica, a evidência sugere que o nintedanibe pode resultar num discreto aumento na qualidade de vida comparado ao placebo (DM 1,69 pontos; IC 95%, -0,73 para 4,12) (baixa certeza da evidência). O uso do nintedanibe pode resultar em aumento do tempo até a morte, com baixa certeza da evidência, em pacientes com FPI e com DPI fibrosante com fenótipo progressivo e pode resultar em pequeno aumento ou redução no tempo até a morte por qualquer causa com baixa certeza da evidência para pacientes com DPI associada à esclerose sistêmica.

Conclusões quanto à segurança: o uso do nintedanibe comparado com placebo, provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza baixa) nas três populações estudadas.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do(a) esilato de nintedanibe para fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica e tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do nintedanibe quando comparado a placebo, ciclofosfamida ou azatioprina.

Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e segurança do nintedanibe para fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica e para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo, devendo considerar-se que a avaliação do nintedanibe para essas doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste parecer.

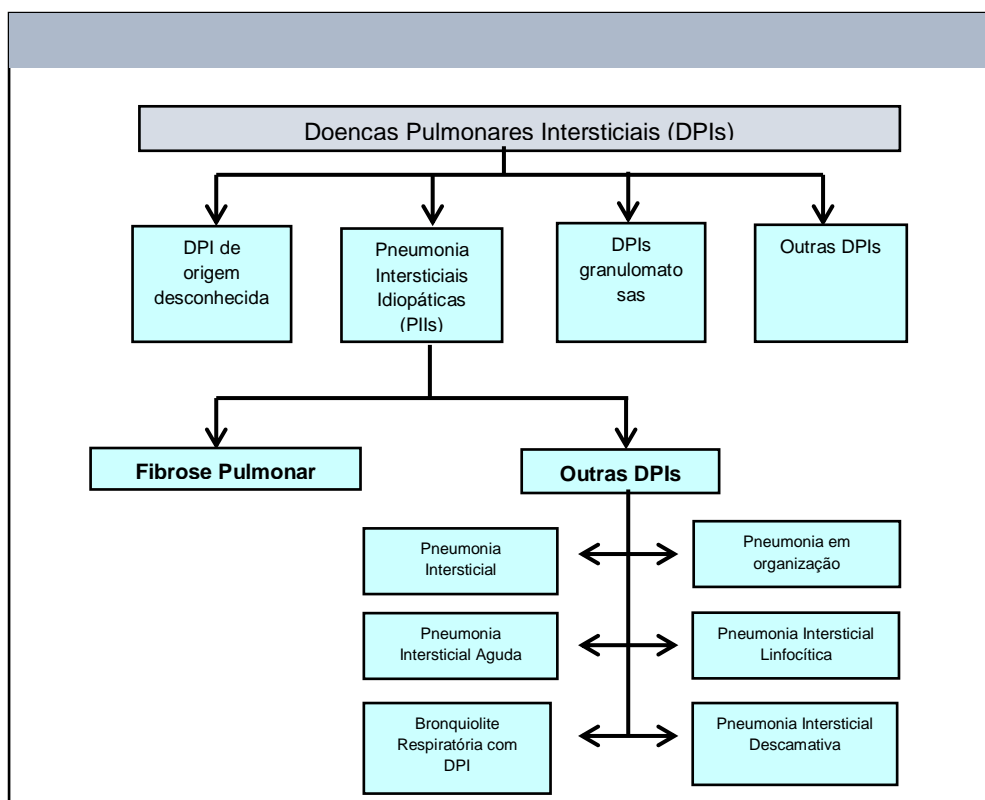
3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

A doença pulmonar intersticial, também conhecida como doença pulmonar parenquimal difusa designa um grupo amplo e heterogêneo que inclui mais de 200 doenças pulmonares diversas classificadas devido a manifestações clínicas, radiográficas, fisiológicas ou patológicas semelhantes, incluindo por exemplo a fibrose pulmonar idiopática (FPI), doença pulmonar intersticial autoimune, *sarcoidosis*, entre outras.¹ A **figura 1** abaixo apresenta uma classificação resumida das doenças pulmonares intersticiais.

A fibrose pulmonar é uma característica comum a maioria das doenças pulmonares intersticiais com diferentes doenças subjacentes. A epidemiologia desse grupo de doenças não é totalmente compreendida com variação das estimativas entre os países, entretanto em sua maioria são consideradas como doenças ultrarraras².

Figura 1: Classificação das doenças pulmonares intersticiais



Classificação das Doenças Pulmonares Intersticiais: LAM: Linfangioleiomiomatose; HCL: Histicitose de células de Langerhans; DPI: Doença Pulmonar Intersticial; PII: Pneumonias Intersticiais Idiopáticas; FPI: Fibrose Pulmonar Idiopática.

Fonte: Adaptado de Behr 2013³. Legenda: DPI = doença pulmonar intersticial.

Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)

A FPI também conhecida como alveolite fibrosante criptogênica, é o tipo mais comum e mais severa de doença pulmonar intersticial. Representa o protótipo da doença pulmonar intersticial fibrosante com fenótipo progressivo, marcada pelo declínio da função pulmonar e mortalidade precoce⁴.

Estimativas de prevalência realizadas na Europa revelam uma variação de 2 a 43 casos para cada 100 mil pessoas, sendo, portanto, uma doença ultrarrara e se manifesta inicialmente por volta da 6ª ou 7ª década de vida^{5,6}. É caracterizada pela proliferação de focos dispersos de fibroblastos, com áreas de fibrose densa, inflamação reduzida, e alterações radiológicas com áreas de faveolamento (aspecto de “favos de mel”), o que caracteriza a marcada substituição do parênquima/interstício pulmonar com aumento do volume de tecido conectivo intersticial – apresentando padrão histopatológico e radiológico de pneumonia intersticial usual (PIU), tal

padrão é menos frequente que a NSIP (*nonspecific interstitial pneumonia*), e reflete um pior prognóstico, caracterizado pela piora progressiva da dispneia e declínio da função pulmonar^{1,5,6}.

A FPI progride de forma heterogênea e é devastadora, com tempo médio de sobrevida de 2-3 anos após o diagnóstico, apresentando em alguns pacientes, um curso clínico rapidamente progressivo, com exacerbações agudas da doença, deterioração da qualidade de vida, e progressão para morte por insuficiência respiratória⁷.

Seu perfil clínico é heterogêneo com diferentes fenótipos clínicos, a saber: FPI familiar, progressores lentos e rápidos, fibrose pulmonar combinada e enfisema, FPI associada a câncer de pulmão. As manifestações clínicas incluem tosse improdutiva, dispneia aos esforços, queda da função respiratória mensurada por meio da capacidade vital forçada (CVF) com redução entre 50 a 70% do previsto. Nos casos mais avançados da doença a CVF pode chegar a <50% do previsto, com importante dessaturação de oxigênio^{6,7}.

A CVF é o melhor método para avaliar a progressão da doença. Pacientes estáveis apresentam declínio da CVF de no máximo 5% do valor esperado ao longo de 6 a 12 meses. Um declínio de 5 a 10% indica, portanto, progressão prognosticamente relevante, enquanto uma queda de 10% ou mais em 6 meses é fortemente associada a um aumento de 4 a 8 vezes o risco de óbito nos 12 meses subsequentes^{8,9}.

Outro aspecto importante quanto a progressão clínica da doença são as exacerbações agudas, caracterizadas por aumento significativo da falta de ar durante o período de 30 dias e evidência de nova infiltração pulmonar, sem causa identificável em tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). As exacerbações ocorrem em frequência que varia de 5 a 15% ao ano, sendo associadas a alta taxa de mortalidade, hospitalizações e piora da qualidade de vida. Em uma exacerbação aguda da FPI, aproximadamente 50% dos pacientes evoluirão a óbito em 3 meses, e aproximadamente 80-90% em 12 meses¹⁰.

Nos últimos anos tem sido observada mudanças significativas quanto ao tratamento da FPI. A instituição precoce de agentes como prednisona, azatioprina e N-acetilcisteína foi superada pela comprovação de ineficácia e preocupações de segurança como demonstrado no estudo PANTHER⁵, que revelou aumento significativo de mortalidade e hospitalizações entre os participantes que faziam uso dessa combinação tripla. Atualmente, as opções disponíveis incluem terapias como a pifrenidona que exibe ação anti-inflamatória, antifibrótica e efeitos antioxidantes, onde tem sido demonstrada avaliação positiva quanto a eficácia em ensaios

clínicos¹¹, entretanto seus eventos adversos como náuseas, vômitos, perda de apetite, tonteiras, aumento das enzimas hepáticas, alterações na pele com reações fototóxicas graves, devem ser avaliadas com bastante cautela³. Existe apenas uma opção curativa para FPI, o transplante de pulmão, contudo essa alternativa é viável somente para um subconjunto de pacientes¹².

Doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo (DPI com fenótipo progressivo)

As doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo foram definidas como uma nova síndrome clínica que apresentam características genéticas, fisiopatológicas e história natural semelhantes à FPI. São caracterizadas pelo declínio gradual da capacidade pulmonar em decorrência de fibrose acentuada visualizada em tomografia computadorizada de alta resolução, piora progressiva dos sintomas como dispneia, piora do desempenho físico, impacto acentuado na qualidade de vida e morte precoce, a despeito do tratamento empregado. As DPI autoimunes, DPI associada à artrite reumatoide, pneumonite por hipersensibilidade crônica, fibrose pulmonar genética são alguns exemplos de DPI fibrosante com fenótipo progressivo^{4,13}.

Uma parcela significativa de pacientes com outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes (13-40%) podem desenvolver a doença fibrosante progressiva crônica durante o curso da doença⁴. Uma revisão sistemática estimou a prevalência de DPI com fenótipo progressivo nos Estados Unidos, em 16,7 casos para cada 100.000 pessoas¹⁴.

Não há consenso sobre a definição de progressão da doença, a terminologia fenótipo progressivo denota que a doença progrediu apesar do manejo clínico adequado, incluindo o uso de corticosteróides e/ou terapias imunossupressoras. Desse modo, quando diversas linhas de tratamento são empregadas e a necessidade de terapia alternativa ainda precisa ser contemplada, é que um fenótipo progressivo deve ser considerado⁴.

Na prática clínica, o monitoramento dessas doenças inclui múltiplos componentes. Foram propostos vários critérios, com base em uma abordagem multidisciplinar que inclui a mensuração do declínio da CVF, para mensurar a progressão da doença¹⁵. Uma redução na CVF >10% do previsto tem recebido forte associação com a mortalidade em estudos em todo o mundo^{9,16-18}. Os demais, são considerados como critérios de progressão da doença: um declínio

relativo na CVF de pelo menos 5% do previsto, mas inferior a 10% do previsto, com piora dos sintomas respiratórios ou aumento das alterações fibróticas em exames de imagem de alta resolução em comparação com triagem prévia nos últimos 24 meses e piora dos sintomas respiratórios e aumento das alterações fibróticas em imagens de tórax de alta resolução nos últimos 24 meses ⁴.

A DPI com fenótipo progressivo pode se manifestar com uma variedade de condições subjacentes, sendo ativada pela sobreposição de mecanismos patogênicos, como a presença de lesão parenquimatosa pulmonar, ativação de fibroblastos mediada por TGF e acúmulo de miofibroblastos ^{4,14}.

Doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-SSc)

A esclerose sistêmica (SSc) é uma doença autoimune, rara e heterogênea marcada por desequilíbrio imunológico, dano microvascular com disfunção endotelial e vasculopatia de pequenos vasos e disfunção fibroblástica, com produção excessiva de colágeno resultando em fibrose progressiva atingindo a pele e outros órgãos ¹⁹.

No Brasil foi realizado um estudo de prevalência e incidência no Mato Grosso do Sul que revelou uma taxa estimada de prevalência de 10,56 casos por 100 mil habitantes e uma taxa de incidência de 1,19 novos casos por 100 mil habitantes por ano ²⁰.

A classificação da SSc é subdividida com base na extensão da pele acometida em: esclerose cutânea difusa (dcSSc), esclerose cutânea limitada (lcSSc) ou esclerodermia senoidal. Praticamente qualquer órgão pode estar envolvido no processo da doença, e as manifestações vasculares pulmonares, DPI e hipertensão pulmonar constituem a principal causa de morte. Em geral, os pacientes acometidos apresentam a forma cutânea limitada da doença, caracterizada por fibrose na pele das mãos, antebraço, face e pés ^{19,21}.

A DPI associada à esclerose sistêmica é uma complicação frequente do quadro, em geral progressiva, cursando com prognóstico ruim, associada à mortalidade substancial e sem tratamento estabelecido, representando um cenário de necessidades não atendidas. Abrange diferentes subtipos histopatológicos, sendo mais prevalentes o padrão de pneumonia intersticial não específica (PINS) e pneumonia intersticial usual (PIU) ^{19,22}.

Apesar de algumas similaridades com as características de uma DPI quanto as manifestações clínicas e patogênese; a DPI associada à esclerose sistêmica apresenta particularidades com implicações para o diagnóstico, avaliação e gestão. A TCAR é o método padrão para diagnóstico não invasivo e pode detectar anormalidades leves. A definição da verdadeira incidência de anormalidades na TCAR é incerta, mas a extensão do comprometimento pulmonar é geralmente limitada, com uma média de 13% do parênquima envolvido. Seu diagnóstico é definido presença de doença pulmonar parenquimatosa difusa e acomete predominantemente mulheres entre a 3ª e 5ª décadas de vida ¹⁹. A prevalência de esclerose sistêmica foi levantada nos EUA, variando de 50-300 casos por milhão, com até 90% deste total desenvolvendo algum grau de DPI ⁵.

Quanto às manifestações clínicas observa-se dispneia aos esforços, tosse improdutivo à ausculta pulmonar, presença de crepitações inspiratórias basilares bilaterais. Em alguns casos a DPI é a manifestação inicial da esclerose sistêmica e pode apresentar telangiectasia mucocutânea, fenômeno de Raynaud e capilares ungueais anormais^{21,23}. Quase todos os pacientes acometidos por DPI associada à esclerose sistêmica apresentam anticorpos antinucleares (ANA's), frequentemente acompanhados de outras alterações imunológicas. O teste de função pulmonar revela fisiologia restritiva com importante declínio da CVF e da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) ²¹.

São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de DPI associada à esclerose sistêmica: etnia afro-americana, níveis séricos de creatinina e creatina fosfoquinase, hipotireoidismo e envolvimento cardíaco, fatores genéticos, achados sorológicos específicos como a presença de anticorpos anti-topoisomerase (anti-Scl-70) e anticorpos anti-células endoteliais (marcadores diagnósticos de esclerose sistêmica e de importância prognóstica por denotar risco de desenvolvimento de fibrose pulmonar), anti-centrômero e anti-RNA polimerase III (menos associados a doenças pulmonares) e o padrão da doença de pele – pacientes com esclerose cutânea difusa tem alta incidência de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial ^{21,24-27}.

As características da DPI associada à esclerose sistêmica e com maior probabilidade de progressão da doença incluem ^{28,29}.

- a) Duração da doença menor que 4 anos;
- b) Presença de esclerose sistêmica cutânea difusa

- c) Provas de função pulmonar: CVF < 65% e DLCO < 55%
- d) Tomografia computadorizada de alta resolução: DPI afetando mais de 20% do pulmão
- e) Sorologia: anticorpo anti-topoisomerase I (anti Scl-70)

Tratamento com terapia imunossupressora, ainda não é bem estabelecido, uma vez que os benefícios são modestos e a toxicidade significativa.

3.2 Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde

Dentre as condições de saúde contempladas neste parecer, apenas a DPI associada à esclerose sistêmica apresenta recomendação de tratamento no Ministério da Saúde, realizada por meio do protocolo clínico e diretriz terapêutica (PCDT) para o tratamento da esclerose sistêmica³⁰ a qual inclui uma seção destinada ao quadro associado com a doença pulmonar intersticial. Para as outras condições ainda não existem PCDT. Em linhas gerais, os tratamentos disponíveis no SUS são meramente sintomáticos. Segue a seguir uma síntese das opções disponíveis:

- a) Fibrose pulmonar idiopática: foi submetida avaliação junto à Conitec para avaliação da eficácia e segurança do nintedanibe para os pacientes com FPI, que resultou no relatório de recomendação nº 419 de dezembro de 2018, cuja recomendação final foi desfavorável à incorporação do medicamento no SUS³¹. A decisão foi baseada nas grandes incertezas apresentadas pelas evidências quanto à eficácia do nintedanibe em longo prazo, e nos desfechos de sobrevida e ganho em qualidade de vida, além de considerável incerteza quanto a redução dos episódios de exacerbação aguda. Além disso, a avaliação econômica realizada na ocasião revelou elevada razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e elevada análise de impacto orçamentário (AIO) quando comparado ao cuidado padrão. Uma atualização da avaliação do nintedanibe feita pelo NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* em 2023³² recomenda o uso do nintedanibe para pacientes com FPI que apresentem CVF acima de 80% do previsto. Essa recomendação foi baseada em análise de subgrupos não publicada, enviada pela empresa que solicitou a avaliação por parte do NICE.
- b) Doença pulmonar intersticial com fenótipo progressivo: o tratamento estabelecido na avaliação do NICE, inclui outros tipos de DPI incluindo a associada à esclerose sistêmica. Desse modo o NICE recomenda o tratamento da doença de base, e inclui, mas não se

limita ao uso de: corticosteroides, micofenolato mofetil, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, rituximabe, infliximabe, além do cuidado de suporte. O NICE também recomenda o uso do nintedanibe como opção para o tratamento de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo em adultos³³. No Brasil, o micofenolato mofetil, rituximabe, infliximabe, azatioprina e ciclofosfamida são *off label*, isto é, não tem registro aprovado na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para essa condição.

- c) Doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica: no PCDT de esclerose sistêmica de 2022³⁰ foram recomendadas a ciclofosfamida (recomendação condicional e baixa certeza da evidência), considerada como primeira linha terapêutica, e azatioprina (com recomendação não graduada), considerada como uma alternativa de tratamento para pacientes que apresentam hipersensibilidade à ciclofosfamida.

A ciclofosfamida, foi avaliada no PCDT de esclerose sistêmica quanto à sua eficácia e segurança, por meio de dois ensaios clínicos randomizados (ECR) para o tratamento da DPI associada à esclerose sistêmica. Os estudos apresentaram alto risco de viés. Um ECR³⁴ comparou os efeitos da ciclofosfamida com placebo em 162 pacientes, após um ano de tratamento com ciclofosfamida oral, foi observado um efeito positivo na função pulmonar, avaliada por meio da CVF, que apresentou um aumento médio de 2,53% em relação ao valor previsto (IC 95%: 0,28 a 4,79), e pela capacidade funcional (medida pela distância percorrida em 6 minutos), com aumento médio de 4,09% (IC 95%: 0,49 a 7,65). Os desfechos apresentaram baixa certeza nas evidências para avaliação de eficácia e certeza muito baixa para avaliação de eventos adversos graves.

O grupo elaborador das recomendações considerou a utilização da ciclofosfamida em pacientes com esclerose sistêmica que atendessem aos seguintes critérios de elegibilidade: pacientes que preencham os critérios do EULAR/EUSTAR de 2013³⁵ ou os critérios de LeRoy e Medsger para doença inicial e com diagnóstico confirmado de DPI associada à esclerose sistêmica

Os efeitos desejáveis da ciclofosfamida foram considerados pequenos e incluem: melhora da CVF (% do valor esperado), da capacidade de difusão do CO e da qualidade de vida. Dentre os efeitos indesejáveis, destaca-se: aumento do risco de leucopenia, apresentando balanço favorável entre riscos e benefícios com uso em curto prazo.

O segundo ECR, com 60 participantes, aberto, comparou a ciclofosfamida com a azatioprina³⁶, considerada em qualquer dose, e avaliou sua efetividade e segurança na redução da progressão da fibrose pulmonar no tratamento de pacientes com esclerose sistêmica. Os

principais desfechos avaliados foram: função pulmonar; capacidade funcional; qualidade de vida avaliado por questionários validados; mortalidade; sobrevida; eventos adversos graves e eventos adversos gerais. O estudo apresentou alto risco de viés e seus resultados revelaram que a azatioprina parece ser inferior à ciclofosfamida (DM -14,4; IC 95% 13,96 a -14,84) para redução da função pulmonar conforme avaliado pela CVF e capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) (DM -11,6; IC 95% 10,86 a -12,34). Não houve diferença quanto à incidência de eventos adversos graves. A certeza das evidências foi baixa para os desfechos de eficácia e muito baixa para eventos adversos graves, mantendo como recomendação final a sugestão de uso da azatioprina para a redução da progressão da fibrose pulmonar em pacientes com Esclerose Sistêmica (recomendação não graduada)³⁰. O painel de especialistas considerou que essa recomendação deveria ser mantida, uma vez que já constava no PCDT anterior. Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: imunossupressão (AIDS, linfoma e outros); infecção ativa; tuberculose; gestação ou lactação; neoplasia maligna em atividade; hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula.

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1 Descrição técnica

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia

Item	Descrição
1	Tipo Medicamento
2	Tecnologia Esilato de nintedanibe
3	Nome comercial Ofev®
4	Fabricantes Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA
5	Detentor do registro Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
6	Data e validade do registro Registro nº 1036701730028 Válido até: 01/10/2025
6	Apresentação Cápsulas moles de 100 mg e 150 mg: embalagem com 60 cápsulas.
7	Indicação aprovada na Anvisa Nintedanibe é indicado para uso em adultos nas seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo; • Tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática;

		<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica; • Em combinação com o docetaxel, para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma, após primeira linha de quimioterapia à base de platina.
8	Indicação avaliada no PTC	Doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (conhecida como esclerodermia) e para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo.
9	Posologia e forma de administração	A dose recomendada é de 150 mg duas vezes ao dia, administrada por via oral em intervalos de 12 horas. Não se deve exceder a dose diária máxima recomendada de 300 mg
11	Contraindicações	<p>O uso é contraindicado durante a gravidez e em casos de hipersensibilidade conhecida ao nintedanibe, amendoim, soja ou qualquer excipiente.</p> <p>Não foram observadas diferenças gerais na segurança e na eficácia em pacientes idosos, não sendo necessário ajuste da dose inicial com base na idade do paciente.</p> <p>Não há dados nos estudos clínicos que autorizem o uso do nintedanibe em pacientes pediátricos.</p>
12	Precauções	<p>Diarreia - No início do tratamento a diarreia é um evento adverso muito frequente e deve ser tratada aos primeiros sinais com hidratação adequada, prescrição de medicamentos antidiarreicos e pode exigir a redução da dose ou interrupção do tratamento.</p> <p>Náuseas e vômitos - podem ocorrer, e caso haja persistência dos sintomas ainda que 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.</p> <p>Insuficiência hepática - o tratamento com nintedanibe não é recomendado em casos de doença hepática moderada a grave (Child-Pugh B ou Child-Pugh C). Pelo risco potencial de eventos adversos, o tratamento deve ser reduzido em pacientes com doença hepática leve (Child-Pugh A). Lesões hepáticas induzidas por drogas foram relatadas com o tratamento, portanto, os níveis de transaminases hepáticas e bilirrubina devem ser investigadas e monitoradas no início do tratamento, durante os três primeiros meses e periodicamente. Os eventos hepáticos, em sua maioria, ocorreram durante os 3 primeiros meses de tratamento. A depender dos resultados e dos sintomas, poderá ocorrer redução da dose, ou interrupção do tratamento – temporária ou definitivamente.</p> <p>Risco de sangramento – O nintedanibe além das propriedades anti-fibróticas também demonstrou ter propriedades anti-angiogênicas. A inibição da angiogênese pode aumentar o risco de sangramentos. Portanto, o uso simultâneo de anticoagulantes,</p>

		<p>fibrinólise ou terapia antiplaquetária em altas doses não é recomendado. Pacientes que necessitam de fibrinólise, anticoagulação terapêutica completa (por exemplo, antagonistas da vitamina K, dabigatrana, heparina, hirudina) ou terapia antiplaquetária em doses elevadas devem interromper o tratamento. O uso profilático de heparina em baixas doses ou heparina para a manutenção de um dispositivo intravenoso (por exemplo, enoxaparina 4000 UI subcutânea por dia), bem como a terapia antiplaquetária profilática (por exemplo, ácido acetilsalicílico até 325 mg/dia, ou clopidogrel a 75 mg/dia, ou doses equivalentes de outras terapias antiplaquetárias) deve ser permitido. 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 cautela e a interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de isquemia miocárdica aguda.</p> <p>Perfurações gastrointestinais – foram relatados casos de perfuração gastrointestinais, alguns destes fatais. Deve-se manter cautela em casos de cirurgia abdominal recente, histórico recente de perfuração de órgão, histórico de úlcera no estômago, doença diverticular ou em tratamento concomitante com corticosteroides ou anti-inflamatórios não esteroidais. O tratamento deverá ser iniciado pelo menos 4 semanas após uma cirurgia maior, incluindo-se cirurgias abdominais.</p>
13	Riscos associados	Não há riscos associados a terapia com nintedanibe
14	Eventos adversos	Eventos adversos mais frequentes observados são: diarreia, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, perfuração gastrointestinal, perda de peso, tromboembolismo arterial, hemorragia, hipotireoidismo, elevação de enzimas hepáticas, dor de cabeça.
15	Patente	Não foi localizada a patente no Brasil

Legenda: mg = miligramas.

Nintedanibe é um medicamento oral, aprovado para comercialização no Brasil pela ANVISA em 2016 para tratamento da fibrose pulmonar idiopática e em associação com outros medicamentos para alguns tipos de câncer de pulmão de células não pequenas. Trata-se de um inibidor competitivo dos receptores (RTKs) e não receptores (nRTKs) das tirosinas quinase não receptor e receptor. Nintedanibe bloqueia as vias de sinalização celular por meio da inibição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Sua atividade antifibrótica e antiinflamatória já foi demonstrada em modelos pré-clínicos. Age inibindo a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, células envolvidas no desenvolvimento da fibrose no

tecido pulmonar, diminuindo a progressão da doença em um amplo perfil de fenótipos de pacientes com FPI³⁷.

No ano de 2020 houve inclusão de nova indicação terapêutica no Brasil, a saber: tratamento de doenças pulmonares intersticiais (DPI) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo.

4.2 Tecnologias comparadoras

Ciclofosfamida e azatioprina

No SUS, segundo o PCDT de esclerose sistêmica a ciclofosfamida e a azatioprina são apresentadas como opções de tratamento para DPI associada à esclerose sistêmica. A seguir, os quadros 2 e 3 trazem um resumo de informações técnicas sobre a ciclofosfamida e a azatioprina, respectivamente. No PCDT³⁰ que a estratégia terapêutica deve ser orientada de acordo com o acometimento visceral predominante, considerando as evidências de atividade de doença e seguindo as recomendações elaboradas.

Quadro 2. Informações técnicas sobre a ciclofosfamida

CICLOFOSFAMIDA	Nome de referência: Genuxal®
Objetivos	Apresenta propriedades antineoplásicas e imunossupressoras
Local de fabricação	BAXTER HOSPITALAR LTDA São Paulo - Brasil
Apresentação	Pó para preparação extemporânea 200 mg e 1000 mg. Caixas com 50 comprimidos de 50 mg Dose recomendada: 1 a 2 mg/kg de peso
Precauções e interações medicamentosas	Deve ser administrada com cuidado a pacientes com qualquer uma das seguintes condições: leucopenia; trombocitopenia; infiltração de células tumorais na medula óssea; radioterapia prévia; terapia prévia com outros agentes citotóxicos; insuficiência hepática; insuficiência renal. Uso contraindicado em mulheres grávidas e/ou lactantes.
Via de administração	Oral e parenteral
Finalidade atual	Uso em DPI associada à esclerose sistêmica

Fonte: Bula da Anvisa³⁸. Legenda: DPI = doença pulmonar intersticial; LTDA = Sociedade Empresarial Limitada; mg = miligramas; mg/kg = miligramas por quilo.

Quadro 3. Informações técnicas sobre a azatioprina

AZATIOPRINA	Nome de referência: Imuran®
Objetivos	Tratamento de doenças autoimunes
Local de fabricação	Fabricante: ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. Serra -ES Salix Pharmaceuticals e outros medicamentos genéricos.
Apresentação	Comprimidos revestidos de 50 mg. Dose inicial de 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até atingir o controle da atividade da doença. (PCDT esclerose sistêmica – 2022)

Precauções e interações medicamentosas	<ul style="list-style-type: none"> • Interações medicamentosas com alopurinol, o oxipurinol e/ou o tiopurinol e na vigência desses tratamentos, a dose de azatioprina deve ser reduzida para um quarto da dose original; • Antagoniza o efeito de agentes relaxantes neuromusculares; • Pode inibir o efeito anticoagulante da varfarina e do acenocumarol. Desse modo, pacientes em uso de azatioprina podem requerer doses maiores desses anticoagulantes. • não deve ser administrada a pacientes grávidas ou que pretendem engravidar, sem uma avaliação cuidadosa de riscos e benefícios.
Via de administração	Oral
Finalidade atual	Uso em adultos com DPI associada à esclerose sistêmica

Fonte: Bula da Anvisa³⁹. Legenda: DPI = doença pulmonar intersticial; LTDA = Sociedade Empresarial Limitada; mg = miligramas; mg/kg/dia = miligramas por quilo por dia; PCDT = Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

- Prednisona e metotrexato são indicados em bula para sarcoidose, um tipo de DPI.

O nintedanibe apresenta comodidade posológica, uma vez que é administrado somente por via oral, além de um perfil de segurança mais favorável quando comparado a ciclofosfamida. A ciclofosfamida endovenosa requer de administração de medicamentos antes e depois da infusão a fim de minimizar a ocorrência de eventos adversos frequentes como náuseas e hematúria. Além disso, os pacientes apresentam do risco aumentado de leucopenia e neutropenia, provocando maior suscetibilidade às infecções. Anemia, pneumonia, nefrotoxicidade, alopecia, amenorréia, menopausa, complicações cardiovasculares, incluindo falência cardíaca tem sido observados. A ciclofosfamida é teratogênica e as reações tardias, após dois anos de tratamento, incluem neoplasias como câncer de bexiga, adenocarcinoma de esôfago e pulmão ⁴⁰.

Nintedanibe e azatioprina são administrados por via oral, entretanto o uso da azatioprina, requer a realização de hemograma com contagem de plaquetas e dosagem de transaminases hepáticas a cada 4-6 semanas, para controle de hepatotoxicidade.

4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

VANTAGENS: Os medicamentos atualmente disponíveis para a DPI possuem pequena eficácia e em teoria o nintedanibe poderia oferecer uma opção para pacientes com uma doença grave com rápida evolução.

DESvantagens: O nintedanibe apresenta elevadas taxas de diarreia e descontinuação do tratamento.

Não existem medicamentos incluídos no rol de eventos e procedimentos da Saúde Suplementar para o tratamento de nenhuma das três condições abordadas neste PTC.

4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

Os custos para a tecnologia avaliada e os comparadores utilizados neste PTC foram levantados e apresentados no **Quadro 4** abaixo (preços unitário, da apresentação, do tratamento semanal e do tratamento anual). Estas informações foram coletadas a partir do Banco de Preços em Saúde referentes aos preços praticados em 2023.

Quadro 4. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores

Medicamento	Apresentação	Dosagem unitária	Preço unitário (R\$)*	Preço da apresentação (R\$)	Custo do tratamento semanal (R\$)	Custo do tratamento anual (R\$)
Nintedanibe	Caixa com 60 cápsulas	150 mg	242,74	14.564,40	3.398,36	176.714,72
Ciclofosfamida	Caixa com 50 comprimidos	50 mg	0,83	41,50	5,81	302,12
Ciclofosfamida	Frasco-ampola (pó liofilizado) 1000mg/frasco	3920 mg**	43,78	175,12**	-	2.101,44**
Ciclofosfamida	Frasco-ampola (pó liofilizado) 200 mg/frasco	200 mg	11,72	234,40**	-	2.812,80**
Azatioprina	Caixa com 50 comprimidos	50 mg	0,49	24,50	3,43	178,36

* Média ponderada de preços do último ano. Pesquisa realizada em 05/09/2023.

** A dose recomendada para esclerose múltipla é de 700-800 mg/m² o que equivale a 56 mg/kg.

Cálculo realizado considerando um paciente de 70 kg, a dose mensal seria de 3920 mg (4 frascos de 1000 mg ou 20 frascos de 200 mg). O tratamento da ciclofosfamida é mensal. Fonte: Banco de preços em saúde- base de dados SIASG⁴¹

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta estruturada

O esilato de nintedanibe é eficaz e seguro(a) para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica e para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo?

Tal pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Comparador, “Outcomes” ou desfechos e Tipo de estudo), de acordo com o exposto abaixo:

Quadro 5. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

P (população)	Adultos com fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica e para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo
I (intervenção)	Esilato de nintedanibe (Ofev®) em qualquer linha de tratamento, associado ou em monoterapia
C (comparador(es))	Tratamento padrão, ciclosporina ou azatioprina (para DPI associada à ES)
O (desfechos – outcomes)	Primários: sobrevida global (mortalidade), dispneia (escalas de sintomas ou outras métricas utilizadas pelos ensaios clínicos), eventos adversos graves. Secundários: qualidade de vida, tosse (escalas de sintomas ou outras métricas utilizadas pelos ensaios clínicos), quaisquer eventos adversos.
S (tipo de estudo)	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados recentes (2022 -2023) preferencialmente com alta qualidade metodológica, com ou sem metanálise ou ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia e a segurança do nintedanibe na população estudada.

Legenda: ES: esclerose sistêmica, DPI: doença pulmonar intersticial.

5.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes** – pessoas com diagnóstico de FPI, doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica e para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo
- **Intervenção** nintedanibe em monoterapia ou em associação; em qualquer linha de tratamento
- **Comparador(es)** – tratamento padrão, ciclofosfamida e azatioprina (para DPI associada à esclerose sistêmica)
- **Tipo de estudo incluídos no PTC** - revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados recentes (2022 -2023), com ou sem metanálise, preferencialmente de alta qualidade metodológica, de acordo com a ferramenta A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews – 2 (AMSTAR-2), que incluam maior número de estudos primários, considerando a dose recomendada em bula para avaliação dos resultados. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas e de boa qualidade, seriam considerados os resultados de ECR. Não

serão considerados estudos farmacológicos, avaliações econômicas, pré-prints e resumos de congressos.

5.3 Desfechos de interesse

Para este PTC foram considerados os seguintes desfechos:

Primários:

- sobrevida global (mortalidade),
- dispneia (escalas de sintomas ou outras métricas utilizadas pelos ensaios clínicos),
- eventos adversos graves.

Secundários:

- qualidade de vida,
- tosse (escalas de sintomas ou outras métricas utilizadas pelos ensaios clínicos),
- quaisquer eventos adversos.

5.4 Busca por estudos

Fontes e bases de dados

Com base na pergunta estruturada no acrônimo PICOS, foram realizadas buscas eletrônicas amplas nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed), EMBASE e Cochrane Library. A busca foi realizada sem restrição de idioma ou tempo, aplicando filtro para busca de revisões sistemáticas. Referências dos textos completos selecionados foram examinadas para identificar artigos potenciais.

Estratégias de busca

As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, são apresentadas no **Anexo I**.

5.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas, ambas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação dos títulos e resumos de cada um dos estudos obtidos através das estratégias de busca. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo dos estudos incluídos na fase anterior de seleção. A remoção de duplicatas e triagem dos estudos encontrados foi realizada com o auxílio do *software* Rayyan® (<https://rayyan.qcri.org/welcome>).

5.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes. Divergências foram resolvidas por meio de consenso. Foi utilizada uma planilha padronizada no programa Excel® para extração das seguintes informações: autor, ano, desenho de estudo, nome do trial, população incluída, número de participantes, tempo de seguimento, CVF nintedanibe, CVF placebo, sobrevida global (OS) nintedanibe, sobrevida global (OS) placebo, *Hazard Ratio* (HR), eventos adversos (EA) graves, qualquer (EA), diarreia, tosse nintedanibe, tosse placebo, EA descontinuação. Todas as etapas foram conduzidas por dois revisores de maneira independente. Potenciais discordâncias foram discutidas e resolvidas em consenso, sempre que necessário.

5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

Inicialmente foi realizada leitura e avaliação das revisões sistemáticas por meio da ferramenta Measurement Tool to Assess systematic Reviews (AMSTAR-2) de forma independente, por dois pareceristas, após resultado criticamente baixo das revisões, seguindo os critérios elegibilidade deste parecer, foram selecionados os ECR.

A qualidade metodológica dos ECR selecionados foi avaliada por meio da ferramenta de Risco de Viés da Cochrane versão original ⁴².

5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

Foram descritas as características dos estudos incluídos, tais como desenho, braços dos estudos, desfechos avaliados, dose utilizada, participantes (n) e número de ensaios clínicos randomizados para as revisões sistemáticas. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos incluídos neste PTC. Os resultados foram apresentados e interpretados com breve avaliação dos efeitos absolutos e relativos, seguidos por estimativa de precisão (intervalo de confiança).

5.9 Avaliação da certeza da evidência

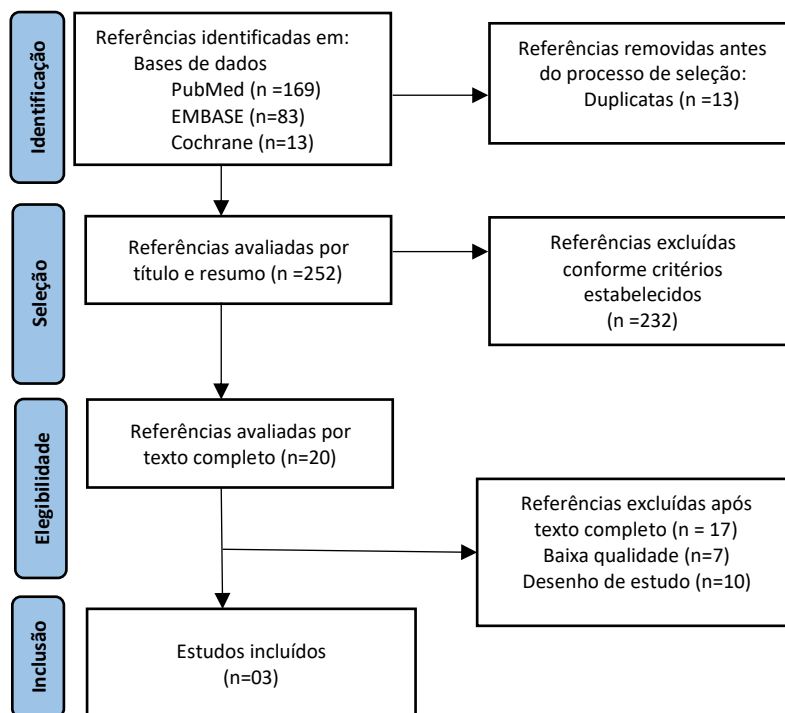
Foi utilizada a abordagem The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)⁴¹ para a avaliação da certeza das evidências obtidas para os desfechos primários ao final do PTC, pelos mesmos pareceristas. A avaliação foi apresentada como uma tabela de resumo dos achados (*Summary of Finding Table*), disponível por meio da ferramenta GRADEpro (www.gradepro.org)⁴³.

6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Segue abaixo na **Figura 2** o fluxograma de inclusão dos estudos

Figura 2. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos



Após a remoção de duplicatas, 232 estudos foram considerados irrelevantes para a pesquisa, sendo 20 recuperados e elegíveis para leitura na íntegra e 17 estudos foram excluídos após essa fase. Além dos estudos incluídos, foi realizada busca manual e identificados 02 estudos de extensão abertos, incluídos para avaliação de segurança como evidências adicionais. As revisões sistemáticas avaliadas tiveram qualidade metodológica criticamente baixa e por este motivo, foram incluídos apenas os estudos primários – ensaios clínicos randomizados. A confiança geral dos resultados das revisões foi classificada como criticamente baixa para todas as revisões sistemáticas identificadas. Isso traduz que a maioria dos resultados apresentados pode não fornecer um resumo tão preciso ou abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão.

Ao fim do processo, quatro ensaios clínicos randomizados foram considerados como pertinentes ao tema e incluídos neste PTC. Sendo um incluído por meio de busca manual.

A avaliação da qualidade metodológica das revisões e a lista de estudos excluídos e as justificativas para exclusão estão detalhadas nos **Anexos II e III**, respectivamente.

6.2 Características dos estudos incluídos

Foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados INPULSIS⁴⁴, INBUILD⁴⁵, SENSICIS⁴⁶ e TOMORROW⁴⁷ conforme sumarizado no **Quadro 6**.

Quadro 6. Características dos estudos incluídos

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
Richeldi, 2014 (INPULSIS 1 e 2 Trial) ⁴⁴ (com fibrose pulmonar idiopática)	ECR	Multicêntrico (205 lugares em 24 países- Américas, Europa, Ásia e Austrália)	n= 1066 (n=515 INPULSIS 1 e n= 551 INPULSIS 2), Características da população: a) Idade média: 66 anos b) Sexo masculino - INPULSIS 1: 81,2% (nintedanibe) e 79,9% (placebo) INPULSIS 2: 77,8% (nintedanibe) e 78,1% (placebo) c) CVF: 81% do valor esperado d) DLCO: 47% do valor esperado	<u>INPULSIS 1</u> Nintedanibe (150mg- 2xdia) durante 52 semanas (n=309)	<u>INPULSIS 1</u> Placebo (2xdia) durante 52 semanas (n=204)	Primários: taxa anual ajustada de declínio da capacidade vital forçada (CVF). Secundários: tempo até a primeira exacerbação aguda reportado pelo investigador e mudança em relação à linha de base na pontuação total no (SGRQ), ambos avaliados durante o período de tratamento de 52 semanas.	Boehringer Ingelheim
				<u>INPULSIS 2</u> Nintedanibe (150mg- 2xdia) durante 52 semanas (n=329)	<u>INPULSIS 2</u> Placebo (2xdia) durante 52 semanas (n=219)		
Flaherty, 2021 (INBUILD Trial) ⁴⁵ (doença pulmonar intersticial fibrosante com fenótipo progressivo)	ECR	Multicêntrico (153 lugares em 15 países)	n=663 Características da população: a) Idade média: 65,8 anos b) Sexo masculino: 53,9% (nintedanibe) e 53,5% (placebo) c) CVF: 6,0±15,6% do valor esperado d) DLCO: 46,1±13,6% do valor esperado e) Diagnóstico DPI: pneumonite de hipersensibilidade	a) População total Nintedanibe e (150mg- 2xdia) (n=332)	a) População total Placebo (2xdia) (n=331)	Primários: Declínio absoluto da capacidade vital forçada (CVF) ≥10% do esperado, avaliada ao longo de 52 semanas.	Boehringer Ingelheim

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
			(26,1%) e DPI's autoimunes (25,6%) f) Duração média do tratamento: nintedanibe e - 15,6 meses e placebo 16,8 meses.	b) Padrão fibrótico PIU Nintedanibe e (150mg- 2xdia) (n=206) Por período maior que 52 semanas	b) Padrão fibrótico PIU Placebo (2xdia) (n=206) Por período maior que 52 semanas	Secundários: Declínio $\geq 10\%$ da CVF ou morte; tempo até a primeira exacerbação aguda da doença pulmonar intersticial ou morte durante o período de 52 semanas; mudança absoluta na pontuação total do questionário K-BILD* em relação à linha de base na semana 52, e tempo até morte durante o período de 52 semanas	
Distler, 2019 (SENSCIS trial) ⁴⁶ (doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica)	ECR	Multicêntrico (32 países)	n= 576 Características da população: a) Idade média: 54 anos b) Sexo feminino: 76,7% (nintedanibe) e 73,6% (placebo) c) CVF: 72 % do valor esperado d) DLCO: 53% do valor esperado. d) Esclerose cutânea difusa: 53,1% (nintedanibe) e 50,7% (placebo) e) Em uso de micofenolato: 48,3% nintedanibe e 48,6% placebo f) Em uso de metotrexato: 8%	Nintedanibe (150mg- 2xdia) (n=288) Durante 52 semanas até no máximo 100 semanas	Placebo (2xdia) (n=288) Durante 52 semanas até no máximo 100 semanas.	Primários: Taxa anual de declínio da capacidade vital forçada (CVF), avaliada ao longo de 52 semanas. Secundários: Mudanças absolutas em relação à linha de base do escore de pele de Rodnan modificado e a pontuação total no Questionário Respiratório de St. George (SGRQ) na semana 52.	Boehringer Ingelheim

Autor, ano	Delineamento do estudo	Local	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
			nintedanibe e 5,2% placebo				
Richeldi, 2011 (TOMORROW trial ⁴⁷) Fibrose pulmonar idiopática	ECR – fase 2	Multicêntrico (25 países)	n= 432 Características da população (comparação de interesse - nintedanibe 150mg 2x-dia x placebo): a) Idade média: 65,4 anos b) Sexo masculino: 128 76,5% (nintedanibe) e 74,1% (placebo) c) Mediana da CVF: 78,1 % do valor esperado (nintedanibe) e 77,6% do valor esperado (placebo) d) Terapia concomitante - Qualquer glicocorticoide : 38,8% (nintedanibe) 50,6% placebo Prednisona : 21,2% (nintedanibe) 24,7% (placebo)	Nintedanibe nas seguintes doses: 50mg -1x/dia (n=86) 50mg -2x/dia (n=86) 100mg -2x/dia (n=86) 150mg- 2xdia (n=85)	Placebo (n=85)	Primários: Taxa anual de declínio da capacidade vital forçada (CVF) Secundários: Mudanças da CVF em relação à linha de base; mudanças da DLCO em relação à linha de base; mudanças nos níveis de SpO ₂ e da capacidade total pulmonar, a distância alcançada nos 6 minutos teste de caminhada ¹⁵ ; a pontuação total no St. Questionário Respiratório (SGRQ)	Boehringer Ingelheim

Legenda: ECR = ensaio clínico randomizado; K-BILD = King's Brief Interstitial Lung Disease (questionário autoaplicável desenvolvido para avaliar o estado de saúde em pacientes com doenças pulmonares intersticiais); CVF=capacidade vital forçada; IAM= Infarto Agudo do Miocárdio; DLCO= capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono; SGRQ= St. George's Respiratory Questionnaire (questionário autoaplicável usado para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde); SpO₂= saturação de oxigênio; TCAR= tomografia computadorizada de alta resolução; PIU=Pneumonia intersticial usual.

Descrição das evidências clínicas

De modo geral, não foi possível sumarizar os resultados dos estudos em metanálise, uma vez que, são heterogêneos e diferem-se em relação as formas de apresentação da doença (doença de base), critérios de inclusão, comparadores – cuidado padrão fica a critério de cada centro e formas de mensuração de alguns dos desfechos. Apenas os desfechos eventos adversos graves e proporção de pacientes com tosse foram metanalisados para a população de pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

INPULSIS trial⁴⁴

INPULSIS foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado, replicado nos estudos INPULSIS I e INPULSIS II para avaliar a eficácia e a segurança do nintedanibe na dose de 150 mg em pacientes **com fibrose pulmonar idiopática**.

Foram incluídos participantes com idade ≥ 40 anos com diagnóstico de FPI nos últimos cinco anos; além dos critérios adicionais de CVF $\geq 50\%$ do valor previsto, DLCO de 30 a 79% do valor previsto e TCAR do tórax realizada nos últimos 12 meses. Todas as TCAR foram revisadas centralmente por um único radiologista. Foi permitido o uso concomitante de 15 mg prednisona por dia, ou equivalente, em caso de estabilidade da dose no período ≥ 8 semanas antes do recrutamento do estudo. Participantes em uso de outros medicamentos, para FPI e prednisona em altas doses foram excluídos. Após 6 meses do início do estudo, participantes que apresentaram deterioração do quadro clínico poderiam receber azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, N-acetilcisteína ou ter aumentada a dose diária de prednisona, a critério do investigador. Em episódios de exacerbação aguda relatados pelos investigadores, qualquer terapia poderia ser iniciada ou realizado aumento de doses dos medicamentos, a critério do investigador.

Um total de 1066 participantes (515 pacientes no estudo INPULSIS I e 551 no INPULSIS II) foram randomizados por meio de sistema telefônico interativo de voz e resposta via web, na proporção 3:2 para receber 150mg de nintedanibe duas vezes por dia ou placebo durante 52 semanas. O tempo de seguimento do estudo foi de 52 semanas, além de mais uma visita de seguimento 4 semanas após o término do estudo. Interrupção do tratamento ou redução da dose para 100 mg duas vezes por dia, foram permitidos na vigência de eventos adversos.

Foram realizadas espirometrias na linha de base e nas semanas 2, 4, 6, 12, 24, 36 e 52. Todas as mensurações foram realizadas em equipamentos fornecidos pelo patrocinador e revisados centralmente.

Os desfechos primário e secundário avaliados em ambos os estudos foram: a taxa anual ajustada da capacidade vital forçada (CVF) – mensurada em milímetros por ano (ml/ano) e os desfechos secundários incluíram tempo até a primeira exacerbação aguda e mudanças em relação à linha de base no escore *St. George's Respiratory Questionary* (SGRQ), avaliados durante as 52 semanas de tratamento.

Para que um quadro clínico fosse considerado como exacerbação aguda deveria atender a todos dos seguintes critérios: piora inexplicável ou desenvolvimento de dispneia nos últimos 30 dias; presença de novos infiltrados pulmonares difusos visualizados em radiografia de tórax. SGRQ é um questionário autoaplicável usado para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde, compreendendo a avaliação de 50 itens divididos em 3 domínios: sintomas, atividade e impacto. Os pacientes preencheram o SGRQ no início do estudo e nas semanas 6, 12, 24 e 52. A pontuação total e a pontuação para cada domínio variam de 0 a 100, onde maiores pontuações indicam pior qualidade de vida relacionada à saúde.

Os eventos adversos foram avaliados regularmente por uma comissão independente de monitoramento de dados, especialmente em relação a eventos adversos graves e que levam à descontinuação do tratamento. As causas das mortes foram avaliadas por um comitê de adjudicação independente e cego quanto a atribuição da intervenção e placebo, ademais o comitê julgou todos os eventos adversos relatados pelos investigadores locais, a fim de confirmar se tais eventos preenchiam os critérios para um quadro de exacerbação aguda de uma FPI. Mortalidade por todas as causas foi mensurada como tempo até a morte.

As análises de eficácia e segurança foram conduzidas para os todos os participantes randomizados e que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo. Todos os valores da CVF mensurados da linha de base até a semana 52 foram usados no modelo, incluindo dados de participantes que descontinuaram o estudo prematuramente. Dos 515 participantes do estudo INPULSIS I, 513 receberam pelo menos uma dose do medicamento e foram incluídos na análise (309 receberam nintedanibe e 204 receberam placebo). Já no estudo INPULSIS-2, dos 551 participantes randomizados, 548 receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo (329 receberam nintedanibe e 219 receberam placebo).

No INPULSIS I, a taxa anual ajustada de declínio da capacidade vital forçada (CVF) foi de -114,7 mL/ano para o grupo do nintedanibe e de -239,9 mL/ano para o grupo placebo, com uma diferença de 125,3 mL (IC 95% 77,7 a 172,8; $p < 0,001$); e para o estudo INPULSIS II foi -113,6 mL/ano no grupo do nintedanibe -207,3 mL/ano no grupo placebo com uma diferença 93,7 mL/ano (IC 95%, 44,8 a 142,7; $p < 0,001$). Quanto ao desfecho tempo até a primeira exacerbação aguda reportada pelo investigador não foi encontrada diferença estatisticamente

significativa entre nintedanibe e placebo nintedanibe INPULSIS I *Hazard Ratio* - HR: 1,15 (IC 95% 0,54 a 2,42; p=0,67); no estudo INPULSIS II foi observada diferença estatisticamente significativa a favor do nintedanibe HR: 0,38 (IC 95% 0,19 a 0,77; p=0,005). A análise combinada entre os dois estudos revelou HR:0,64 (IC 95% 0,39 a 1,05; p=0,08) também sem significância estatística.

Na avaliação da qualidade de vida mensurada por meio da pontuação SGRQ na semana 52, não foi observada diferença estatisticamente significativa no estudo INPULSIS I (4,34 pontos no grupo nintedanibe e 4,39 pontos no grupo placebo; diferença, -0,05; IC 95% -2.50 a 2.40; p=0,97); já no estudo INPULSIS II, houve um aumento significativamente menor na pontuação total do SGRQ na semana 52, no grupo nintedanibe grupo placebo (2,80 pontos vs. 5,48 pontos; diferença, -2,69; IC 95%, -4,95 a -0,43; p = 0,02). Segundo SGRQ, o segundo resultado é consistente com menor prejuízo da qualidade de vida relacionada à saúde. Contudo não houve significância estatística na análise agrupada pré-especificada, quanto à mudança média ajustada em relação a linha de base até a semana 52 entre os grupos nintedanibe e placebo grupos (diferença, -1,43 pontos; IC 95%, -3,09 a 0,23; p=0,09)

Quanto a ocorrência de eventos adversos, diarreia foi o evento mais frequente com 61,5% no grupo nintedanibe e 18,6% no placebo no estudo INPULSIS I, e 63,2% no grupo nintedanibe e 18,3% no placebo INPULSIS II. Foi similar nos dois estudos a proporção de participantes que sofreram eventos adversos graves. A proporção de mortes por qualquer causa durante o período de tratamento de 52 semanas foi de 5,5% no grupo nintedanibe e 7,8% no grupo placebo (HR 0,70; IC 95%, 0,43 a 1,12; P = 0,14).

INBUILD trial⁴⁵

Foi conduzido um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança do nintedanibe em pacientes com **doença pulmonar intersticial fibrosante com fenótipo progressivo**. Foram elegíveis para participar do estudo pacientes com idade ≥ 18 anos, que atendiam a pelo menos um dos seguintes critérios: progressão da doença nos 24 meses anteriores a triagem, afetando mais de 10% do volume pulmonar na TCAR, a despeito do recebimento de manejo clínico adequado; capacidade vital forçada (CVF) de pelo menos 45% do valor esperado e capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLCO) variando de 30 a menos de 80% do valor previsto. Pacientes em uso de medicamentos imunossupressores não foram incluídos, contudo o uso desses medicamentos foi permitido após 6 meses do início do estudo, quando justificados pela progressão da doença pulmonar intersticial ou doença autoimune. Pacientes com fibrose

pulmonar idiopática não foram incluídos. O **quadro 7** abaixo apresenta o diagnóstico das DPI fibrosantes agrupados para a população geral do estudo.

Quadro 7. Diagnóstico da DPI fibrosantes agrupados

Diagnóstico DPI	NINTEDANIBE	PLACEBO
Pneumonite por hipersensibilidade	84 (25,3)	89 (26,9)
DPI autoimune	82 (24,7)	88 (26,6)
• DPI associada à Artrite Reumatóide	42 (12,7)	47 (14,2)
• DPI associada à esclerose sistêmica	23 (6,9)	16 (4,8)
• Doença mista do tecido conjuntivo associada à DPI	7 (2,1)	12 (3,6)
• Outras DPI autoimune	10 (3,0)	13 (3,9)
Pneumonia intersticial idiopática não específica	64 (19,3)	61 (18,4)
Pneumonia intersticial idiopática não classificada	64 (19,3)	50 (15,1)
Outras DPI*	38 (11,4)	43 (13)

Legenda: () representam percentual de pacientes.

* Inclui sarcoidoses, DPI relacionada à exposição e outras DPI fibrosantes.

Seiscentos e sessenta e três participantes foram submetidos à randomização estratificada segundo o padrão fibrótico apresentado em TCAR (pneumonia intersticial usual (PIU) ou outros padrões fibróticos) para receber nintedanibe (n=332) na dose de 150mg administrados duas vezes ao dia ou placebo (n= 331). O estudo foi dividido em duas partes: a parte A consistiu em 52 semanas cegas de tratamento e a parte B compreendeu um período variável para além das 52 semanas também mantendo tratamento cego até que todos os participantes completassem o ensaio.

Foram realizadas espirometrias na linha de base e nas semanas 2, 4, 6, 12, 24, 36, 52. As visitas de acompanhamento ocorreram a cada 16 semanas, até o final do tratamento. Aqueles que descontinuaram o tratamento por qualquer motivo, foram convidados a comparecer nas visitas de seguimento conforme inicialmente planejado, incluindo uma visita ao final do tratamento e uma visita de acompanhamento 4 semanas depois. O banco de dados foi desbloqueado após todos os participantes completarem a consulta de acompanhamento. Os indivíduos ainda ao final da fase B já eram elegíveis para participar de uma fase aberta do estudo, o INBUILD on, ainda não publicado.

Os efeitos do nintedanibe foram avaliados para os seguintes desfechos: declínios absolutos e relativos na CVF \geq 5% do previsto, absoluto e declínios relativos na CVF \geq 10% do

previsto, morte, progressão da DPI (considerada como declínio absoluto na CVF \geq 10% previsto) ou morte, e exacerbação aguda de DPI. O principal desfecho secundário avaliado foi a mudança absoluta em relação a linha de base da pontuação King's Brief Interstitial Lung Disease – KBILD na semana 52. KBILD é um questionário autoadministrado sobre o estado de saúde desenvolvido para avaliação de pacientes com doenças pulmonares intersticiais, consistindo em 15 itens envolvendo 3 domínios, a saber: falta de ar e atividades, fatores psicológicos e sintomas torácicos. As pontuações variam de 0 a 100, onde pontuações mais altas representam melhor estado de saúde. Os desfechos morte e exacerbação aguda não foram adjudicados. As análises foram baseadas no tempo até a ocorrência do primeiro evento e incluíram participantes que receberam pelo menos uma dose de nintedanibe.

A avaliação da progressão da doença mensurada por meio do declínio absoluto \geq 10% da CVF esperada foi avaliada e os resultados apresentados revelaram uma redução de 34,3% e 48,3% nos grupos do nintedanibe e placebo, respectivamente com HR 0,64 (IC 95% 0,50 a 0,81) na população total. Tais resultados indicam que os pacientes do grupo placebo apresentaram maior progressão da doença ao longo do tempo, com redução da capacidade pulmonar. Outros desfechos avaliados que revelaram significância estatística e relevância clínica foi o tempo até a primeira exacerbação aguda da doença ou morte (HR 0,67 (IC 95% 0,46 a 0,98; p=0,04); declínio absoluto da capacidade vital forçada \geq 10% do previsto ou morte ao longo de 52 semanas (HR 0,66; IC 95% 0,53 a 0,83; p=0,0003)

Quanto à mudança absoluta da pontuação KBILD em relação à linha de base para a população total no grupo do nintedanibe foi de 0,55 e -0,79 para o grupo placebo, com uma diferença de 1,34 pontos (95%IC 0,31-2,98) sem significância estatística.

Os eventos adversos foram reportados para a população geral, e as análises foram baseadas nos participantes que receberam pelo menos uma dose do nintedanibe. A diarreia foi o evento adverso mais frequente, sendo relatado em 66,9% dos participantes do grupo nintedanibe e 23,9% no grupo placebo. 33,1% dos participantes no grupo do nintedanibe vs 4,2% no grupo placebo apresentaram eventos adversos que acarretaram a redução da dose do medicamento. A descontinuação prematura do tratamento foi observada em 34,3% dos pacientes do grupo do nintedanibe e em 30,2% do grupo placebo. Eventos adversos fatais ocorreram com menor frequência no grupo nintedanibe (3,3%) do que no grupo placebo (5,1%). O tempo médio de acompanhamento até o primeiro evento foi de aproximadamente 19 meses.

SENSCIS trial ⁴⁶

A avaliação da eficácia e segurança do nintedanibe na população de pacientes com doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistêmica foi avaliada em um ensaio clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado. Foram incluídos no estudo participantes com idade \geq 18 anos, com diagnóstico de **esclerose sistêmica com início dos sintomas não Raynaud** dentro dos últimos 7 anos e achados de TCAR realizada nos últimos 12 meses antes da triagem para o estudo, revelando presença de fibrose afetando pelo menos 10% dos pulmões; CVF de pelo menos 40% do valor previsto e DLCO (corrigida para hemoglobina) de 30 a 89% do valor previsto.

Foi permitida a inclusão de participantes que estivessem em uso de prednisona na dose de 10 mg/dia, micofenolato mofetil ou metotrexato (ou ambas as terapias) em dose estável por pelo menos 6 meses antes da randomização. Em caso de piora significativa da esclerose sistêmica foi permitido o uso de terapias adicionais. Rituximabe, micofenolato mofetil e metotrexato são *off-label*, isto é não foram registrados para tratamento de DPI associada à esclerose sistêmica no Brasil.

Os pacientes foram designados aleatoriamente, na proporção de 1:1, para receber nintedanibe (n=288) na dose de 150 mg, duas vezes ao dia ou placebo (n=288). A randomização foi realizada por sistema interativo de resposta de voz e estratificada segundo a presença do anticorpo antitopoisomerase I (ATA), associado com o declínio da CVF em pacientes na fase inicial da esclerose sistêmica. O cegamento dos pacientes foi mantido até o último paciente completar as 52 semanas, podendo atingir o máximo de 100 semanas de tratamento.

O desfecho primário avaliado foi a taxa anual ajustada de declínio da CVF avaliada ao longo de 52 semanas. A pontuação cutânea de Rodnan e a qualidade de vida foram avaliadas como desfechos secundários. A qualidade de vida foi avaliada por meio da pontuação total St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), na semana 52. Todas as análises foram conduzidas em pacientes que receberam ao menos uma dose do medicamento ou do placebo, numa análise por intenção de tratar modificada.

A segurança foi avaliada desde a primeira dose administrada até 28 dias após a última dose da intervenção ou placebo. Os eventos adversos foram registrados segundo o MEDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) versão 21.1. Na vigência de eventos adversos foi permitida a interrupção da intervenção ou placebo ou redução da dose para 100 mg duas vezes por dia. Os pacientes que descontinuaram a intervenção foram convidados a comparecer a todas as visitas agendadas e realizar exames conforme previamente planejado.

A análise foi baseada em todas as mensurações realizadas durante o período de 52 semanas, incluindo os participantes que descontinuaram o nintedanibe ou o placebo. Na análise do desfecho primário, taxa anual ajustada de declínio da CVF ao longo de 52 semanas foi -52,4 mL/ano no grupo nintedanibe e -93,3 mL/ano no grupo placebo com uma diferença de 41,0 mL/ano; (IC 95% 2,9 a 79,0; $p = 0,04$), revelando que o grupo de pacientes que usaram o nintedanibe apresentaram menor declínio da função pulmonar comparado com o grupo que recebeu placebo.

A pontuação cutânea de *Rodnan* e a pontuação total no SGRQ na semana 52 não diferiram significativamente entre os grupos do estudo, com diferenças de -0,21 (IC 95%, -0,94 a 0,53; $p = 0,58$) e 1,69 (IC 95%, -0,73 a 4,12). Não houve diferença entre os grupos quanto a mortalidade por qualquer causa. O percentual de eventos adversos sérios foi similar entre os grupos: 24% nintedanibe e 21,5% placebo e o evento adverso mais frequente foi a diarreia com 75,7% no grupo do nintedanibe e 31,6% no grupo placebo. Além disso, o percentual de eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento foi maior no grupo nintedanibe 16% versus 8,7% no grupo placebo.

TOMORROW trial⁴⁷

Trata-se de um ECR duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, fase II, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança de quatro diferentes doses do nintedanibe em pacientes com **fibrose pulmonar idiopática** em 12 meses. Foram randomizados 432 pacientes com idade ≥ 40 anos que receberam o diagnóstico da doença, consistentes com os critérios há menos de 5 anos antes da triagem do estudo. Todos os pacientes incluídos realizaram uma TCAR em menos de 1 ano antes da randomização e apresentavam uma CVF $\geq 50\%$ do valor previsto e uma DCLO entre 30 e 79% do valor previsto e uma pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) em respiração de ar ambiente de 55 mm Hg ou superior em altitudes até 1.500 m. Foi permitido o uso concomitante de prednisona em doses ≤ 15 mg/dia ou medicamento equivalente desde que a dose do tratamento tivesse permanecido estável por pelo menos 8 semanas antes da seleção.

Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou o nintedanibe, segundo uma abordagem gradual crescente de doses da seguinte forma: 50mg, uma vez ao dia; 50mg duas vezes ao dia; 100mg uma vez ao dia e 150mg duas vezes ao dia. Cada etapa foi revisada por um comitê de monitoramento de dados. O medicamento do estudo foi administrado ao longo de 52 semanas. A análise de eficácia do estudo foi intenção de tratar, isto é, os pacientes foram

analisados segundo o grupo de dose para o qual foram designados randomicamente no início do estudo. A análise de segurança contemplou todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo ou placebo e os dados foram coletados em até 14 dias após a administração da última dose incluída na análise. Dos 432 participantes randomizados, quatro não participaram do estudo, e, portanto, foram incluídos 428 pacientes na análise.

O desfecho primário foi a taxa anual de declínio da CVF e os resultados revelaram que os participantes que receberam nintedanibe duas vezes ao dia obtiveram uma redução de 0,06 litros (IC95% -0,14 a 0,02), em comparação com 0,19 litros no grupo placebo (IC 95% -0,26 a -0,12). Tal diferença representa uma redução de 68,4% na taxa anual de declínio na CVF no grupo que recebeu 150 mg de nintedanibe duas vezes ao dia, em comparação com o grupo que recebeu placebo, contudo esse resultado não apresentou significância estatística ($p=0,06$ com teste para multiplicidade).

Quanto aos desfechos secundários, o número de pacientes que experimentou uma redução na CVF $\geq 10\%$ ou mais de 200 ml foi menor no grupo que recebeu a dose mais elevada de nintedanibe em comparação com o grupo placebo, 23,8% x 44,0%, (OR 0,415, IC 95% 0,22 a 0,77 $P=0,004$). A qualidade de vida foi mensurada no estudo por meio da avaliação da mudança em relação à linha de base da pontuação SGRQ que revelou pequena redução no grupo que recebeu nintedanibe 150mg duas vezes ao dia comparado com o placebo, resultando em melhora da qualidade de vida com mudança absoluta da média ajustada em relação à linha de base (-0,66 pontos vs. 5,46 pontos; $P=0,007$).

Não houve diferenças significativas quanto a morte por qualquer causa entre qualquer um dos grupos do estudo. Em relação a ocorrência de eventos adversos, a incidência global foi similar entre todos os grupos, com menor proporção de eventos adversos graves, no grupo de pacientes submetidos à dose de 150mg de nintedanibe, duas vezes ao dia, comparado com o placebo (27,1% x 30,6%). Apesar disso, ao analisar a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento pela ocorrência de eventos adversos, os pacientes em uso da maior dose de nintedanibe tiveram maior abandono quando comparado com o placebo (30,6% x 25,9%).

6.3 Evidências adicionais de segurança

Dois dos três estudos pivotais incluídos avaliaram a eficácia e a segurança do nintedanibe e seguiram para uma extensão aberta (open label), sem comparador, para avaliação

de desfechos de segurança. O estudo INBUILD-ON, extensão do estudo INBUILD, ainda não foi publicado, com encerramento da coleta de dados em setembro de 2023.

INPULSIS-ON⁴⁸

Trata-se de uma extensão prospectiva, aberta do ECR INPULSIS. Foram elegíveis os participantes que completaram o período de 52 semanas de tratamento, além da visita de seguimento, realizada 4 semanas após o final da fase fechada do estudo, a fim de avaliar a segurança do nintedanibe em longo prazo. O período sem tratamento entre os estudos INPULSIS e INPULSIS-ON poderia variar entre 4 e 12 semanas. Foram excluídos os participantes que apresentaram elevação das bilirrubinas e enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) em 1,5 vezes o limite superior normal (a menos que tivessem ALT e AST >1,5 vezes e <3 vezes o limite superior do normal registrado no final do INPULSIS); pacientes com risco de sangramento (em dose plena de anticoagulação ou em uso de antiagregante plaquetário em altas doses); pacientes que sofreram eventos tromboembólicos maiores (acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, ou infarto do miocárdio) após a conclusão do estudo INPULSIS.

Os participantes que receberam 150 mg de nintedanibe ou placebo - duas vezes ao dia no estudo INPULSIS permaneceram com mesma dose e posologia, aqueles que tiveram redução para dose de 100 mg de nintedanibe - duas vezes ao dia, ao final do estudo INPULSIS, poderiam receber nintedanibe nas doses de 100 mg ou de 150 mg duas vezes ao dia, a critério do investigador. No estudo INPULSIS-ON também foram permitidas reduções temporárias na dose do nintedanibe ou até mesmo a interrupção permanente do tratamento, para manejo de eventos adversos. Também foi permitido re-escalonamento da dose de 100 mg para 150 mg em qualquer momento. A definição da dose foi baseada na discussão entre o paciente e os investigadores.

Os participantes foram divididos em dois grupos: o primeiro com aqueles que haviam recebido nintedanibe na fase cega do estudo e assim continuaram na fase aberta (n= 430); o segundo grupo composto por participantes que receberam placebo na fase cega e nintedanibe na fase aberta do estudo (n=304). As análises do estudo foram descritivas e baseadas nos pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento.

Houve elevada descontinuação de participantes no estudo. O tratamento era descontinuado de forma definitiva se um dos seguintes motivos de retirada fossem atendidos: elevação das enzimas hepáticas (≥ 8 vezes o limite superior normal, ou ainda ≥ 3 vezes o limite

superior normal com aparência de fadiga, náusea, vômito, dor ou sensibilidade no quadrante abdominal superior direito, febre, erupção cutânea e/ou eosinofilia (>5%); episódios recorrentes de diarreia (> 4 evacuações/dia) durante período \geq 8 dias consecutivos, apesar da redução da dose e implementação de cuidados de suporte; gravidez; em uso planejado de medicamento específico. Ademais, o tratamento poderia ser interrompido por até 8 semanas, se considerado necessário, como por exemplo, se anticoagulação plena de curto prazo for realizada.

Os eventos adversos foram calculados em taxas de eventos por 100 anos de exposição do paciente e os de maior frequência são apresentados no quadro 8 abaixo. As exacerbações agudas foram calculadas como o número de pacientes com pelo menos uma exacerbação aguda dividido pelo total de anos em risco, multiplicados por 100. O total de anos em risco foi definido como o período desde o início do tratamento até o início do primeiro evento (para pacientes com um evento) ou até o final do período de risco (para pacientes sem eventos), acrescido de 1 dia.

O objetivo do estudo foi caracterizar a segurança e a tolerabilidade do nintedanibe em pacientes com FPI, avaliados durante e até 28 dias após a última dose administrada do medicamento, mensurados por meio do monitoramento do sangramento, eventos adversos cardiovasculares maiores e infarto do miocárdio.

Os eventos adversos mais frequentes no estudo são apresentados no **quadro 8** abaixo:

Quadro 8. Eventos adversos mais frequentes no estudo INPULSIS-ON

Eventos adversos	Continuaram com nintedanibe (n=430)		Iniciaram o nintedanib (n=304)	
	Nº de eventos	Taxa de eventos (por 100 pacientes expostos/ano)	Nº de eventos	Taxa de eventos (por 100 pacientes expostos/ano)
Diarreia	66,7	60,1	509	71,2
Bronquite	166	15	101	14,1
Nasofaringite	139	12,5	125	17,5
Progressão da FPI	152	13,7	103	14,4
Tosse	133	12	94	13,2
Náuseas	95	8,6	113	15,8
Infecção do trato respiratório superior	125	11,3	55	7,7
Dispneia	108	9,7	72	10,1
Vômitos	80	7,2	77	10,8
Perda de peso	67	6	66	9,2
Redução do apetite	53	4,8	67	9,4

Dor abdominal	34	3,1	49	6,9
---------------	----	-----	----	-----

Diarreia foi o evento adverso mais comum no estudo INPULSIS-ON, com uma taxa de 60,1 eventos por 100 pacientes-ano entre aqueles que mantiveram o uso do nintedanibe e 71,2 eventos por 100 pacientes-ano entre os que iniciaram o nintedanibe. Um total de 20 (5%) dos 430 pacientes que continuaram o nintedanibe e 31 (10%) dos 304 pacientes que iniciaram o nintedanibe tiveram que descontinuar permanentemente o uso do medicamento devido à diarreia. O evento adverso de maior impacto na descontinuação permanente do tratamento foi a progressão da fibrose pulmonar idiopática afetando 51 (12%) dos participantes que continuaram em uso de nintedanibe na fase aberta e em 43 (14%) dos participantes que iniciaram nintedanibe. O **quadro 9** apresenta os eventos adversos graves que ocorreram durante o estudo.

O percentual de participantes que experimentou pelo menos um evento adverso grave no estudo INPULSIS-ON foi comparável entre aqueles que mantiveram o tratamento com nintedanibe (422/430;98%) e os que começaram a receber nintedanibe (301/304; 99%).

Quadro 9. Eventos adversos graves no estudo INPULSIS-ON

Eventos adversos	Continuaram com nintedanibe (n=430)		Iniciaram o nintedanib (n=304)	
	Nº de eventos	Taxa de eventos (por 100 pacientes expostos/ano)	Nº de eventos	Taxa de eventos (por 100 pacientes expostos/ano)
Eventos adversos cardiovasculares maiores	40	3,6	17	2,4
Infarto agudo do miocárdio	14	1,3	5	0,7
Sangramento	93	8,4	48	6,7

SENSCIS-ON ⁴⁹

Trata-se de uma extensão aberta do SENSCIS trial, cujo objetivo foi avaliar a segurança no nintedanibe em pacientes com DPI associada à esclerose sistêmica ao longo de 52 semanas. Os participantes do estudo SENSCIS-ON foram recrutados a partir de dois estudos clínicos anteriores: SENSCIS e um estudo de interação entre medicamentos (DDI) (NCT03675581). O ensaio DDI, foi um estudo aberto que envolveu o uso de nintedanibe e contraceptivos orais (microgynon; etinilestradiol e levonorgestrel) em mulheres com DPI associada à esclerose

sistêmica. Os pacientes que estavam recebendo prednisona ≤ 10 mg/dia ou equivalente e/ou faziam terapia estável com metotrexato por ≥ 6 meses foram autorizados a participar. O uso de micofenolato até duas semanas antes do início do estudo não foi permitido. Foi administrado nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia por um período ≥ 14 dias até aproximadamente 28 dias.

Em ambos os estudos SENSISCIS e o estudo DDI, foram permitidas reduções, re-escalamento de dose e interrupção do tratamento por até 4 ou 12 semanas para gerenciar eventos adversos relacionados ou não ao medicamento em estudo. As características dos pacientes na linha de base foram semelhantes entre os grupos que continuaram com o nintedanibe quanto para os que iniciaram o tratamento.

Ingressaram no estudo SENSISCIS-ON 444 participantes. As análises foram realizadas em pacientes que receberam nintedanibe no estudo SENSISCIS e continuaram com o nintedanibe no estudo SENSISCIS-ON - grupo que “continuou nintedanibe” (n=197), e em pacientes que receberam placebo no estudo SENSISCIS e iniciaram o nintedanibe no estudo SENSISCIS-ON, ou ainda naqueles que receberam nintedanibe por um curto período no estudo de interação medicamentosa (DDI) também incluídos no grupo que “iniciou nintedanibe” (n=247). Todas as análises foram de natureza descritiva e conduzidas em pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento experimental.

Diarreia foi o evento adverso mais frequente, relatado por 134 participantes (68,0%) no grupo que continuou o nintedanibe e 170 pacientes (68,8%) no grupo que iniciou o nintedanibe. Eventos adversos graves foram observados em 42 (21,3%) e 60 (24,3%) pacientes nos grupos que continuaram e iniciaram o nintedanibe, respectivamente. Pneumonia foi o evento adverso grave mais frequente, ocorrendo em 8 (4,1%) pacientes que continuaram o tratamento com nintedanibe e em 4 (1,6%) pacientes que iniciaram o tratamento.

Houve interrupção permanente do tratamento nos grupos que continuaram o nintedanibe (n=13; 6,6%) e iniciaram o nintedanibe (n=51;20,6%). O percentual de eventos adversos que resultaram na interrupção do tratamento foi de 4,6% no grupo de pacientes que continuaram o nintedanibe e em 21,5% no grupo de pacientes que iniciaram o nintedanibe.

6.4 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

Segue apresentação visual da avaliação de risco de viés realizada com a ferramenta da Cochrane original, e mais adiante a justificativa para os julgamentos em cada domínio.

Quadro Erro! Argumento de opção desconhecido.. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos, segundo a ferramenta Risk of Bias da Cochrane ⁴² para os desfechos: **eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos.**

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
IMPULSIS, 2014								
INBUILD, 2022								
SENSCIS, 2019								
TOMORROW, 2011								

- Baixo risco
- Algumas preocupações
- Alto risco

Domínios avaliados:

- D1: Geração da sequência de alocação (Viés de seleção)
- D2: Sigilo da sequência de alocação (Viés de seleção)
- D3: Cegamento dos participantes (Viés de performance)
- D4: Cegamento dos avaliadores de desfecho (Viés de detecção)
- D5: Desfechos incompletos (Viés de atrito)
- D6: Relato seletivo de desfechos (Viés de relato)
- D7: Outros vieses

Quadro 11. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos, segundo a ferramenta Risk of Bias da Cochrane ⁴² para o desfecho de **mortalidade por todas as causas ao longo de 52 semanas.**

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
IMPULSIS, 2014								
INBUILD, 2022								
SENSCIS, 2019								
TOMORROW, 2011								

- Baixo risco
- Algumas preocupações
- Alto risco

Domínios avaliados:

- D1: Geração da sequência de alocação (Viés de seleção)
- D2: Sigilo da sequência de alocação (Viés de seleção)
- D3: Cegamento dos participantes (Viés de performance)

D4: Cegamento dos avaliadores de desfecho (Viés de detecção)
 D5: Desfechos incompletos (Viés de atrito)
 D6: Relato seletivo de desfechos (Viés de relato)
 D7: Outros vieses

Quadro 12. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos, segundo a ferramenta Risk of Bias da Cochrane⁴² para o desfecho de **qualidade de vida**

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
INPULSIS, 2014								
SENSCIS, 2019								
TOMORROW, 2011								

- Baixo risco
- Algumas preocupações
- Alto risco

Domínios avaliados:

D1: Geração da sequência de alocação (Viés de seleção)
 D2: Sigilo da sequência de alocação (Viés de seleção)
 D3: Cegamento dos participantes (Viés de performance)
 D4: Cegamento dos avaliadores de desfecho (Viés de detecção)
 D5: Desfechos incompletos (Viés de atrito)
 D6: Relato seletivo de desfechos (Viés de relato)
 D7: Outros vieses

Quadro 13. Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos através da ferramenta RoB por desfecho.

	Richeldi, 2014 Estudo INPULSIS	Flaherty, 2021 Estudo INBUILD	Distler, 2019 Estudo SENSCIS	Richeldi 2011 Estudo TOMORROW
Geração da sequência de randomização	<p>BAIXO RISCO</p> <p>"...patients were randomly assigned in a 3:2 ratio to receive 150 mg of nintedanib twice daily or placebo for 52 weeks. An interactive telephone and Web-based response system was used to perform randomization."</p> <p>Justificativa: geração da sequência realizada por</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>"Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive oral nintedanib (at a dose of 150 mg twice daily) or placebo with the use of interactive-response technology".</p> <p>Justificativa: geração da sequência realizada por sistema automatizado.</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>"Randomization was performed with the use of an interactive response system, and the patients were stratified according to the presence of antitopoisomerase I antibody, which has been associated with a decline in FVC in patients with early systemic sclerosis".</p> <p>Justificativa: geração da sequência realizada por</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>"An interactive voice-response system was used to perform randomization".</p>

		sistema automatizado.		sistema automatizado.	
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Idem acima. Justificativa: geração da sequência realizada por sistema automatizado.	BAIXO RISCO Idem acima. Justificativa: geração da sequência realizada por sistema automatizado.	BAIXO RISCO Idem acima. Justificativa: geração da sequência realizada por sistema automatizado.	BAIXO RISCO Idem acima. Justificativa: geração da sequência realizada por sistema automatizado.
Mascaramento dos participantes e equipe	Sobrevida global (Mortalidade)	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO
Domínio avaliado por desfecho	Dispneia	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO "The <i>INPULSIS</i> studies were randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group trials performed at 205 sites in 24 countries in the Americas, Europe, Asia, and Australia." Justificativa: pacientes e investigadores cegados	BAIXO RISCO "Trial medication is identified by a medication code number. Packaging and labelling is otherwise identical. Colour, size and shape of nintedanib and placebo capsules are indistinguishable within dose strength, but are different between dose strengths. Patients, Investigators and everyone involved in trial conduct or analysis or with any other interest in this double-blind trial (apart from the DMC) will remain blinded with regard to the randomized treatment assignments until after database lock". Justificativa: pacientes e investigadores adequadamente cegados	BAIXO RISCO "Trial medication is identified by a medication code number. Packaging and labelling will be otherwise identical. The booklet cover page for 150 mg and 100 mg nintedanib and the respective corresponding placebo is differently coloured. colour, size and shape of nintedanib and placebo capsules are indistinguishable within dose strength, but are different between dose strengths. Patients, investigators and everyone involved in trial conduct or analysis or with any other interest in this double-blind trial (apart from the DMC) will remain blinded with regard to the randomised treatment assignments until after database lock". Justificativa:	BAIXO RISCO Patients, investigators, and the team from Boehringer Ingelheim were unaware of the treatment assignments throughout the study

				pacientes e investigadores adequadamente cegados	
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima Justificativa: pacientes e investigadores adequadamente cegados Avaliada por meio do questionário St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	Não avaliado pelo estudo	BAIXO RISCO Idem acima Justificativa: pacientes e investigadores adequadamente cegados Avaliada por meio do questionário St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	BAIXO RISCO Idem acima Justificativa: pacientes e investigadores adequadamente cegados
	Tosse	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo
	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Idem acima Justificativa: pacientes e investigadores adequadamente cegados	BAIXO RISCO Idem acima Justificativa: pacientes e investigadores adequadamente cegados	BAIXO RISCO Idem acima Justificativa: pacientes e investigadores adequadamente cegados	BAIXO RISCO Idem acima Justificativa: pacientes e investigadores adequadamente cegados
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Sobrevida global (Mortalidade)	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO
Domínio avaliado por desfecho	Dispneia	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Justificativa: avaliadores de desfechos cegos.	BAIXO RISCO Justificativa: avaliadores de desfechos cegos.	BAIXO RISCO Justificativa: avaliadores de desfechos cegos.	BAIXO RISCO Justificativa: avaliadores de desfechos cegos
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Justificativa: os avaliadores desse desfecho foram os próprios pacientes que preencheram o questionário SGRQ e estavam cegos .	Não avaliado pelo estudo	BAIXO RISCO Justificativa: os avaliadores desse desfecho foram os próprios pacientes que preencheram o questionário SGRQ e estavam cegos.	BAIXO RISCO Justificativa: os avaliadores desse desfecho foram os próprios pacientes que preencheram o questionário SGRQ e estavam cegos.
	Tosse	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo
	Quaisquer eventos adversos	BAIXO RISCO Justificativa: avaliadores de desfechos cegos.	BAIXO RISCO Justificativa: avaliadores de desfechos cegos.	BAIXO RISCO Justificativa: avaliadores de desfechos cegos.	BAIXO RISCO Justificativa: avaliadores de desfechos cegos
Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida global (Mortalidade)	BAIXO RISCO Justificativa: <i>"The proportion of patients who died from any cause over the</i>	BAIXO RISCO Justificativa: <i>"In the overall population, 36 subjects (10.8%) in the</i>	BAIXO RISCO Justificativa: <i>"Over the entire trial period, 10 patients (3.5%) in</i>	BAIXO RISCO Justificativa: <i>"There were no significant differences in death from any</i>
Domínio avaliado por desfecho					

		52-week treatment period was 5.5% in the nintedanib group and 7.8% in the placebo group” Perdas balanceadas entre os grupos, atrito < 20%	nintedanib group and 45 subjects (13.6%) in the placebo group died”. Perdas balanceadas entre os grupos, atrito < 20%	the nintedanib group and 9 patients (3.1%) in the placebo group died”. Perdas balanceadas entre os grupos, atrito < 20%	cause between any of the groups, with 11, 3, 4, and 7 deaths in the active-treatment groups, in ascending order of doses, and 9 deaths in the placebo group”. Perdas balanceadas entre os grupos, atrito < 20%
	Dispneia	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO “The statistical model used for the primary analysis allowed for missing data, assuming that they were missing at random”. Justificativa: 194/638 (30,04%) pacientes do grupo do nintedanibe e 127/423 (30,02%) pacientes randomizados para o grupo placebo apresentaram eventos adversos graves. Mais de 70% desses eventos eram cardíacos levando a descontinuar o tratamento.	ALTO RISCO “The analysis was based on all measurements obtained over the 52-week period, including those from patients who had discontinued nintedanib or placebo. The model allowed for missing data on the assumption that data were missing at random.” Justificativa: 107/332 (32,2%) pacientes randomizados para o grupo nintedanibe e 110/331 (33,2%) randomizados para o grupo placebo apresentaram eventos adversos graves.	ALTO RISCO “The analysis was based on all measurements taken over a 52-week period, including those from patients who discontinued the trial drug or placebo”. Justificativa: 69/288 (24%) pacientes randomizados para o grupo nintedanibe e 62/288 (21,5%) randomizados para o grupo placebo apresentaram eventos adversos graves.	ALTO RISCO Justificativa: No total 116/343 (33%) participantes randomizados para o grupo do nintedanibe apresentaram eventos adversos graves e 26/85 (30%) dos pacientes randomizados para o grupo placebo
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Mudança no escore SGRQ em relação a linha de base ao longo de 52 semanas. Justificativa: “The statistical	Não avaliado pelo estudo	ALTO RISCO Pontuação total no score SGRQ na semana 52. Justificativa: “The analysis was based on all measurements taken over a	BAIXO RISCO “An analysis of the change from baseline in the SGRQ score showed that there was a small reduction (indicating an improved

		<i>model used for the primary analysis allowed for missing data, assuming that they were missing at random”.</i>		<i>52-week period, including those from patients who discontinued the trial drug or placebo”.</i>	<i>quality of life) in the group receiving 150 mg of BIBF 1120 twice a day, as compared with an increase in the placebo group”.</i> A análise foi por intenção de tratar
	Tosse	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo	Não avaliado pelo estudo
	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Justificativa: Idem eventos adversos graves	ALTO RISCO Justificativa: Idem eventos adversos graves	ALTO RISCO Justificativa: Idem eventos adversos graves	ALTO RISCO Justificativa: Idem eventos adversos graves
Relato seletivo dos desfechos		ALTO RISCO Justificativa: alguns desfechos registrados em protocolo não foram relatados no estudo. Como a avaliação de mudança da linha de base na pontuação de impacto da tosse medida pelo questionário de avaliação de tosse e expectoração (CASA-Q) em 52 semanas	ALTO RISCO Justificativa: houve mudança na descrição do desfecho primário	ALTO RISCO Justificativa: alguns desfechos pre-especificados em protocolo não foram avaliados no estudo.	ALTO RISCO Justificativa: alguns desfechos pre-especificados em protocolo não foram avaliados no estudo.
Outros vieses		BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO	BAIXO RISCO

6.5 Resultados dos estudos incluídos

No quadro 14 abaixo são sumarizados os resultados dos estudos e sua interpretação.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos

Autor, ano	Delineamento do estudo	Comparação	Desfechos de interesse	Interpretação dos resultados
Fibrose pulmonar idiopática				
Richeldi 2014 INPULSIS ⁴⁴ E Richeldi 2011 (TOMORROW) ⁴⁷	ECR	Nintedanibe +CP x placebo + CP	Tempo até a morte por qualquer causa em 52 semanas*(agrupado entre INPULSIS 1 e 2)	INPULSIS 1 e 2 HR 0,70; IC95% 0,43 a 1,12; P=0,14.
			Morte	TOMORROW Nintedanibe 150mg 2x/dia: 7/85 (8,23%) Placebo: 9/85 (10,6%) RR 0,78; IC95% 0,30 a 1,99; P=0,60. Os participantes randomizados para o grupo do nintedanibe 150mg (2x/dia) apresentaram percentual absoluto de morte por qualquer causa 2,37% menor comparado com os participantes que receberam placebo.
			Eventos adversos graves	INPULSIS 1 Nintedanibe: 96/309 (31,1%) Placebo: 55/204 (27%) RR 1,15; IC95% 0,87 a 1,53; P=0,32. Os participantes randomizados para o grupo nintedanibe apresentaram um acréscimo absoluto de 4% de eventos adversos graves de comparado com os participantes do grupo placebo ao longo de 52 semanas de tratamento. INPULSIS 2 Nintedanibe: 98/329 (29,8%) Placebo: 72/219 (32,9%) RR 0,91; IC95% 0,70 a 1,16; P=0,37. Os participantes randomizados para o grupo nintedanibe apresentaram menor frequência absoluta (3,1%) de eventos adversos graves comparado com os

Autor, ano	Delineamento do estudo	Comparação	Desfechos de interesse	Interpretação dos resultados
				<p>participantes do grupo placebo em 52 semanas de tratamento.</p> <p>TOMORROW</p> <p>Nintedanibe (150mg -2x/dia): 23/85 (27,1%)</p> <p>Placebo: 26/85 (30,6%)</p> <p>RR 0,88; IC95% 0,55 a 1,42; P=0,61.</p> <p>Os participantes randomizados para o grupo do nintedanibe apresentaram menor percentual absoluto (3,5%) de eventos adversos graves comparado com os participantes do grupo placebo em 52 semanas de tratamento.</p> <p>Metanálise (Anexo 4)</p> <p>RR 0,93; IC95% 0,83 a 1,18; três ECRs; I² = 0%; n = 1.231 participantes).</p>
			Tosse	<p>INPULSIS 1</p> <p>Nintedanibe: 47/309 (15,2%)</p> <p>Placebo: 26/204 (12,7%)</p> <p>RR 1,19; IC95% 0,76 a 1,86; P=0,43.</p> <p>Os participantes randomizados para o grupo nintedanibe apresentaram maior frequência absoluta de tosse (2,5%) quando comparados com os participantes do grupo placebo ao longo de 52 semanas de tratamento.</p> <p>INPULSIS 2</p> <p>Nintedanibe: 38/329 (11,6%)</p> <p>Placebo: 31/219 (14,2%)</p> <p>RR 0,82; IC95% 0,52 a 1,27; P=0,37.</p> <p>Os participantes randomizados para o grupo nintedanibe apresentaram menor</p>

Autor, ano	Delineamento do estudo	Comparação	Desfechos de interesse	Interpretação dos resultados
				<p>percentual absoluto de tosse (2,6%) quando comparados com os participantes do grupo placebo.</p> <p>TOMORROW Nintedanibe: 8/85 (9,4%) Placebo: 17/85 (20%) (n=170)</p> <p>RR 0,47; IC95% 0,21 a 1,03; P=0,051.</p> <p>Os participantes randomizados para o grupo do nintedanibe apresentaram menor percentual absoluto (10,6%) de tosse comparado com os participantes do grupo placebo em 52 semanas de tratamento.</p> <p>Metanálise (Anexo 4)</p> <p>RR 0,84; IC95% 0,53 a 1,32; três ECRs; I² = 54%; n = 1.231 participantes).</p>
			<p>Mudanças em relação à linha de base no escore SGRQ (Qualidade de vida)</p>	<p>INPULSIS 1</p> <p>Nintedanibe: 4,34 pontos Placebo: 4,39 pontos</p> <p>DM: 0,05 (95%IC -2,50 a 2,40) p=0,97</p> <p>INPULSIS 2</p> <p>Nintedanibe: 2,80 pontos Placebo: 5,48 pontos</p> <p>DM: -2,69 (95%IC -4,95 a -0,43) p=0,02</p> <p>IC 95% compatível com redução de 4,95 a 0,43 na mudança em relação à linha de base no escore SGRQ, refletindo em pequena melhora na qualidade de vida dos pacientes do grupo do nintedanibe após 52 semanas.</p> <p>TOMORROW</p> <p>Nintedanibe: -0,66 Placebo: 5,46</p>

Autor, ano	Delineamento do estudo	Comparação	Desfechos de interesse	Interpretação dos resultados
<p>DM 1,71 (95%IC, -4,02 a 2,71)] (p<0,01)</p>				
<p>DPI fibrosante com fenótipo progressivo</p>				
<p>Flaherty 2021 INBUILD ⁴⁵</p>	<p>ECR</p>	<p>Nintedanibe + CP x placebo+CP</p>	<p>Declínio absoluto $\geq 10\%$ da CVF) ou Morte: a) <u>População geral</u> b) <u>Padrão fibrótico PIU</u></p>	<p>a) <u>População geral</u> HR 0,66 95%IC (0,53-0,83) (n=663) b) <u>Padrão fibrótico PIU</u> HR 0,69 95%IC (0,53-0,91) (n=412)</p> <p>IC 95% compatível com redução no declínio absoluto da CVF ($\geq 10\%$) ou morte de 0,53-0,83 na população geral e na redução no declínio absoluto da CVF ($\geq 10\%$) ou morte de 0,53-0,91 em pacientes com padrão fibrótico PIU (caracterizado histologicamente por pior prognóstico), após 52 semanas de tratamento com nintedanibe.</p>
			<p>Exacerbação aguda ou morte: a) <u>População geral</u> b) <u>Padrão fibrótico PIU</u></p>	<p>a) <u>População geral</u> HR 0,67 95%IC (0,46-0,98) (n=663) b) <u>Padrão fibrótico PIU</u> HR 0,62 95%IC (0,39-0,97)] (n=412)</p> <p>IC 95% compatível com redução nos eventos de exacerbação aguda ou morte de 0,46-0,98 na população geral e na redução de exacerbação aguda ou morte de 0,39-0,97 em pacientes com padrão fibrótico PIU, que receberam tratamento com nintedanibe em 52 semanas.</p>
			<p>Morte: a) <u>População geral</u></p>	<p>a) <u>População geral</u> HR 0,78 95%IC (0,50-1,21)] p=0.26 (n=663)</p>

Autor, ano	Delineamento do estudo	Comparação	Desfechos de interesse	Interpretação dos resultados
			b) <u>Padrão fibrótico PIU</u>	b) <u>Padrão fibrótico PIU</u> HR 0,66 95%IC (0,40-1,10)] p=0.11 (n=412)
			Eventos adversos graves*	a) <u>População geral</u> Nintedanibe: 147/332 (44,3%) Placebo: 164/331 (49,5%) (n= 548) RR 0,89; IC95% 0,76 a 1,05; P=0,17. Os participantes randomizados para o grupo do nintedanibe apresentaram menor percentual absoluto (5,2%) de eventos adversos graves comparado com os participantes do grupo placebo em 52 semanas de tratamento.
			Tosse	a) <u>População geral</u> Nintedanibe: 33/332 (9,9%) Placebo: 44/331 (13,3%) (n=663) RR 0,75; IC95% 0,49 a 1,14; P=0,18. Os participantes randomizados para o grupo do nintedanibe apresentaram menor percentual absoluto (3,4%) de tosse comparado com os participantes do grupo placebo em 52 semanas de tratamento.
DPI associada à esclerose sistêmica				
Distler 2022 (SENSCIS) ⁴⁶	ECR	Nintedanibe + CP x placebo + CP	Morte	HR 1,16 95%IC (0,50-1,21)] (n=576)
			Mudança absoluta no escore SGRQ (qualidade de vida) na semana 52	Nintedanibe: 0,81 Placebo: -0,88 DM 1,69 (95%IC, -0,73 a 4,12)]
			Eventos adversos graves*	Nintedanibe: 69/288 (24%)

Autor, ano	Delineamento do estudo	Comparação	Desfechos de interesse	Interpretação dos resultados
				Placebo: 62/288 (21,5%) (n=576) RR 1,11; IC95% 0,82 a 1,5; P=0,49. Os participantes randomizados para o grupo do nintedanibe apresentaram maior percentual absoluto (2.5%) de eventos adversos graves comparado com os participantes do grupo placebo em 52 semanas de tratamento.
			Tosse	Nintedanibe: 34/288 (11,8%) Placebo: 52/288 (18,1%) (n=576) RR 0,65; IC95% 0,44 a 0, 98; P=0,49. Os participantes randomizados para o grupo do nintedanibe apresentaram menor percentual absoluto (6,3%) de tosse comparado com os participantes do grupo placebo em 52 semanas de tratamento.

Legenda: CP: Cuidado Padrão; DM: diferença de médias; CVF: capacidade vital forçada HR: *Hazard Ratio*; PIU: pneumonia intersticial usual SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; * Eventos adversos graves foram classificados no estudo como eventos que levassem à morte, hospitalização ou hospitalização prolongada, deficiência ou incapacidade persistente ou clinicamente significativa, que apresenta risco de vida, uma anomalia congênita, considerada grave por qualquer motivo.

6.6 Avaliação da certeza da evidência

Foi realizada a avaliação da certeza da evidência para cada um dos desfechos primários apresentados nos ECR, por meio da ferramenta GRADE, conforme apresentado na **tabela 1** abaixo.

Tabela 1. Tabela de Resumo dos Achados para avaliação do nintedanibe para Fibrose Pulmonar Idiopática

Sumário de Resultados:

[NINTEDANIB] comparado a [PLACEBO] para FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

Paciente ou população: FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

Contexto: Pacientes adultos com idade ≥ 40 anos em contexto ambulatorial (Estudo INPULSIS 1-2 e TOMORROW)

Intervenção: [NINTEDANIB 150mg/ duas vezes ao dia]

Comparação: [PLACEBO]

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	N de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com [PLACEBO]	Risco com [NINTEDANIBE]				
Tempo até a morte por qualquer causa seguimento: 52 semanas	70 mortes por 1.000 (12 meses – INPULSIS)	50 por 1.000 (31 a 78)	HR 0,70 (0,43 a 1,12)	1489 (2 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Nintedanibe pode aumentar o tempo até a morte (reduzir a mortalidade) por qualquer causa quando comparado com placebo.
Mortalidade	106 por 1.000	83 por 1.000 (32 a 211)	RR 0,78 (0,30 a 1,99)	170 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	
Eventos adversos graves seguimento: 52 semanas	146 por 1.000	144 por 1.000 (121 a 172)	RR 0,99 (0,83 a 1,18)	1231 (3 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Nintedanibe pode não diminuir ou aumentar a incidência de eventos adversos graves.
Tosse (avaliada por escala validada)	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Qualidade de vida (QV) avaliado com: Mudança média ajustada na pontuação total do SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) desde o início até a semana 52. Escala de: 0 para 100 seguimento: 52 semanas	-	-	-	1231 (3 ECR)	⊕○○○ Muito Baixa ^{b,c}	Três ECRs relataram a mudança da linha de base na escala SGRQ (Quadro 14). O efeito relatado foi inconsistente entre os estudos e impreciso (contemplando tanto possível aumento ou redução de qualidade de vida). O efeito do Nintedanibe na qualidade de vida é muito incerto.
Dispneia	0 por 1.000	0 por 1.000 (0 para 0)	não estimável	(0 estudo)	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Sumário de Resultados:

[NINTEDANIB] comparado a [PLACEBO] para FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

Paciente ou população: FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

Contexto: Pacientes adultos com idade \geq 40 anos em contexto ambulatorial (Estudo INPULSIS 1-2 e TOMORROW)

Intervenção: [NINTEDANIB 150mg/ duas vezes ao dia]

Comparação: [PLACEBO]

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com [PLACEBO]	Risco com [NINTEDANIBE]				
Eventos Adversos quaisquer seguimento: 52 semanas (avaliada por proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso qualquer)	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; DM: Diferença de médias; RR: Risco relativo

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

- Todas as análises foram realizadas pelo patrocinador, foi observada presença de viés de atrito (dados incompletos dos desfechos), e viés de relato.
- IC contemplando tanto potencial benefício como potencial risco.
- Reduzido dois pontos por risco de viés.

Tabela 2. Tabela de Resumo dos Achados para avaliação do nintedanibe para DPI fibrosante com fenótipo progressivo

Sumário de Resultados:

[NINTEDANIBE] comparado a [PLACEBO] para [DPI fibrosante com fenótipo progressivo]

Paciente ou população: [DPI fibrosante com fenótipo progressivo] / Contexto: Ambulatorial – Estudo INBUILD

Intervenção: [NINTEDANIBE na dose de 150 mg/duas vezes ao dia]

Comparação: [PLACEBO]

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com [PLACEBO]	Risco com [NINTEDANIBE]				
Tempo até a morte por qualquer causa seguimento: 52 semanas	136 por 1.000	108 por 1.000 (70 a 162)	HR 0,78 (0,50 a 1,21)	663 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Nintedanibe pode reduzir o tempo até a morte por qualquer causa quando comparado ao placebo.
Dispnéia	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Eventos adversos graves (EA graves) seguimento: 52 semanas	495 por 1.000	441 por 1.000 (377 a 520)	RR 0,89 (0,76 a 1,05)	663 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Nintedanibe pode reduzir a incidência de eventos adversos graves quando comparado ao placebo.
Qualidade de vida seguimento	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Tosse (avaliada por escala validada)	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Eventos adversos quaisquer seguimento: 52 semanas (avaliada por proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso qualquer)	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

a. Todas as análises foram realizadas pelo patrocinador, foi observada presença de vies de atrito (dados incompletos dos desfechos), e vies de relato. b. IC contemplando tanto potencial benefício como potencial risco.

Tabela 3. Tabela de Resumo dos Achados para avaliação do nintedanibe para DPI associada à esclerose sistêmica

Sumário de Resultados:

[NINTEDANIBE] comparado a [PLACEBO] para [DPI associada à esclerose sistêmica]

Paciente ou população: [DPI associada à esclerose sistêmica]

Contexto: Ambulatorial – Estudo SENSICIS

Intervenção: [NINTEDANIBE]

Comparação: [PLACEBO]

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com [PLACEBO]	Risco com [NINTEDANIBE]				
Tempo até a morte por qualquer causa (não avaliado) seguimento: 52 semanas	31 mortes por 1.000	36 por 1.000 (16 a 38)	HR 1,16 (0,50 a 1,21)	576 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Nintedanibe pode aumentar o tempo até a morte por qualquer causa quando comparado ao placebo.
Dispneia	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Eventos adversos graves seguimento: 52 semanas	215 por 1.000	239 por 1.000 (177 a 323)	RR 1,11 (0,82 a 1,5)	576 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Nintedanibe pode aumentar a incidência de quaisquer eventos adversos graves quando comparado ao placebo.
Qualidade de vida avaliado com: Mudança absoluta em relação à linha de base na pontuação total do SGRQ: 52 semanas	A média qualidade de vida foi -0,88	MD 1,69 mais alto (0,73 menor a 4,12 mais alto)	-	576 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Nintedanibe pode resultar num ligeiro aumento na qualidade de vida comparado ao placebo.
Tosse	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Eventos adversos quaisquer seguimento: 52 semanas (avaliada por proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso qualquer)	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Sumário de Resultados:

[NINTEDANIBE] comparado a [PLACEBO] para [DPI associada à esclerose sistêmica]

Paciente ou população: [DPI associada à esclerose sistêmica]

Contexto: Ambulatorial – Estudo SENSICIS

Intervenção: [NINTEDANIBE]

Comparação: [PLACEBO]

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com [PLACEBO]	Risco com [NINTEDANIBE]				

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; DM: Diferença de médias

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

a. Não houve cegamento dos avaliadores de desfechos (viés de detecção), todas as análises foram realizadas pelo patrocinador, foi observada presença de viés de atrito (dados incompletos dos desfechos), e viés de relato.

b. IC ultrapassa a linha do efeito nulo.

7. DISCUSSÃO

As doenças pulmonares intersticiais se constituem num grupo amplo e heterogêneo de doenças ultrarraras, marcadas por necessidades não atendidas, uma vez que não existe medicamento específico para essa condição disponível no SUS e na saúde suplementar. Neste PTC foram identificados apenas três ECR, os quais avaliaram o uso do nintedanibe para as populações de pacientes com FPI (estudo INPULSIS); DPI fibrosante com fenótipo progressivo (estudo INBUILD) e DPI associada à esclerose sistêmica (estudo SENSICIS).

Existem muitas incertezas quanto a definição do diagnóstico e tratamento desses pacientes, especialmente com a identificação do subgrupo que vai alcançar maior benefício com o tratamento, apontando para a complexidade deste cenário que requer, preferencialmente, acompanhamento por equipe multidisciplinar.

No Ministério da Saúde, o nintedanibe foi avaliado para o tratamento de FPI em 2018, e no PCDT de esclerose sistêmica em 2022, para tratamento da doença pulmonar intersticial

associada à esclerose sistêmica, em ambas as avaliações a recomendação foi desfavorável devido às incertezas apresentadas no conjunto de evidências, em relação a real eficácia do medicamento quanto a desfechos de sobrevida e de qualidade de vida.

Agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde também avaliaram o nintedanibe para DPI. Em 2021, uma avaliação conduzida pelo NICE analisou o uso do medicamento em pacientes com doença pulmonar intersticial fibrosante (DPI) de fenótipo progressivo, emitindo uma recomendação favorável. Essa recomendação foi respaldada por evidências que indicam que o nintedanibe retarda o declínio da função pulmonar em comparação com o uso de placebo. Além disso, o NICE avaliou a utilização do nintedanibe em pacientes com FPI que apresentam uma CVF superior a 80% do previsto, sugerindo o uso na fase inicial da doença. O Comitê Canadense de Especialistas em Medicamentos do Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health - CADTH em 2021⁵⁰, recomendou que o nintedanibe seja reembolsado para o tratamento de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo se o paciente atender aos seguintes critérios: confirmação diagnóstica de DPI fibrosante com fenótipo progressivo feito por especialistas em doenças pulmonares intersticiais e $CVF \geq 45\%$ do previsto. Para FPI em 2015, o CADTH⁵¹ emitiu recomendação favorável ao uso do nintedanibe para pacientes que atendessem os seguintes critérios clínicos: $CVF \geq 50\%$ do previsto e descontinuação do tratamento se a CVF absoluta apresentar declínio $\geq 10\%$ em um intervalo de 12 meses.

No que diz respeito aos resultados relevantes para este PTC, a análise da sobrevida global foi mensurada por meio da avaliação do tempo até a morte ou mortalidade pelos estudos incluídos. Contudo, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para este desfecho, uma vez que o período de acompanhamento foi curto e o número de eventos limitado. Dessa forma, não foi possível fazer afirmações conclusivas em relação a sobrevida global, cujo resultado revelou baixa certeza da evidência em todos os estudos avaliados. Ademais, também não foram avaliados pelos estudos os desfechos de dispneia e tosse por meio de escalas específicas. A tosse foi contabilizada apenas como evento adverso de forma descritiva.

Devido a elevada heterogeneidade entre as populações estudadas, foi possível sumarizar em metanálise somente o desfecho de eventos adversos graves para pacientes com FPI (estudos INPULSIS 1 e 2 e estudo TOMORROW) RR: 0,99 (IC95% 0,83-1,18) $p=0,92$. Os resultados para as três populações relevaram que o uso do nintedanibe comparado com placebo, pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza baixa) nas três populações estudadas

O principal problema detectado nesta revisão de literatura foi a seleção do desfecho primário pelos estudos, de difícil interpretação clínica, como o declínio da taxa anual ajustada da capacidade vital forçada. Além disso, esse desfecho não se traduz em medida confiável para prever a evolução da doença em um período de curto prazo.

Apenas o estudo INBUILD, que avaliou pacientes com DPI fibrosante com fenótipo progressivo, revelou diferenças estatisticamente significantes em desfechos compostos clinicamente relevantes como tempo até a primeira exacerbação aguda ou morte, mas com impactos muito diferentes (HR 0,67; IC 95% 0,46 a 0,98; P= 0,04) e apresentou baixa certeza nas evidências, sendo penalizado pelo risco de viés e grande heterogeneidade clínica representada pela população de pacientes com diferentes diagnósticos de DPI no estudo.

Por outro lado, o desfecho primário do estudo INBUILD, declínio na CVF $\geq 10\%$ do previsto, alcança relevância por ser considerado um preditor de mortalidade. Análises anteriores ao estudo revelaram que um declínio na CVF $>10\%$ do previsto foi associado a um aumento de mais de três vezes do risco de morte, tanto na população geral como em pacientes que apresentam padrão fibrótico semelhante à PIU em TCAR⁵¹. No estudo INBUILD, o nintedanibe reduziu o risco de um declínio absoluto da CVF $\geq 10\%$ do previsto em 36% na população geral HR: 0,64 (IC 95% 0,50 a 0,81), contudo o tempo de seguimento foi curto para verificar o impacto na mortalidade. Além disso, após as 52 semanas de acompanhamento, foi notada uma redução na diferença da taxa anual ajustada de declínio da CVF entre o nintedanibe e o grupo que recebeu placebo. Isso pode indicar uma possível redução da eficácia do nintedanibe em longo prazo ou influência dos medicamentos adicionais que foram introduzidos após os primeiros 6 meses do estudo.

Outro importante aspecto observado nos estudos pivotais foi a possibilidade de administração de co-intervenções após 6 meses do início do estudo, mediante piora clínica. Isso se traduz em um cenário que compromete a randomização, e consequentemente a avaliação da eficácia.

É digno de nota que os estudos apresentaram elevadas taxas de descontinuação prematura do tratamento, sendo observadas taxas de 24,4%, 19,4%, 31,7% e 30,6% no grupo nintedanibe, e 18,9%, 11%, 17,3% e 25,9% no grupo placebo, nos estudos INPULSIS, INBUILD, SENSICIS e TOMORROW respectivamente. Além da considerável perda de seguimento em todos os estudos, consideradas como randômicas.

A qualidade de vida mensurada pelo instrumento SGRQ, apresentou resultados heterogêneos não sendo possível alcançar conclusão robusta quanto a esse desfecho.

A diarreia foi o evento adverso mais frequente em todos os estudos, e as taxas de eventos adversos graves foram similares nos quatro estudos, nos grupos do nintedanibe e placebo.

Os estudos de extensão abertos realizados para avaliação de segurança, foram caracterizados pela ausência de comparador, altas taxas de descontinuação prematura e de eventos adversos, sendo permitidas reduções e re-escalonamento de doses, segundo avaliação do quadro clínico a critério do investigador. Os eventos adversos observados, embora em taxa elevada, foram atribuídos a própria doença pulmonar, com taxas históricas semelhantes em pacientes com uso de placebo.

8. CONCLUSÕES

O conjunto de evidências avaliado quanto ao uso do nintedanibe em pacientes com DPI de forma geral, apresentou moderada e baixa certeza da evidência.

Conclusões quanto a eficácia

O uso do nintedanibe pode resultar em aumento do tempo até a morte por qualquer causa, com baixa certeza da evidência, em pacientes com FPI e com DPI fibrosante com fenótipo progressivo (HR 0,70 IC95% 0,43 - 1,12) e (HR 0,78 IC 95% 0,50 – 1,21), respectivamente e pode resultar em pequeno aumento ou redução no tempo até a morte por qualquer causa com baixa certeza da evidência para pacientes com DPI associada à esclerose sistêmica HR 1,16 IC 95% (0,50 - 1,21).

Quanto a qualidade de vida em pacientes adultos com FPI, os efeitos do uso do nintedanibe quando comparado ao placebo é muito incerto. Para pacientes com DPI associada à esclerose sistêmica, a evidência sugere que o nintedanibe pode resultar num discreto aumento na qualidade de vida comparado ao placebo (DM 1,69 pontos; IC 95%, -0,73 - 4,12) (baixa certeza da evidência). Este desfecho não foi avaliado no estudo que incluiu pacientes com DPI fibrosante com fenótipo progressivo.

Conclusões quanto a segurança

Em todos os estudos avaliados foram observadas elevadas e similares taxas de abandono e de eventos adversos graves nos grupos do nintedanibe e placebo, com baixa certeza da evidência, penalizado por risco de viés. Tais eventos foram definidos como relacionados à

morte, hospitalização ou hospitalização prolongada, deficiência ou incapacidade persistente ou clinicamente significativa, apresentando risco de vida, ou considerados graves por qualquer motivo.

O uso do nintedanibe comparado com placebo, provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza baixa). Avaliação da tosse, mensurada por escala específica e a dispneia não foram contemplados como desfechos nos estudos avaliados.

9. REFERÊNCIAS

1. Nili M, Singer D, Hanna M. Care patterns of patients with chronic fibrosing interstitial lung disease (ILD) with a progressive phenotype. *BMC Pulm Med.* dezembro de 2022;22(1):153.
2. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe De Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* agosto de 2017;50(2):1602419.
3. Behr J. The Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 23 de dezembro de 2013 [citado 11 de outubro de 2023]; Disponível em: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0875>
4. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 30 de setembro de 2019;28(153):190109.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de março de 2011;183(6):788–824.
6. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history: IPF: Diagnosis, epidemiology, course. *Respirology.* abril de 2016;21(3):427–37.
7. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation.* março de 2017;55(2):94–103.
8. 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. *European Respiratory Journal.* 1º de abril de 2010;35(4):830–6.
9. 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.* 15 de dezembro de 2011;184(12):1382–9.
10. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, et al. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1º de outubro de 2007;176(7):636–43.
11. 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. *The Lancet.* maio de 2011;377(9779):1760–9.
12. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* agosto de 2003;126(2):469–75.

13. Takizawa A, Kamita M, Kondoh Y, Bando M, Kuwana M, Inoue Y. Current monitoring and treatment of progressive fibrosing interstitial lung disease: a survey of physicians in Japan, the United States, and the European Union. *Current Medical Research and Opinion*. 1º de fevereiro de 2021;37(2):327–39.
14. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herceg R, Nasser M, et al. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Adv Ther*. fevereiro de 2021;38(2):854–67.
15. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *The Lancet Respiratory Medicine*. setembro de 2020;8(9):925–34.
16. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. fevereiro de 2016;47(2):588–96.
17. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. agosto de 2017;69(8):1670–8.
18. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. abril de 2018;73(4):391–2.
19. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Review: Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: How Similar and Distinct?: SSc-Associated ILD and IPF. *Arthritis & Rheumatology*. agosto de 2014;66(8):1967–78.
20. Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MRD, Takahashi F, Rezende MC, Kanomata LB, et al. Incidência e prevalência de esclerose sistêmica em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*. março de 2017;57(2):107–14.
21. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *European Respiratory Review*. 1º de março de 2013;22(127):6–19.
22. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NSL, Nicholson AG, et al. CT Features of Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Radiology*. agosto de 2004;232(2):560–7.
23. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 7 de maio de 2009;360(19):1989–2003.
24. Mcnearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: Associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum*. 15 de março de 2007;57(2):318–26.
25. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M, The Canadian Scleroderma Research Group. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*. abril de 2012;64(4):519–24.

26. Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Unanswered Questions. *Front Immunol* [Internet]. 15 de abril de 2015 [citado 3 de outubro de 2023];6. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2015.00167/abstract>
27. Ostojić P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. julho de 2006;25(4):453–7.
28. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis: Pulmonary Complications and Survival in SSc. *Arthritis & Rheumatology*. junho de 2014;66(6):1625–35.
29. Moore OA, Goh N, Corte T, Rouse H, Hennessy O, Thakkar V, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology*. 1º de janeiro de 2013;52(1):155–60.
30. BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. [Internet]. 2022 [citado 3 de outubro de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220926_pcdt_esclerose_sistemica.pdf
31. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Relatório de recomendação. 2018.
32. National Institute For Health and Care Excellence. NICE guidance. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis when forced vital capacity is above 80% predicted [Internet]. 2023 [citado 27 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta864>
33. National Institute For Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance. Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung diseases [Internet]. 2021. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta747
34. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *N Engl J Med*. 22 de junho de 2006;354(25):2655–66.
35. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR Classification Criteria for SSc. *Arthritis & Rheumatism*. novembro de 2013;65(11):2737–47.
36. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. março de 2006;25(2):205–12.
37. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. maio de 2015;45(5):1434–45.

38. ANVISA. Azatioprina comprimidos revestidos 50 mg. 2016.
39. ANVISA. ciclofosfamida monoidratada. Bula profissional.
40. Furst DE, Tseng CH, Clements PJ, Strange C, Tashkin DP, Roth MD, et al. Adverse Events during the Scleroderma Lung Study. *The American Journal of Medicine*. maio de 2011;124(5):459–67.
41. BrasilM da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS). [Internet]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
42. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de outubro de 2011;343(oct18 2):d5928–d5928.
43. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *Journal of Clinical Epidemiology*. março de 2020;119:126–35.
44. 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.
45. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J*. março de 2022;59(3):2004538.
46. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 27 de junho de 2019;380(26):2518–28.
47. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079-1087. doi:10.1056/NEJMoa1103690
48. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *The Lancet Respiratory Medicine*. janeiro de 2019;7(1):60–8.
49. Allanore Y, Vonk MC, Distler O, Azuma A, Mayes MD, Gahlemann M, et al. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from SENSIS-ON. *Ann Rheum Dis*. dezembro de 2022;81(12):1722–9.
50. CADTH canadian Drug Expert Committee. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Nintedanib (Ofev — Boehringer Ingelheim Canada Inc.) Indication: Chronic fibrosing interstitial lung diseases [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572872/#:~:text=Nintedanib%20has%20a%20Health%20Canada,100%20mg%20and%20150%20mg>.
51. CADTH canadian Drug Expert Committee. CADTH CDEC FINAL RECOMMENDATION NINTEDANIBE for IDIOPHATIC PULMONARY FIBROSIS [Internet]. 2015 [citado 16 de

novembro de 2023]. Disponível em:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0426_Ofev_Oct-19-15.pdf

52. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J. junho de 2020;55(6):2000085.

ANEXO I

Estratégia de busca nas bases de dados consultadas

Base e data da busca	Estratégia	Localizados
Embase 06/09/2023	('fibrosing alveolitis'/exp OR 'interstitial lung disease'/exp OR 'lung fibrosis') AND 'nintedanib'/exp AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim	83
Medline (via Pubmed) 06/09/2023	(((((Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms] OR Pulmonary Fibrosis[MeSH] OR (interstitial lung disease[Title/Abstract]) OR (*connective tissue disease[Title/Abstract]) OR (rheumatoid arthritis[Title/Abstract]) OR (systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR (inflammatory idiopathic myopathy[Title/Abstract]) OR (*myositis[Title/Abstract]) OR (anti-synthetase syndrome[Title/Abstract]) OR (myopath*[Title/Abstract]) OR (systemic lupus erythematosus[Title/Abstract]) OR (sjogren's syndrome[Title/Abstract]))) AND (((nintedanib [Title/Abstract]) OR (antifibrotic[Title/Abstract]))) AND (((Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms] OR Pulmonary Fibrosis[MeSH] OR (interstitial lung disease[Title/Abstract]) OR (*connective tissue disease[Title/Abstract]) OR (rheumatoid arthritis[Title/Abstract]) OR (systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR (inflammatory idiopathic myopathy[Title/Abstract]) OR (*myositis[Title/Abstract]) OR (anti-synthetase syndrome[Title/Abstract]) OR (myopath*[Title/Abstract]) OR (systemic lupus erythematosus[Title/Abstract]) OR (sjogren's syndrome[Title/Abstract]))) AND (((nintedanib [Title/Abstract]) OR (antifibrotic[Title/Abstract]))) Filters: Systematic Review; Clinical Trial; Randomized Controlled Trial	169
Cochrane Library 06/09/2023	MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees OR interstitial lung disease;ti,ab,kw AND (nintedanib): ti, ab, kw OR (ofev): ti,ab,kw	13
Total de referências		265

ANEXO II

Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas segundo AMSTAR-2

Estudos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Confiança geral
Finnerty et al. (2021)	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Criticamente baixa
Yang et al. (2023)	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Criticamente baixa
Erre et al. (2020)	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	N	N	N	Y	Criticamente Baixa
Skandamis et al. (2018)	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Criticamente baixa
Rogliani et al. (2016)	Y	N	Y	N	Y	Y	N	N	N	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Criticamente baixa
Di Martino et al. (2021)	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y	Y	N	N	N	N	Y	Criticamente baixa
Amati et al. (2023)	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Criticamente Baixa
Canestaro et al (2015)	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	-N	Y	N	Y	N	N	N	N	Y	Criticamente baixa

ANEXO III

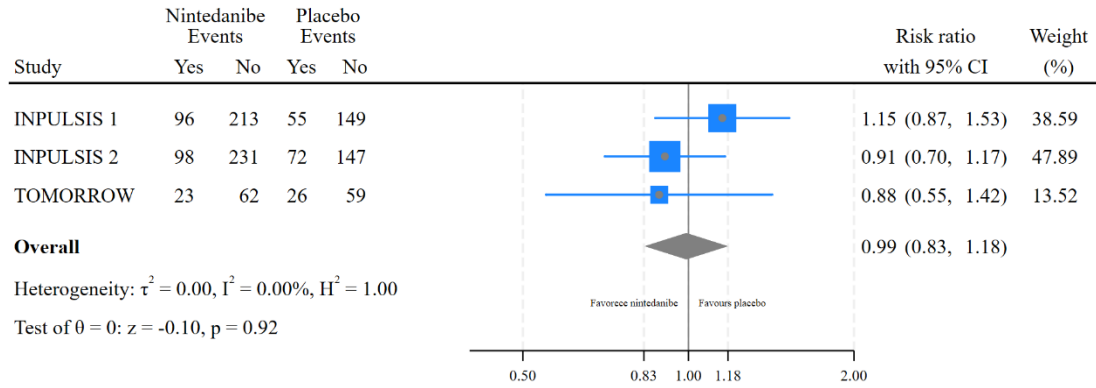
Lista de estudos excluídos após a seleção para leitura completa e razões da exclusão

Autor (ano)	Nome do estudo	Razões da exclusão
Ghazipura et al. (2022)	Nintedanib in Progressive Pulmonary Fibrosis A Systematic Review and Meta-Analysis	Desenho de estudo: incluiu análises pos hoc e estudos em andamento
Khan et al. (2022)	Three-Month FVC Change: A Trial Endpoint for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Based on Individual Participant Data Meta-analysis	Desenho de estudo: metanálise sem revisão sistemática
Campochiaro et al. (2022)	Open questions on the management of targeted therapies for the treatment of systemic sclerosis- interstitial lung disease: results of a EUSTA survey based on a systemic literature review	Desenho de estudo: resultados de um inquérito baseado em revisão sistemática
Pitre et al, (2021)	Medical treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Protocol for a Systematic Review and Network Meta-analysis	Desenho de estudo: protocolo de revisão sistemática
Campochiaro (2021)	An update on targeted therapies in systemic sclerosis based on a systematic review from the last 3 years	Desenho de estudo: incluiu estudos observacionais
Vonk et al. (2021)	Pharmacological treatments for SSC-ILD: Systematic review and critical appraisal of the evidence	Desenho de estudo: incluiu estudos observacionais
Flores-Suarez et al. (2021)	Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic literature review and meta-analysis	Desenho de estudo: incluiu estudos observacionais
Chan et al. (2017)	Model-based Meta-Analysis on the Efficacy of Pharmacological Treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Desenho de estudo: metanálise sem revisão sistemática
Zhao et al. (2023)	Drug therapies for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review, Bayesian network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis	Avaliação econômica

ANEXO IV

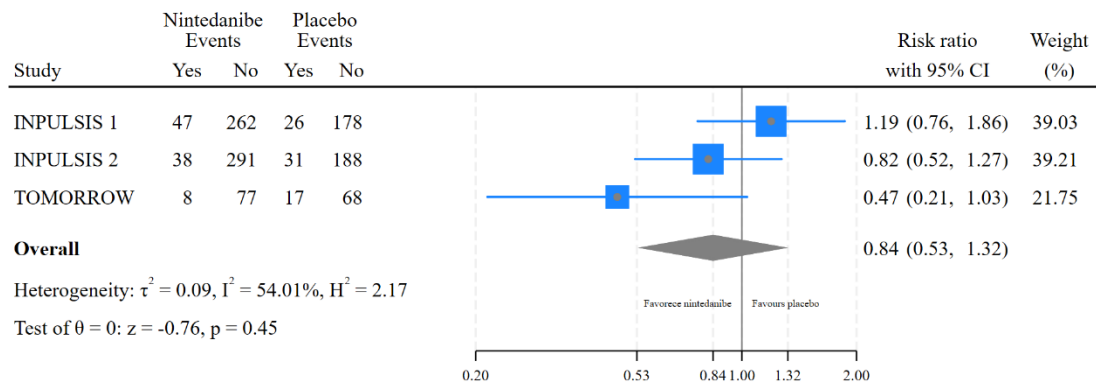
Metanálises para a comparação nintedanibe vs placebo em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (eventos adversos graves e tosse)

Anexo 4.1. Proporção de pacientes com eventos adversos graves



Random-effects DerSimonian–Laird model

Anexo 4.2. Proporção de pacientes relatando tosse



Random-effects DerSimonian–Laird model