

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## OFEV (NINTEDANIB)

*Tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo*

*Tratamento da doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES) em adultos*

*Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de Junho*

22/11/2022

---

Ofev (Nintedanib)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 02/11/2022

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Nintedanib

**Nome do medicamento:** Ofev

**Apresentação(ões):**

- Ofev 100 mg, 60 cápsulas moles – Registo n.º 5634555
- Ofev 150 mg, 60 cápsulas moles – Registo n.º 5634571

**TITULAR DA AIM:** Boehringer Ingelheim International GmbH

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS FINANCIADAS:**

- *Tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo*
- *Tratamento da doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES) em adultos*

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Ofev (Nintedanib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público no *tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo*.

Face a melhores cuidados de suporte, considera-se que existe prova de valor acrescentado não quantificável de nintedanib.

**RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:** Desta avaliação exclui-se a fibrose pulmonar idiopática (indicação já financiada e não avaliada no corrente processo).

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Ofev (nintedanib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença<sup>1</sup>

As doenças pulmonares parenquimatosas difusas (também chamadas doenças intersticiais pulmonares), constituem um grupo heterogéneo, globalmente raro, que afeta principalmente adultos com mais de 50 anos, mas podem também incluir crianças.

As manifestações clínicas são variáveis, mas primariamente destaca-se a dispneia, a tosse seca persistente e por vezes sibilância e aperto torácico. Muitas vezes há atraso de diagnóstico por serem atribuídos a outras causas mais comuns como o envelhecimento, obesidade ou infeção respiratória.

Há poucos dados epidemiológicos publicados e dispares consoante os locais: Nos EUA, Novo México, encontrou-se uma prevalência de 80,9 /100 000 em homens e 67,2 /100 000 em mulheres, mas no Japão esse número reduz-se a 4,1 /100 000 e na Europa situa-se entre 7-12 casos /100 000 (República Checa) e 16-18 /100 000 (Finlândia). Em crianças o registo internacional aponta para 1,5 casos por milhão de crianças com uma mortalidade de 7%.

A evolução destas doenças processa-se segundo três padrões: agudo, subagudo (com um curso de remissão e recaída) e principalmente crónico, insidioso e lentamente progressivo, sem remissão, evoluindo para fibrose (o exemplo paradigmático sendo a Fibrose Intersticial Pulmonar Idiopática) constituindo as doenças de fenótipo fibrosante progressivo.

Dentro desta classificação incluem-se as pneumonias intersticiais idiopáticas compreendendo a Fibrose Intersticial Idiopática, a Pneumonia Intersticial não Específica e a Pneumonia Intersticial Idiopática não Classificável, doenças intersticiais pulmonares auto-imunes como a Pneumonia Intersticial com manifestações auto-Imunes, e as Doenças Intersticiais Pulmonares associadas à Esclerose Sistémica e à Artrite Reumatóide. Algumas Pneumonites de Hipersensibilidade crónicas também evoluem para fibrose, bem como 20% de doentes com Sarcoidose Pulmonar (estadio IV da Sarcoidose) e algumas doenças intersticiais ligadas a exposição ocupacional.

Apesar da sua variabilidade etiológica os doentes apresentam uma combinação de inflamação e fibrose, parecendo revestir o potencial para uma via de tratamento comum.

Algumas das formas de fibrose são, no entanto, estáveis clinicamente, pelo que a classificação de “fenótipo progressivo” implica perda funcional ao longo de 2 anos: perda de 10% ou mais de Capacidade Vital Forçada (CVF), diminuição de 15% ou superior da capacidade de difusão pulmonar de CO, ou

agravamento da sintomatologia clínica ou padrão radiológico com pelo menos perda de 5-10% da CVF. Também se incluem nesse fenótipo doentes com agravamento dos sintomas respiratórios e aumento de fibrose na imagem torácica nesse período de tempo.

A mortalidade nestas formas de apresentação é de 50%, ao fim de 5 anos, e a taxa de complicações e morbidade grande com insuficiência respiratória e dependência de oxigénio, risco de tromboembolismo pulmonar, cor pulmonale e aumento da incidência de carcinoma broncogénico.

Se nas fases iniciais o acompanhamento e tratamento ocorre primariamente em ambulatório, nas fases finais há lugar a múltiplos internamentos, havendo uma diminuição da qualidade de vida e capacidade produtiva progressiva e acentuada.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Nintedanib é uma pequena molécula inibidora da tirosinacina, incluindo os recetores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  e  $\beta$ , o recetor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) 1-3 e o recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Para além disso, o nintedanib inibe as cinases Lck (proteína tirosina cinase específica dos linfócitos), Lyn (proteína tirosinacina lyn), Src (proteína tirosina cinase proto-oncogene src) e CSF1R (recetor do fator estimulante de colónias). Liga-se competitivamente ao local de ligação da adenosina trifosfato (ATP) nestas cinases e bloqueia as cascatas de sinalização intracelular, que demonstraram estar envolvidas na patogénese da remodelação do tecido fibrótico na doença pulmonar intersticial. Em estudos in vitro com células humanas, o nintedanib demonstrou inibir processos que se pensa estarem envolvidos no início da patogénese fibrótica, a libertação de mediadores pró-fibróticos de monócitos do sangue periférico e a polarização de macrófagos para macrófagos alternativamente ativados; inibir processos essenciais na fibrose dos órgãos, a proliferação e migração de fibroblastos e a transformação no fenótipo de miofibroblasto ativo e a secreção da matriz extracelular. Em estudos com animais de diversos modelos de FPI, ES/DPI-ES, DPI associada a artrite reumatoide (DPI-AR) e fibrose de outros órgãos, o nintedanib demonstrou ter efeitos anti-inflamatórios e efeitos antifibróticos nos pulmões, pele, coração, rins e fígado. O nintedanib também demonstrou ter atividade vascular.

A lesão pulmonar causada pela fibrose pulmonar não parece poder ser revertida, todavia existem tratamentos medicamentosos e terapêuticos que podem retardar a evolução da doença, ajudar a aliviar os sintomas e a melhorar a qualidade de vida dos doentes. Para alguns doentes, um transplante pulmonar pode ser a única solução para a doença.

As alternativas terapêuticas atualmente utilizadas na prática clínica baseiam-se na terapêutica imunossupressora, nomeadamente ciclofosfamida, micofenolato de mofetil e azatioprina. A estas terapêuticas associam-se terapêuticas de suporte dirigidas às manifestações da doença.

A fibrose pulmonar é uma patologia crónica na qual o doente assume um papel fundamental no controlo e evolução da doença adotando estilos de vida mais adequados e outras medidas como: cessação tabágica e não permanecer em ambientes com fumo; alimentação – indivíduos com doença pulmonar podem perder peso, uma dieta nutricionalmente rica que contenha calorias adequadas é essencial; exercício físico; descanso, entre outras.

No alívio dos sintomas e prevenção de complicações podem ser usados broncodilatadores. Outros tratamentos complementares: Reabilitação pulmonar, Oxigenoterapia.

### **Adequação das apresentações à posologia**

A dose recomendada é de 150 mg de nintedanib, duas vezes por dia, administrada em intervalos de aproximadamente 12 horas. A dose de 100 mg duas vezes por dia está apenas recomendada para utilização em doentes que não toleram a dose de 150 mg duas vezes por dia. Estando a apresentação ajustada à posologia.

### **Horizonte temporal**

Trata-se de um tratamento a efetuar continuamente, sendo os dados disponíveis para 52 semanas, que poderão ser extrapolados para a continuação do tratamento até ao final da vida.

## **3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação**

Foi avaliado o benefício adicional de nintedanib no *“tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo”*.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doentes adultos com outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo (excluindo a fibrose pulmonar idiopática).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nintedanib + terapêutica de suporte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunossupressores (p. ex. ciclofosfamida, micofenolato de mofetil e azatioprina) + terapêutica de suporte</li> </ul>

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 2. Foram classificadas estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: Medida de resultados e classificação da sua importância

Medidas de Resultado	Pontuação	Classificação da importância
<b>Medidas de Eficácia</b>		
Sobrevida global	9	Crítica
Qualidade de vida por escala validada	9	Crítica
Taxa de exacerbação (hospitalização)	8	Crítica
Capacidade Vital Forçada	6	Importante
Difusão de CO	6	Importante
Hipertensão Arterial Pulmonar	6	Importante
Fibrose em TAC de alta resolução	5	Importante
<b>Medidas de Segurança</b>		
Mortalidade associada ao tratamento	9	Crítica
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

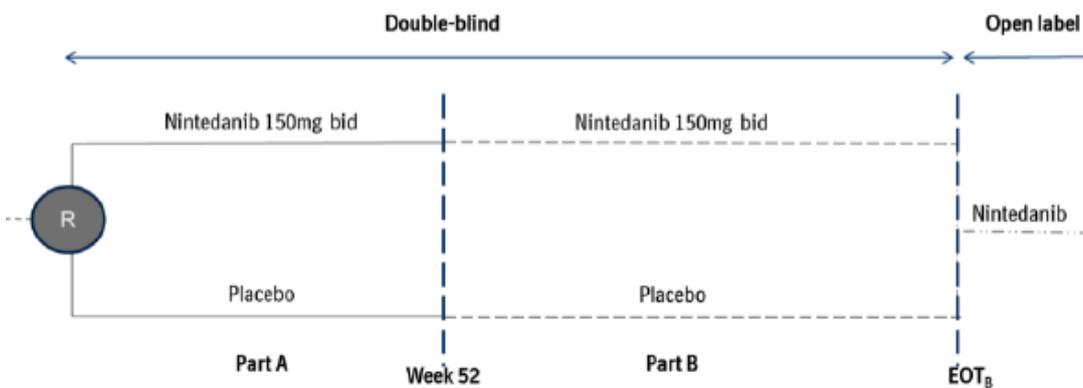
### Estudo INBUILD<sup>2</sup>

#### *Desenho de estudo*

Fase III, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de nintedanib em doentes com DPI fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo.

O desenho do estudo está representado na Figura 1

Figura 1: Desenho do estudo INBUILD



Fonte: Extraído de referência 2

#### *Critérios de inclusão e exclusão*

Os doentes apresentavam uma extensão de fibrose pulmonar na HRCT  $\geq 10\%$  e cumpriam um dos seguintes critérios de progressão da doença nos 24 meses anteriores ao início do ensaio, apesar do tratamento com outras terapêuticas fora das indicações aprovadas: Agravamento clinicamente significativo da função pulmonar (declínio relativo na percentagem prevista de CVF  $\geq 10\%$ ), ou Agravamento marginal da função pulmonar (declínio relativo da percentagem prevista de CVF  $\geq 5\%$  e  $< 10\%$ ) em conjunto com agravamento dos sintomas respiratórios e/ou aumento da área de fibrose na imagem torácica, ou Agravamento dos sintomas respiratórios e aumento da área de fibrose na imagem torácica.

Foram ainda critérios de inclusão os seguintes:

- ⇒ Doença pulmonar fibrótica confirmada por tomografia computadorizada de alta resolução (HRCT) realizado 12 meses antes da visita 1, com uma extensão de fibrose  $\geq 10\%$  na HRCT (doença pulmonar fibrótica foi definida como anormalidades reticulares com bronquiectasias de tração com/sem padrão em “favo de mel”);
- ⇒ Doentes com CTD subjacente devem estar estáveis (ex: não terem feito novas terapêuticas ou interrupções de tratamento nas 6 semanas anteriores à visita 1);
- ⇒ Percentagem prevista de CVF  $\geq 40\%$  na visita 2;
- ⇒ Percentagem prevista de capacidade de difusão de monóxido de carbono (Dlco) entre 30% e 80% na visita 2.

Foram excluídos do ensaio doentes que apresentavam entre outros:

- ⇒ AST ou ALT  $> 1,5x$  ULN
- ⇒ Bilirrubina  $> 1,5x$  ULN
- ⇒ Clearance da creatina  $< 30\text{mL}/\text{min}$  calculada através da fórmula de *Cockcroft-Gault* (em que a clearance da creatinina =  $[140 - \text{idade}] \times [\text{peso em kg}] \times [0,85 \text{ se feminino}] / [72 \times \text{creatinina sérica em mg/dL}]$ )
- ⇒ Obstrução das vias aéreas com volume expiratório forçado pré-broncodilatação num segundo (VEF1)/volume expiratório forçado (VEF)  $< 0,7$
- ⇒ Doença hepática crónica subjacente (comprometimento hepático *Child-Pugh A, B ou C*)
- ⇒ Diagnóstico de FPI
- ⇒ Hipertensão pulmonar (PH) significativa
- ⇒ Doenças cardiovasculares.

### **Aleatorização e alocação aos braços de tratamento**

Os doentes elegíveis foram assignados aleatoriamente num rácio de 1:1 para receber: nintedanib ou placebo.

A aleatorização foi estratificada de acordo com o tipo de fibrose pulmonar.

A alocação foi realizada através de um esquema computadorizado de aleatorização, e usando um sistema centralizado de resposta interativa.

Ofev (Nintedanib)

Os doentes e clínicos estavam ocultados para os grupos de tratamento. De acordo com o protocolo, os avaliadores de resultados estavam também ocultados para os grupos de tratamento

### ***Medidas de resultado***

O *endpoint* primário foi a taxa de declíneo anual da CVF.

Os *endpoints* secundários principais foram a variação absoluta às 52 semanas do score total K-BILD; o tempo até à primeira exacerbalção aguda da DPI ou morte nas 52 semanas; tempo até à morte nas 52 semanas.

Outros *endpoints* secundários foram o tempo até à morte de causa respiratória nas 53 semanas; tempo até à progressão ou morte nas 52 semanas; proporção de doentes com um declíneo > 10% da CVF até à semana 52; proporção de doentes com um declíneo > 5% da CVF até à semana 52; variação absoluta da dispneia do score L-PF na semana 52; variação absoluta da tosse do score L-PF na semana 52. Foram ainda definidos outcomes para serem avaliados após as 52 semanas de estudo e juntado as 2 seções do estudo.

Foram avaliadas ainda medidas de segurança.

### ***Análise estatística***

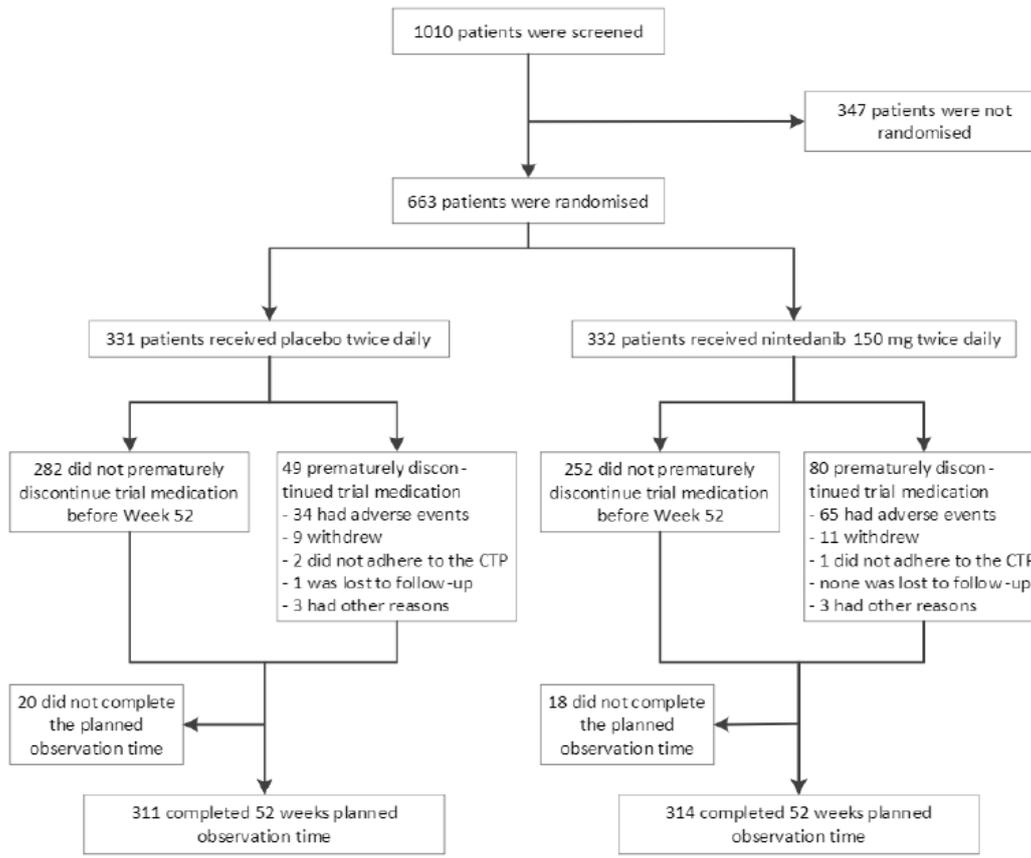
A taxa de declíneo considerada foi de 150 a 200 ml/ano nos doentes com o padrão fibrótico UIP e 120 a 150 ml/ano nos restantes. Foi assumido que o nintedanib tem uma capacidade de redução do declíneo de 50% num ano. Foi definido que 2/3 teriam o padrão UIP. Para obter um poder de 90% com um erro tipo I de 5%, será necessário randomizar 600 doentes.

## **Resultados**

### ***Fluxo de doentes***

Um total de 663 doentes foram randomizados para o estudo (Figura 2). Mantinham-se no estudo 86,1% dos doentes do grupo do nintedanib e 84,1% dos doentes do grupo placebo.

Figura 2: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

### *Características basais dos doentes*

As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os grupos de tratamento.

As características demográficas das populações incluídas no estudo por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 3. Na tabela 4 e 5 encontramos as características clínicas das patologias incluídas no estudo.

Tabela 3: Características demográficas das populações

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Gender (N, %)						
Male	177	53.5	179	53.9	356	53.7
Female	154	46.5	153	46.1	307	46.3
Race (N, %)						
Race respondents	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Single race respondents						
White	246	74.3	242	72.9	488	73.6
Asian	80	24.2	83	25.0	163	24.6
Black or African American	5	1.5	5	1.5	10	1.5
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	1	0.3	1	0.2
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Multiple race respondents <sup>1</sup>						
American Indian or Alaska Native, White	0	0	1	0.3	1	0.2
Ethnicity (N, %)						
Hispanic / Latino	49	14.8	47	14.2	96	14.5
Not Hispanic / Latino	282	85.2	285	85.8	567	85.5
Age [years] (mean, SD)	66.3	9.8	65.2	9.7	65.8	9.8
Age in categories [years] (N, %)						
<30	1	0.3	0	0	1	0.2
≥30 to <45	8	2.4	7	2.1	15	2.3
≥45 to <60	66	19.9	78	23.5	144	21.7
≥60 to <75	187	56.5	190	57.2	377	56.9
≥75	69	20.8	57	17.2	126	19.0
Weight [kg] (mean, SD)	76.95	17.98	76.93	16.92	76.94	17.44
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (mean, SD)	28.39	5.48	28.14	5.08	28.26	5.28
Smoking status (N, %)						
Never	162	48.9	163	49.1	325	49.0
Current	9	2.7	3	0.9	12	1.8
Former	160	48.3	166	50.0	326	49.2

<sup>1</sup> Only patients with multiple race with non-zero counts are listed.

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 4: Indicação para participação no estudo e características clínicas

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Time since first diagnosis of ILD based on imaging [years] (mean, SD)	3.90	3.69	3.65	3.80	3.77	3.75
Time since ILD diagnosis based on imaging in categories [years] (N, %)						
≤1	67	20.2	67	20.2	134	20.2
>1 to ≤3	112	33.8	115	34.6	227	34.2
>3 to ≤5	57	17.2	74	22.3	131	19.8
>5	95	28.7	75	22.6	170	25.6
Missing	0	0	1	0.3	1	0.2
Diagnosis of ILD confirmed by surgical biopsy (N, %)						
Yes	102	30.8	87	26.2	189	28.5
No	222	67.1	234	70.5	456	68.8
Missing	7	2.1	11	3.3	18	2.7
Diagnosis of ILD confirmed by transbronchial biopsy (N, %)						
Yes	55	16.6	48	14.5	103	15.5
No	263	79.5	265	79.8	528	79.6
Missing	13	3.9	19	5.7	32	4.8
Underlying clinical ILD diagnosis, eCRF categories (N, %)						
Idiopathic non-specific interstitial pneumonia	61	18.4	64	19.3	125	18.9
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	15.1	64	19.3	114	17.2
Hypersensitivity pneumonitis	89	26.9	84	25.3	173	26.1
Rheumatoid Arthritis-associated ILD	47	14.2	42	12.7	89	13.4
Mixed connective tissue disease	12	3.6	7	2.1	19	2.9
Systemic sclerosis-associated ILD	16	4.8	23	6.9	39	5.9
Exposure-related ILD	18	5.4	21	6.3	39	5.9
Sarcoidosis	8	2.4	4	1.2	12	1.8
Other fibrosing ILD	30	9.1	23	6.9	53	8.0
Underlying ILD diagnosis in groups (N, %)						
Hypersensitivity pneumonitis	89	26.9	84	25.3	173	26.1
Idiopathic non-specific interstitial pneumonia	61	18.4	64	19.3	125	18.9
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	15.1	64	19.3	114	17.2
Autoimmune ILDs <sup>1</sup>	88	26.6	82	24.7	170	25.6
Other ILDs <sup>3</sup>	43	13.0	38	11.4	81	12.2

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Autoimmune ILD <sup>1</sup> (N, %)						
Yes	88	26.6	82	24.7	170	25.6
Time since rheumatologic diagnosis [years] (mean, SD)	7.37	8.34	9.00	8.58	8.16	8.47
No	243	73.4	250	75.3	493	74.4
Diagnosis confirmed by a rheumatologist, in case of an autoimmune ILD <sup>1</sup> (N, %)						
Yes	71	21.5	73	22.0	144	21.7
No	10	3.0	4	1.2	14	2.1
Missing	7	2.1	5	1.5	12	1.8
Exposure-related ILD <sup>2</sup> (N, %)						
Yes	18	5.4	22	6.6	40	6.0
No	313	94.6	310	93.4	623	94.0
Exposure still present, in case of an exposure-related ILD (N, %)						
Yes	3	0.9	2	0.6	5	0.8
No	15	4.5	19	5.7	34	5.1
Missing	0	0	1	0.3	1	0.2
Criteria for progressive ILD, grouped (N, %)						
Clinically significant decline in FVC % predicted ( $\geq 10\%$ )	172	52.0	160	48.2	332	50.1
Marginal decline in FVC % predicted ( $\geq 5$ to $< 10\%$ ) combined with worsening of respiratory symptoms or increasing extent of fibrotic changes on chest imaging	97	29.3	110	33.1	207	31.2
Worsening of respiratory symptoms and increasing extent of fibrotic changes on chest imaging only	61	18.4	62	18.7	123	18.6
Missing	1	0.3	0	0	1	0.2
Fibrotic pattern according to central HRCT review (N, %)						
UIP-like pattern only	206	62.2	206	62.0	412	62.1
Other fibrotic patterns	124	37.5	125	37.7	249	37.6
Not evaluable <sup>4</sup>	1	0.3	1	0.3	2	0.3

<sup>1</sup> Autoimmune ILD combines the following underlying clinical ILD diagnoses: 'Rheumatoid Arthritis-associated ILD', 'Mixed connective tissue disease', 'Systemic sclerosis-associated ILD', and selected terms of 'Other fibrosing ILD'.

<sup>2</sup> Exposure-related ILD contains the following underlying clinical ILD diagnoses: 'Exposure-related ILD' and selected terms of 'Other fibrosing ILD'.

<sup>3</sup> Other ILDs contain the following underlying clinical ILD diagnoses: 'Sarcoidosis', exposure-related ILDs, and selected terms of 'Other fibrosing ILD'.

<sup>4</sup> For 2 patients, HRCT pattern was not determined by central readers. These patients were randomised in error to the 'other fibrotic patterns' stratum (see Section 10.1 for further details).

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 5: Avaliação basal das patologias

	Placebo			Nintedanib 150 mg bid			Total		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
<b>Pulmonary efficacy variables</b>									
FVC [mL]	331	2321.15	727.97	332	2340.07	740.19	663	2330.62	733.62
FVC [% predicted]	331	69.27	15.21	332	68.70	16.04	663	68.99	15.62
DLCO [% predicted] <sup>1</sup>	328	47.86	14.96	326	44.36	11.91	654	46.12	13.63
<b>Efficacy variables for patient-reported outcomes<sup>2</sup></b>									
K-BILD total score	330	52.296	9.846	332	52.484	11.034	662	52.390	10.451
L-PF total score	321	41.309	14.642	329	41.804	14.140	650	41.560	14.381
L-PF impact score	328	45.401	17.860	332	45.832	17.695	660	45.618	17.765
L-PF symptoms total score	323	37.457	14.181	329	37.814	13.431	652	37.367	13.798
L-PF symptoms dyspnoea domain score	323	21.211	18.064	329	22.123	17.895	652	21.671	17.971
L-PF symptoms cough domain score	320	39.974	26.502	327	38.940	26.447	647	39.451	26.459
L-PF symptoms fatigue domain score	323	51.269	15.611	328	52.557	14.953	651	51.918	15.285
PF-IQOL summary score	330	1.798	0.729	331	1.853	0.729	661	1.825	0.729

<sup>1</sup> Corrected for haemoglobin

<sup>2</sup> K-BILD: The total scores ranges from 0 to 100, a higher score indicates a better health status.  
L-PF: Summary score range from 0 to 100, the higher the score the greater the impairment.  
PF-IQOLS: Summary score range from 1.0 to 5.0 with greater scores reflecting a worse quality of life.

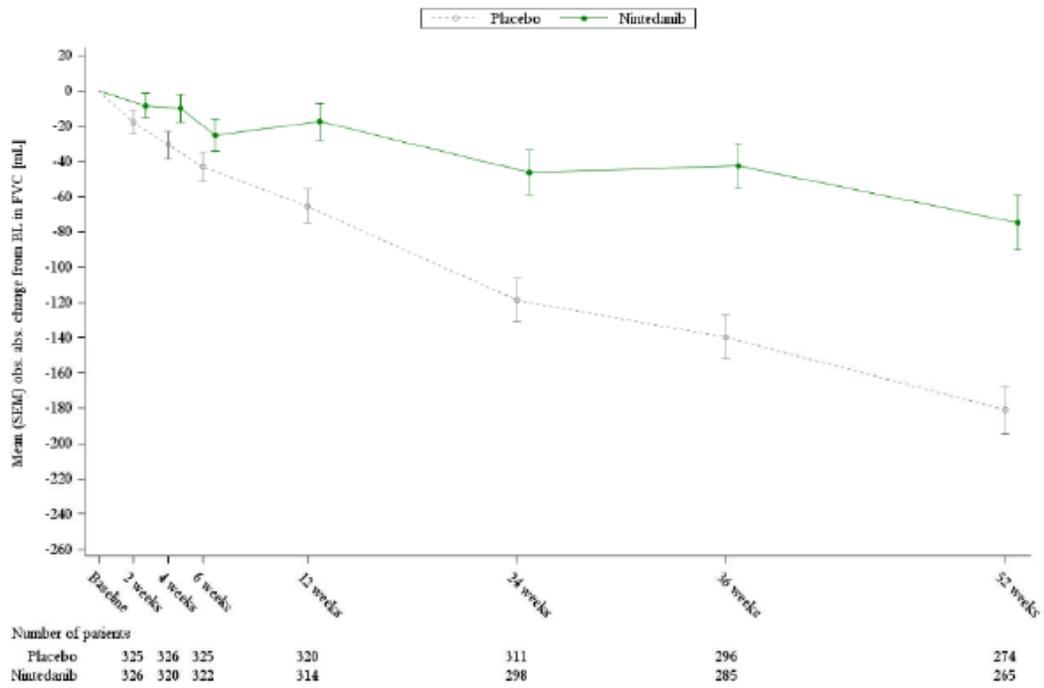
Fonte: Extraído de referência 2

## Eficácia

### Outcome primário

A taxa anual ajustada de declínio da CVF nas 52 semanas é menor no grupo do nintedanib (-80,82 ml/ano) que no grupo placebo (-187,78 ml/ano), sendo a diferença entre grupos de 106,96 ml/ano (IC 95% 65,42 a 148,50),  $p < 0,0001$  (Figura 3).

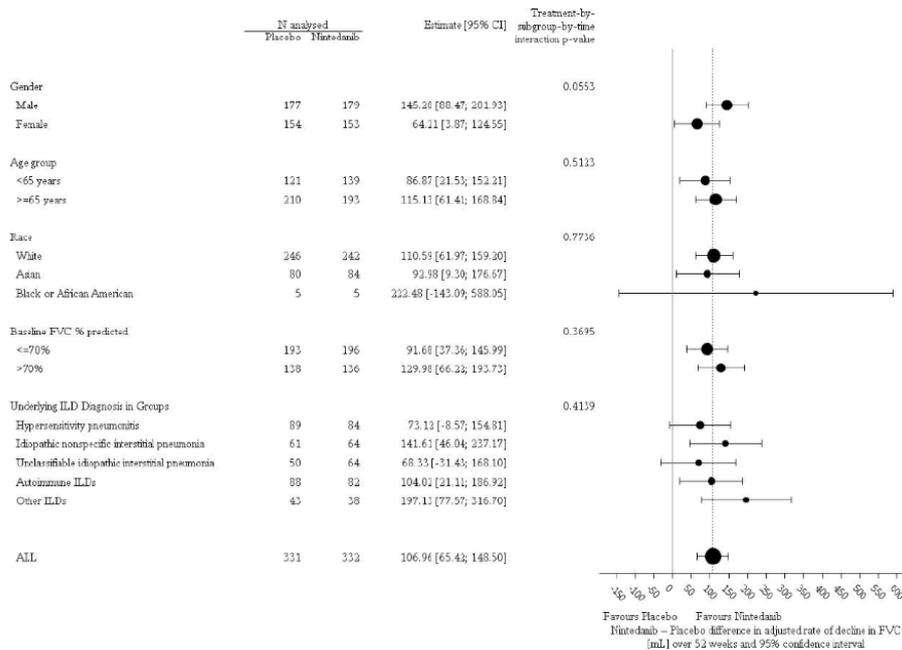
Figura 3: *Outcome* primário



Fonte: Extraído de referência 2

Os resultados foram consistentes nos vários subgrupos analisados (Figura 4)

Figura 4: Análise de subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

### ***Varição do score K-BILD às 52 semanas***

Não existiram diferenças significativas entre os grupos do estudo na variação do resultado global score K-BILD, sendo a diferença ajustada entre o nintedanib e o placebo de 1,34 (IC 95% -0,31 a 2,98),  $p=0,111$ .

### ***Tempo até à primeira exacerbação aguda da DFI ou morte***

Não existiram diferenças significativas entre os grupos do estudo no tempo até à primeira exacerbação aguda ou morte, sendo o HR entre o nintedanib e o placebo de 0,80 (IC 95% 0,48 a 1,34),  $p=0,395$ .

### ***Tempo até à morte***

Não existiram diferenças significativas entre os grupos do estudo no tempo até à morte, sendo o HR entre o nintedanib e o placebo de 0,94 (IC 95% 0,47 a 1,86),  $p=0,854$ .

### ***Proporção de doentes com diminuição > 10% e 5% na CVF***

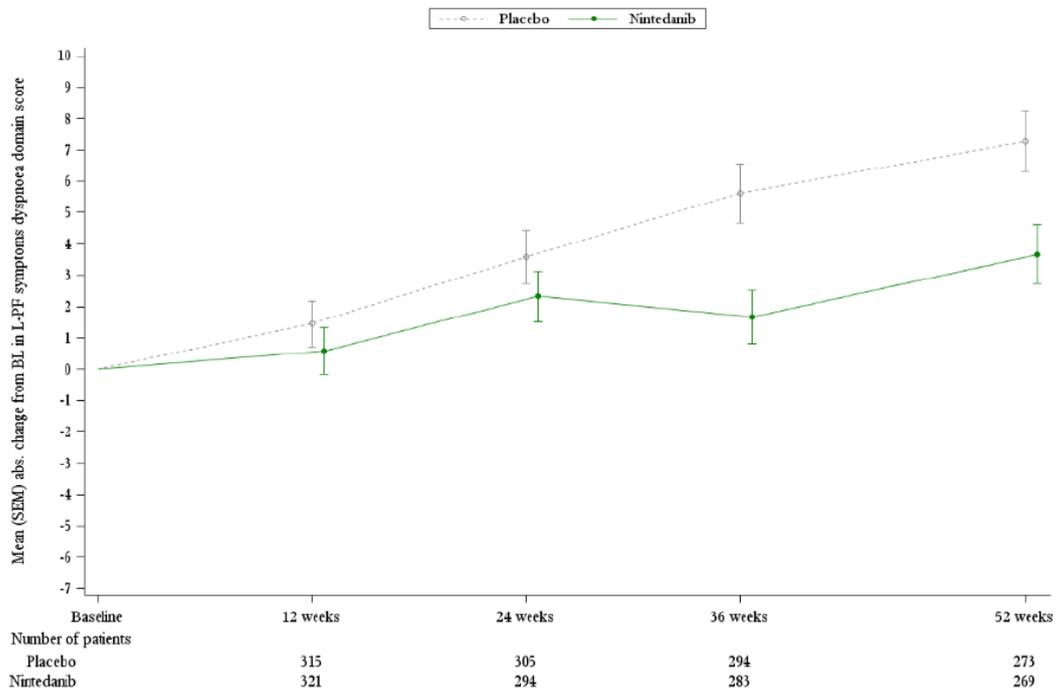
A proporção de doentes com uma redução > 10% na CVF foi menor no nintedanib (40,7%) que no placebo (48,9%), com um OR de 0,70 (IC 95% 0,52 a 0,96).

A proporção de doentes com uma redução > 5% na CVF foi menor no nintedanib (52,4%) que no placebo (68,6%), com um OR de 0,50 (IC 95% 0,36 a 0,68).

### ***Varição dos sintomas***

O aumento do domínio L-FP dispneia (quanto maior o score maior a limitação) foi menor no grupo no nintedanib que no grupo placebo -3,53 (IC 95% -6,14 a -0,92) (Figura 5).

Figura 5: Variação do score L-FP de dispneia



Fonte: Extraído de referência 2

O aumento do domínio L-FP tosse (quanto maior o score maior a limitação) foi menor no grupo no nintedanib que no grupo placebo -6,09 (IC 95% -9,65 a -2,53).

### ***Variação da DLCO***

Não existiu diferença significativa da variação da DLCO entre os 2 grupos do estudo, sendo a diferença de -0,41% (IC 95% -2,58 a 1,76).

### ***Segurança***

A tabela 6 mostra o resumo dos eventos adversos do estudo.

Tabela 6: Resumo dos Eventos adversos do estudo

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	331	100.0	332	100.0
Patients with any AE	296	89.4	317	95.5
Patients with severe AEs	73	22.1	60	18.1
Patients with investigator-defined drug-related AEs	126	38.1	262	78.9
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication <sup>1</sup>	34	10.3	65	19.6
Patients with AEs of special interest <sup>2</sup>	5	1.5	16	4.8
Patients with SAEs <sup>3</sup>	110	33.2	107	32.2
Results in death	17	5.1	11	3.3
Life-threatening	8	2.4	6	1.8
Persistent or significant disability/incapacity	7	2.1	2	0.6
Requires or prolongs hospitalisation	93	28.1	81	24.4
Congenital anomaly or birth defect	0	0	0	0
Other medically important serious event	25	7.6	31	9.3
Patients with other significant AEs <sup>4</sup>	19	5.7	131	39.5

<sup>1</sup>Treatment discontinuations were premature and permanent.

<sup>2</sup>As documented by the investigator. Protocol-specified AESIs included gastrointestinal perforation and hepatic injury.

<sup>3</sup>A patient could be counted in more than one seriousness criterion.

<sup>4</sup>Non-serious AEs that led to dose reduction or premature discontinuation of trial medication.

Fonte: Extraído de referência 2

A taxa de eventos adversos foi de 95,5% com o nintedanib e de 89,4% com o placebo.

A taxa de eventos adversos graves foi de 32,2% com o nintedanib e de 33,2% com o placebo. Tendo ocorrido morte em 3,3% com o nintedanib e 5,1% no grupo placebo.

A taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos foi de 19,6% no grupo do nintedanib e 10,3% no grupo placebo.

A tabela 7 mostra os eventos adversos mais frequentes no estudo.

Tabela 7: Eventos Adversos mais comuns no estudo

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	331	100.0	332	100.0
Patients with any AE	296	89.4	317	95.5
Gastrointestinal disorders	149	45.0	268	80.7
Diarrhoea	79	23.9	222	66.9
Nausea	31	9.4	96	28.9
Vomiting	17	5.1	61	18.4
Abdominal pain	8	2.4	34	10.2
Abdominal pain upper	6	1.8	30	9.0
Constipation	25	7.6	23	6.9
Infections and infestations	185	55.9	177	53.3
Nasopharyngitis	40	12.1	44	13.3
Bronchitis	47	14.2	41	12.3
Upper respiratory tract infection	19	5.7	24	7.2
Urinary tract infection	13	3.9	20	6.0
Pneumonia	20	6.0	19	5.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	144	43.5	128	38.6
Dyspnoea	44	13.3	36	10.8
Cough	44	13.3	33	9.9
Interstitial lung disease	39	11.8	16	4.8
Investigations	56	16.9	114	34.3
Alanine aminotransferase increased	12	3.6	43	13.0
Weight decreased	11	3.3	41	12.3
Aspartate aminotransferase increased	12	3.6	38	11.4
Gamma-glutamyltransferase increased	7	2.1	19	5.7
General disorders and administration site conditions	85	25.7	86	25.9
Fatigue	20	6.0	33	9.9
Asthenia	10	3.0	18	5.4
Oedema peripheral	20	6.0	12	3.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders	87	26.3	77	23.2
Back pain	16	4.8	19	5.7
Arthralgia	20	6.0	10	3.0
Metabolism and nutrition disorders	38	11.5	69	20.8
Decreased appetite	17	5.1	48	14.5
Nervous system disorders	54	16.3	69	20.8
Headache	23	6.9	35	10.5
Hepatobiliary disorders	10	3.0	38	11.4
Hepatic function abnormal	3	0.9	19	5.7

Fonte: Extraído de referência 2

## Revisão Sistemática da Literatura e Comparação indireta<sup>3</sup>

### Objetivo

A empresa conduziu uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar toda a evidência disponível para o tratamento de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo

progressivo e verificar se seria possível efetuar uma análise comparativa por meta-análise em rede das opções terapêuticas existentes.

### **Local da Pesquisa**

Foi efetuada a pesquisa nas seguintes bases de dados: Embase; MEDLINE; MEDLINE in-process; Cochrane Library.

Os critérios de pesquisa estão representados na tabela 8 e são adequados para o processo de avaliação farmacoterapêutica do nintedanib.

Tabela 8: Critérios da pesquisa da revisão sistemática da literatura

Parâmetro do estudo	Critérios de inclusão e exclusão
<p><b>População de doentes</b></p>	<p><u>Inclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudos que incluam doentes com ILD e fenótipo progressivo (definido como):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CVF – qualquer declínio da %CVF prevista na situação inicial;</li> <li>○ DLco – qualquer declínio da DLco na situação inicial;</li> <li>○ TCAR – agravamento da fibrose; imagens em que se identifique progressão da doença;</li> <li>○ Referências a progressão da fibrose pulmonar (sem critérios específicos de doença) foram incluídas.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Exclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doentes com FPI.</li> </ul>
<p><b>Intervenção e Comparadores</b></p>	<p><u>Inclusão:</u></p> <p>Qualquer dosagem de uma das seguintes terapêuticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nintedanib;</li> <li>• Pirfenidona;</li> <li>• Azatioprina;</li> <li>• Ciclofosfamida;</li> <li>• Rituximab;</li> <li>• Micofenolato de mofetil;</li> <li>• Corticosteroides;</li> <li>• Metotrexato;</li> <li>• Tocilizumab;</li> <li>• Abatacept;</li> </ul>

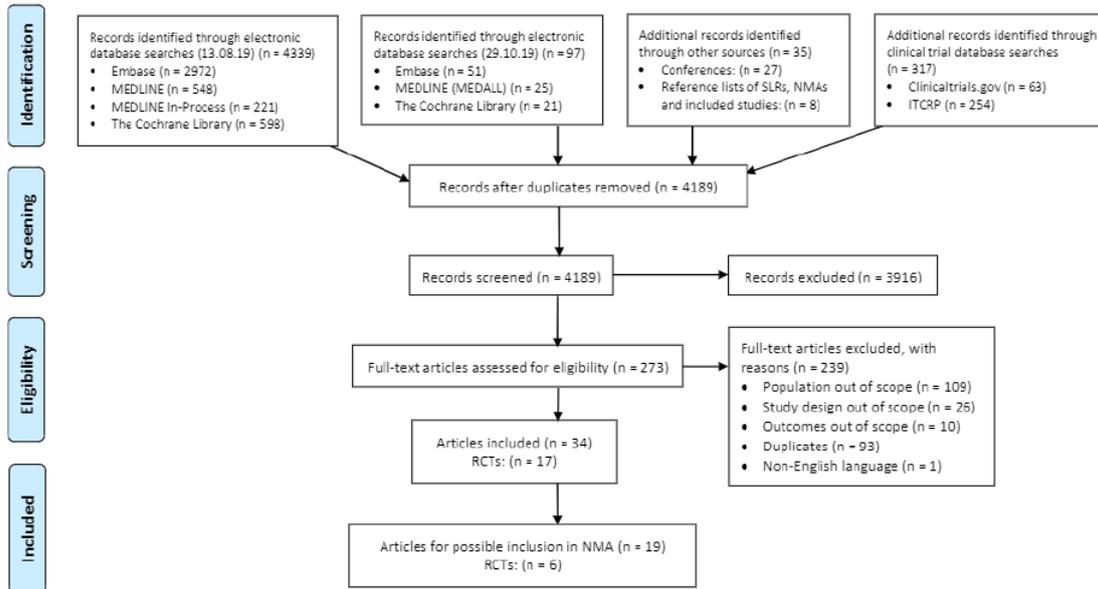
Parâmetro do estudo	Critérios de inclusão e exclusão
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab;</li> <li>• Etanercept;</li> <li>• Adalimumab.</li> </ul> <p>Comparadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualquer.</li> </ul> <p><u>Inclusão:</u></p> <p><u>Principais Outcomes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CVF;</li> <li>• Sobrevida livre de progressão/tempo até à progressão;</li> <li>• Sobrevivência global e relacionada com a doença;</li> <li>• Exacerbações agudas de fibrose/ agravamento respiratório agudo.</li> </ul> <p><u>Outcomes Adicionais:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1;</li> <li>• FEV1/FVC;</li> <li>• VC;</li> <li>• TLC;</li> <li>• DLco;</li> <li>• TCAR;</li> <li>• Uso de corticosteroides;</li> <li>• Eventos adversos;</li> <li>• Hospitalizações;</li> <li>• Medidas de atividades física (como por exemplo):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Teste 6MWD.</li> </ul> </li> <li>• Medidas de qualidade de vida relacionada com a saúde (como por exemplo):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SGRQ;</li> <li>○ K-BILD;</li> <li>○ EQ-5D;</li> <li>○ SF-36;</li> <li>○ HAQ-DI;</li> <li>○ VAS.</li> </ul> </li> </ul>
Desenho do estudo	<p><u>Inclusão:</u></p> <p>1. Apenas ensaios clínicos aleatorizados.</p> <p><u>Exclusão:</u></p> <p>2. Outros tipos de desenho de estudo.</p>
Limites	Artigos escritos em inglês
Período temporal	Sem limitações

Fonte: Extraído de referência 3

**Resultados da revisão Sistemática da Literatura**

A figura 6 mostra o diagrama PRISMA da revisão efetuada.

Figura 6 – Diagrama PRISMA



Fonte: Extraído de referência 3

A empresa referiu que os títulos e *abstracts* foram selecionados por um revisor e que outro revisor confirmou de forma independente 40% desses. Esta metodologia apresenta algum risco de viés de seleção dos artigos.

Os estudos selecionados em texto completo foram lidos por 2 revisores, não sendo referido como procederiam caso não tivessem uma avaliação concordante.

A tabela 9 apresenta os 6 estudos selecionados na revisão sistemática da literatura.

Tabela 9 – Estudos selecionados na revisão sistemática da literatura

Ensaio	Patologia de base	Intervenção e comparador	FVC <sub>1</sub> na situação inicial (% prevista) média	Definição do fenótipo progressivo
NCT00001596 <sup>2</sup>	Síndrome Hermansky–Pudlak	Pirfenidona	72,9 (SD 7,9)	Não definido
		Placebo	73,5 (SD 9,7)	
Gahl 2002 <sup>3</sup>	Síndrome Hermansky–Pudlak	Pirfenidona	66,5 (SD 13,7)	Definida como: declínio absoluto superior a 5% na percentagem prevista de CVF ou agravamento sintomático significativo não relacionado com causas cardíacas, pulmonares (exceto agravamento devido a uILD de base), vascular ou outras causas (determinadas pelo investigador) nos últimos 6 meses
		Placebo	64,8 (SD 13,6)	
NCT03099187 <sup>4</sup>	ILD não-classificável	Pirfenidona	Mediana (Q1–Q3): 71,0 (59,0–87,3)	Não definido
		Placebo	Mediana (Q1–Q3): 71,5 (58,0–88,0)	
RELIEF <sup>19</sup>	ILD associada a doença vascular colagénica; pneumonia intersticial fibrótica não específica; pneumonite crónica de hipersensibilidade; fibrose pulmonar relacionada com amianto	Pirfenidona 2403 mg	Não reportado	Declínio anual da percentagem prevista de CVF superior a 5%
		Placebo	Não reportado	
INBUILD <sup>1</sup>	Pneumonite de hipersensibilidade: 25,3% ILDs autoimunes: 24,7% Pneumonia intersticial idiopática não específica: 19,3% IIP não classificável: 19,3% Outras ILDs: 11,4%	Nintedanib 150 mg	68,7 (SD 16,0)	Um dos: declínio relativa da CVF de pelo menos 10% do valor previsto, declínio relativo da CVF entre 5% e 10% do valor previsto e agravamento dos sintomas respiratórios ou, aumento da extensão de fibrose em TCAR, ou agravamento dos sintomas respiratórios e aumento da extensão de fibrose nos 24 meses antes

Ensaio	Patologia de base	Intervenção e comparador	FVC <sub>1</sub> na situação inicial (% prevista) média	Definição do fenótipo progressivo
		Placebo	69,3 (SD 15,2)	da aleatorização, apesar de tratamento com um agente, que não seja nintedanib ou pirfenidona
Wyser 1997 <sup>20</sup>	Sarcoidose	Prednisona 20 mg/dia durante 3 meses, seguida de 15 mg/dia por 3 meses e 10 mg/dia até 18 meses em combinação com ciclosporina A, 5 a 7 mg/kg/dia	67,4 (SE 3,2)	Não definido
		Prednisona 20 mg/dia durante 3 meses, seguida de 15 mg/dia por 3 meses e 10 mg/dia até 18 meses	70,4 (SE 4,2)	

Fonte: Extraído de referência 3

Salienta-se que 4 estudos utilizam a pirfenidona, não sendo um comparador definido pelo INFARMED e o outro estudo compara prednisolona + ciclosporina A com prednisolona, não possuindo como grupo comparador placebo, o que não permite a integração numa rede.

### ***Avaliação da possibilidade de uma análise comparativa indireta***

A revisão sistemática da literatura não permitiu a identificação de estudos que permitam a análise comparativa indireta entre o nintedanib e a terapêutica imunossupressora, comparador definido na matriz de avaliação pelo INFARMED I.P.

## **6. Avaliação da evidência por *outcome***

Não foi possível realizar uma avaliação comparativa com o comparador definido pelo INFARMED I.P., dada a inexistência de evidência adequada relativa à terapêutica imunossupressora.

Apresenta-se como evidência os resultados do estudo INBUILD.

### ***Sobrevida Global (Crítica – 9)***

- Não existiram diferenças significativas entre os grupos do estudo no tempo até à morte, sendo o HR entre o nintedanib e o placebo de 0,94 (IC 95% 0,47 a 1,86),  $p=0,854$ .
- Assim, não existe evidência de benefício adicional do nintedanib no *outcome* sobrevida global.

### ***Qualidade de Vida (Crítica 9)***

- Não existiram diferenças significativas entre os grupos do estudo na variação do resultado global score K-BILD, sendo a diferença ajustada entre o nintedanib e o placebo de 1,34 (IC 95% -0,31 a 2,98),  $p=0,111$ .
- Assim, não existe evidência de benefício adicional do nintedanib no *outcome* qualidade de vida.

### ***Taxa de exacerbação – hospitalização (Crítica 8)***

- Não existiram diferenças significativas entre os grupos do estudo no tempo até à primeira exacerbação aguda entre o nintedanib e o placebo.
- Assim, não existe evidência de benefício adicional do nintedanib no *outcome* taxa de exacerbação.

### **Capacidade Vital Forçada (Importante – 6)**

- A taxa anual ajustada de declínio da CVF nas 52 semanas é menor no grupo do nintedanib (-80,82 ml/ano) que no grupo placebo (-187,78 ml/ano), sendo a diferença entre grupos de 106,96 ml/ano (IC 95% 65,42 a 148,50),  $p < 0,0001$ .
- A proporção de doentes com uma redução  $> 10\%$  na CVF foi menor no nintedanib (40,7%) que no placebo (48,9%), com um OR de 0,70 (IC 95% 0,52 a 0,96). A proporção de doentes com uma redução  $> 5\%$  na CVF foi menor no nintedanib (52,4%) que no placebo (68,6%), com um OR de 0,50 (IC 95% 0,36 a 0,68).
- Assim, existe evidência de benefício adicional do nintedanib no *outcome* capacidade vital forçada.

### **Difusão de CO (Importante – 6)**

- Não existiu diferença significativa da variação da DLCO entre os 2 grupos do estudo, sendo a diferença de -0,41% (IC 95% -2,58 a 1,76).
- Assim, não existe evidência de benefício adicional do nintedanib no *outcome* difusão de CO.

### **Hipertensão Arterial Pulmonar (Importante 6)**

- Não existem dados para avaliar este *outcome*.

### **Fibrose em TAC de alta Resolução (Importante – 5)**

- Não existem dados para avaliar este *outcome*.

### **Mortalidade Relacionada com o tratamento (Crítico – 9)**

- Ocorreu no estudo morte em 3,3% com o nintedanib e 5,1% no grupo placebo.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do nintedanib no *outcome* morte relacionada com o tratamento.

### **Descontinuação do tratamento por eventos adversos (Crítico – 8)**

## Ofev (Nintedanib)

- A taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos foi de 19,6% no grupo do nintedanib e 10,3% no grupo placebo.
- Assim, existe evidência de dano adicional do nintedanib no *outcome* descontinuação do tratamento por eventos adversos.

### ***Eventos adversos graves (Crítico – 7)***

- A taxa de eventos adversos graves foi de 32,2% com o nintedanib e de 33,2% com o placebo.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do nintedanib no *outcome* eventos adversos graves.

### ***Eventos adversos (Importante – 6)***

- A taxa de eventos adversos foi de 95,5% com o nintedanib e de 89,4% com o placebo.
- Assim, não existe evidência de dano adicional do nintedanib no *outcome* eventos adversos.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência do estudo INBUILD é alta, não sendo identificados riscos significativos de enviesamento.

O estudo INBUILD foi desenhado para ter poder estatístico para determinar a eficácia do *outcome* principal, não possuindo poder para determinar diferenças nos restantes *outcomes* secundários.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de nintedanib no “*tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED I.P. previam a avaliação do benefício adicional de nintedanib em comparação com a utilização de imunossuppressores, dado ser essa a prática clínica atual.

Salienta-se que a empresa apresentou como evidência o estudo INBUILD<sup>2</sup> de fase III, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de nintedanib em doentes com DPI fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo.

O estudo INBUILD foi desenhado para ter o poder estatístico para avaliar a eficácia do nintedanib na variação da CVF, não possuindo poder estatístico para avaliar a taxa de exacerbações ou a mortalidade.

No estudo INBUILD o nintedanib apresentou uma redução significativa na taxa de declínio da CVF nas 52 semanas, sendo a diferença entre o grupo do nintedanib e o grupo placebo de 106,96 ml/ano (IC 95% 65,42 a 148,50),  $p < 0,0001$ .

No estudo INBUILD não existiram diferenças ou não existem resultados disponíveis na sobrevida global, qualidade de vida, taxa de exacerbações agudas, difusão de CO, variação da hipertensão pulmonar e variação da fibrose na TAC de alta resolução.

No estudo INBUILD existiu um incremento da taxa de descontinuação do tratamento no grupo do nintedanib, não existindo evidência de dano adicional na mortalidade associada ao tratamento, eventos adversos graves ou eventos adversos.

Salienta-se também que após solicitação a empresa apresentou uma revisão sistemática da literatura, que apesar de apresentar algumas limitações metodológicas, demonstrou a impossibilidade de efetuar uma comparação indireta do nintedanib com a terapêutica imunossupressora, dada a inexistência de estudos com utilização dos comparadores.

Considerou-se que, dada a inexistência de evidência dos comparadores definidos, será adequado para a presente avaliação considerar os resultados do estudo INBUILD de utilização de nintedanib + melhores cuidados de suporte vs. os melhores cuidados de suporte.

Concluiu-se desta forma que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável do nintedanib em comparação com os melhores cuidados de suporte no tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo, excluindo a fibrose pulmonar idiopática (indicação já financiada e não avaliada no corrente processo).

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de nintedanib no “tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED I.P. previam a avaliação do benefício adicional de nintedanib em comparação com a utilização de imunossuppressores, dado ser essa a prática clínica atual.

Considerou-se que, dada a inexistência de evidência dos comparadores definidos, será adequado para a presente avaliação considerar os resultados do estudo INBUILD de utilização de nintedanib + melhores cuidados de suporte vs. os melhores cuidados de suporte.

Concluiu-se que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável do nintedanib em comparação com os melhores cuidados de suporte no tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo, excluindo a fibrose pulmonar idiopática (indicação já financiada e não avaliada no corrente processo).

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Estudo INBUILD<sup>2</sup> de fase III, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de nintedanib em doentes com DPI fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo.
- No estudo INBUILD o nintedanib apresentou uma redução significativa na taxa de declínio da CVF nas 52 semanas, sendo a diferença entre o grupo do nintedanib e o grupo placebo de 106,96 ml/ano (IC 95% 65,42 a 148,50),  $p < 0,0001$ . Não existiram diferenças ou não existem resultados disponíveis na sobrevida global, qualidade de vida, taxa de exacerbações agudas, difusão de CO, variação da hipertensão pulmonar e variação da fibrose na TAC de alta resolução.
- No estudo INBUILD existiu um incremento da taxa de descontinuação do tratamento no grupo do nintedanib, não existindo evidencia de dano adicional na mortalidade associada ao tratamento, eventos adversos graves ou eventos adversos.
- A empresa apresentou uma revisão sistemática da literatura, que apesar de apresentar algumas limitações metodológicas, demonstrou a impossibilidade de efetuar uma comparação indireta

do nintedanib com a terapêutica imunossupressora, dada a inexistência de estudos com utilização dos comparadores.

- Considerou-se que, dada a inexistência de evidência dos comparadores definidos, será adequado para a presente avaliação considerar os resultados do estudo INBUILD de utilização de nintedanib + melhores cuidados de suporte vs. os melhores cuidados de suporte.

## 10. Avaliação económica

Foi analisado o processo relativo à avaliação farmacoeconómica do Ofev (DCI: Nintedanib), no tratamento no tratamento de doentes adultos com doenças pulmonares intersticiais (DPI), fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo (DPI-FP), em comparação com melhores cuidados de suporte.

O comparador foram os melhores cuidados de suporte (MCS). Este comparador corresponde ao definido no relatório da CE-CATS, na ausência de informação sobre imunossupressores. A população considerada no modelo incluiu os doentes adultos com outras DPI-FP (excluindo a FPI e a DPI-ES), o que corresponde à população indicada na recomendação da CE-CATS. No modelo, foram consideradas as características da população do ensaio clínico INBUILD, utilizado como referência principal no relatório da CE-CATS.

Foi desenvolvido um modelo de simulação individual, que gera doentes aleatórios a partir das características basais observadas no ensaio INBUILD, como idade, sexo, percentagem de capacidade vital forçada prevista (%CVFprev), e valores de utilidade basais. Os doentes evoluem no modelo através da progressão da doença (declínio da função pulmonar), e riscos de exacerbações, transplante pulmonar e morte. Assumiu-se que não podiam existir melhorias da %CVFprev havendo progressão da doença sempre que ocorra um declínio absoluto na função pulmonar superior ou igual a 10% na %CVFprev, comparativamente ao momento basal. Os doentes podem morrer em qualquer estágio. Além disso, assumiu-se que os doentes morrem quando atingem um valor inferior ou igual a 40% na %CVFprev. Foi considerado um horizonte temporal de 25 anos, que parece permitir incluir todos os custos e consequências a longo prazo (idade média de 65 anos para os doentes incluídos no ensaio clínico).

As probabilidades de transição relativas à sobrevivência global (OS), ao declínio da função pulmonar, às exacerbações agudas, e à descontinuação do tratamento foram estimadas com recurso a regressões e curvas paramétricas ajustadas aos dados do ensaio clínico INBUILD.

Para a medição da qualidade de vida, foi ajustado um modelo de efeitos mistos aos dados de utilidade obtidos a partir do sistema EQ-5D-5L, recolhido no ensaio clínico INBUILD, usando as tarifas referentes à população portuguesa. Os dados de desutilidade por eventos adversos (EA) foram baseados na análise post hoc de outro ensaio clínico.

A quantificação de recursos consumidos foi estimada através de um painel de 5 peritos portugueses. Foram considerados os recursos relacionados com seguimento da doença e exacerbações, tratamento dos EA, e tratamentos de fim de vida. Todos os recursos foram valorizados com base em fontes oficiais.

## 11. Conclusões

Considera-se que existe prova de que nintedanib apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a melhores cuidados de suporte.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutica (OFEV). INFARMED IP. 28 de dezembro de 2020

Ofev (Nintedanib)

2. Clinical Study Report do estudo INBUILD
3. Revisão sistemática da literatura submetida pela empresa em fevereiro de 2021