

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 06/2016**

**Ofev® (esilato de nintedanibe) para
tratamento da fibrose pulmonar
idiopática**

**Belo Horizonte
Junho - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da
Silva

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Jéssica Barreto dos Santos

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ofev® (esilato de nintedanibe).

Indicação na bula: tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática.

Pergunta: eficácia e segurança do nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

Evidências: o estudo selecionado sugeriu que o tratamento com nintedanibe, pirfenidona e sildenafil prolonga a sobrevida em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI). Entretanto, em comparação indireta, nintedanibe não apresentou diferenças significativas quando comparado com ambrisentana, bosentana, imatinibe, macitentan, N-acetil-cisteína, sildenafil, pirfenidona e placebo. Em relação a eventos adversos graves, os agentes são semelhantes entre si e incluem principalmente manifestações dermatológicas e gastrointestinais.

Conclusões: nintedanibe pode ser utilizado para o tratamento da FPI, desde que critérios clínicos e condições específicas sejam elaborados e bem definidos previamente. São necessários estudos que comparem diretamente o nintedanibe com outros comparadores ativos.

CONTEXTO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma das formas mais comuns das doenças pulmonares intersticiais¹, possui caráter crônico e progressivo, restringe-se aos pulmões e sua causa é desconhecida, ocorrendo principalmente em adultos a partir de 50 anos^(1,2,3). A FPI se caracteriza pelo espessamento, rigidez e cicatrização do tecido pulmonar (fibrose pulmonar) devido a uma anormalidade na atividade das células epiteliais alveolares², de origem desconhecida (idiopática), alterando a capacidade funcional dos pulmões. Desta forma, as trocas gasosas entre os alvéolos e os vasos sanguíneos pulmonares ocorrem com maior dificuldade, reduzindo o nível de oxigênio na corrente sanguínea e consequente deficiência no seu suprimento para todo o corpo^(3,4,5). O curso clínico da FPI é heterogêneo, podendo evoluir lentamente no decorrer dos anos ou apresentar uma progressão mais rápida, principalmente na presença de outras comorbidades. Após o diagnóstico, os pacientes apresentam uma sobrevida mediana de dois a cinco anos, mas estimativas individuais são difíceis de serem feitas. O pior prognóstico da FPI está relacionado com algumas características dos pacientes, como idade superior a 70 anos, história de tabagismo, baixo índice de massa corporal, grande extensão radiológica da doença e aqueles que apresentam hipertensão pulmonar^(2,3,4,5,6,7). O tabagismo, a exposição prolongada a contaminantes ou poeiras ocupacionais ou ambientais e a doença do refluxo gastroesofágico são alguns dos fatores associados ao desenvolvimento da FPI^(3,5).

1-População acometida: Pacientes com fibrose pulmonar idiopática.

2-Prevalência/Incidência: A FPI é mais comum em homens, geralmente ocorre entre os 50 e 70 anos de idade e em indivíduos com história de tabagismo^(5,7). A incidência de FPI está em torno de quatro a 16 casos por 100.000 habitantes e a prevalência de 13 a 20 casos por 100.000 habitantes⁽³⁾. Nos EUA, estima-se a que FPI afete de 14 a 42 indivíduos para cada 100.000 e que apresente uma incidência de seis a 16 indivíduos para cada 100.000, dependendo dos critérios

¹ Interstício pulmonar: tecido localizado entre os alvéolos e os capilares pulmonares – espaço ao redor dos alvéolos.

² Alvéolos pulmonares: minúsculas cavidades envoltas por capilares sanguíneos que formam os pulmões e onde ocorre as trocas gasosas (o dióxido de carbono sai da corrente sanguínea e o oxigênio entra).

de diagnósticos utilizados⁽⁸⁾. Um estudo realizado no Reino Unido sugere que mais de 5.000 novos casos de FPI são diagnosticados por ano naquele País, além de ser responsável por mais mortes anuais do que doenças como o câncer de ovário e a leucemia, contribuindo para que a FPI seja de grande interesse para a saúde pública no Reino Unido⁽⁹⁾. Não existem estudos descrevendo o número de pacientes acometidos pela FPI no Brasil⁽¹⁰⁾. Em 2013, as doenças do aparelho respiratório foram responsáveis por 11,4% das mortes ocorridas no Brasil e as doenças pulmonares intersticiais (CID-10 J84) responderam por 1,9% destes óbitos⁽¹¹⁾.

3-Curso da doença: Alguns pacientes podem permanecer assintomáticos por dois a três anos, geralmente no início da FPI e ocasionalmente a doença é detectada nesta fase. A maioria dos indivíduos apresenta uma progressão lenta com deterioração clínica e funcional, que eventualmente resulta em insuficiência respiratória crônica. Em outros casos, há períodos de relativa estabilidade, com episódios de piora aguda (exacerbações agudas ou outras complicações), que são uma causa de elevada morbidade e mortalidade^(2,7). Já em um subgrupo menor, geralmente do sexo masculino e fumantes, a doença é de curta duração com a progressão mais rápida, de forma acelerada⁽¹²⁾. O tempo entre o aparecimento de sintomas e o diagnóstico varia de meses a anos, tendo em vista o caráter inespecífico e indolente de progressão dos sintomas de um modo geral⁽³⁾.

Os sintomas mais comuns são a falta de ar (também conhecido como dispneia) com piora progressiva e a tosse seca e crônica (por mais de seis meses), que podem ser incapacitantes^(5,7,10). Alguns pacientes, principalmente os mais idosos, frequentemente ignoram a dificuldade ocasional para respirar e o atribuem ao fato de estarem envelhecendo ou fora de forma. À medida que a doença evolui e as complicações pulmonares se tornam mais graves, o paciente pode sentir falta de ar com atividades físicas leves, como tomar banho e se vestir, falar ao telefone e comer⁽⁵⁾. Cerca de 50% dos pacientes com FPI podem apresentar baqueteamento digital, uma deformação devido à falta de oxigênio no sangue, chegando a evidenciar uma coloração azulada na extremidade dos dedos^(5,10).

Esta deformação não é específica da FPI, podendo ocorrer em outras doenças pulmonares, cardíacas e hepáticas e também pode estar presente desde o nascimento. Além dos sintomas já citados, pode-se incluir a fadiga, a fraqueza, o aperto no peito, a perda de apetite e a perda inexplicável de peso⁽⁵⁾. Achados de hipertensão pulmonar podem ser observados em fases tardias da doença^(3,7).

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Ofev[®]

2-Princípio ativo: Nintadenibe

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 103670173. Validade: 10/2020.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação: tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

b) EMA

Sim Não

Indicação: tratamento da fibrose pulmonar idiopática em adultos.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O tratamento da FPI abrange diversas estratégias devido a variabilidade do curso clínico da doença. Por isso, são bastante individualizadas e baseadas na história clínica e outras condições do paciente. Embora não haja cura atualmente, existem várias opções terapêuticas para ajudar os pacientes a controlar a doença e manter a qualidade de vida e as atividades diárias. O tratamento farmacológico pode incluir a prescrição de corticoides (devido à alveólite), inibidores da bomba de prótons (devido ao refluxo gastroesofágico), sildenafil, anticoagulantes (warfarina), ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetila, N-acetil-cisteína, ambrisentana, bosentana, imabinibe, nintedanibe e pirfernidona, sendo que apenas a pirfenidona e o nintedanibe apresentam registro de uso para FPI. As medidas não farmacológicas empregadas de forma paliativa ou suporte são suplementação de oxigênio, reabilitação pulmonar e ventilação mecânica. Por fim, o transplante de pulmão também pode ser indicado^(5,13,14).

Dentre as opções farmacológicas citadas, somente pirfenidona, nintedanibe e inibidores da bomba de prótons tem seu uso recomendado pelas *American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society e Latin American Thoracic Association*⁽¹³⁾.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Não há informação sobre a dose diária definida (DDD) para o nintedanibe na Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽¹⁵⁾. Por isso, foi utilizado a dose recomendada na bula do fabricante do produto de 150 mg duas vezes ao dia, administrados em intervalos de 12 horas⁽¹⁶⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED)

da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 24 de março de 2016, para os ICMS de 18%³ e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).

Tabela 1. Preço estimado do tratamento mensal e anual com Nintedanib (Ofev®).

ICMS	Dose diária recomendada	Apresentação	Valor Mensal	Valor Anual
0%	300 mg	150 mg CAP MOLE CT	R\$	R\$
		BL AL X 60	8.581,37	102.976,44
18%	300 mg	150 mg CAP MOLE CT	R\$	R\$
		BL AL X 60	10.769,80	129.237,60

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

³ ICMS 18% - AM, AP, BA, MA, MG, PB, PE, PR, RN, RS, SE, SP, TO e RJ.

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 01/06/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Nintedanibe é eficaz e seguro para pacientes com fibrose pulmonar idiopática?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 01/06/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Nintedanibe é eficaz e seguro para pacientes com fibrose pulmonar idiopática?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foi selecionada uma revisão sistemática que avaliou o uso de diversas alternativas terapêuticas para o tratamento da FPI comparadas com placebo e entre si indiretamente.

Rochweg et al (2016)⁽¹⁷⁾ realizaram uma meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados para avaliar os efeitos de tratamentos diferentes para FPI sobre a mortalidade e eventos adversos graves. As intervenções avaliadas foram ambrisentana, bosentana, imatinibe, macitentan, N-acetil-cisteína, nintedanibe, pirfenidona, sildenafil, terapia tripla de prednisona, azatioprina, N-acetil-cisteína e antagonista de vitamina K. Foram incluídos um total de 19 ensaios clínicos randomizados (5.694 doentes) que compararam 10 diferentes intervenções com placebo em um período médio de seguimento de um ano para o tratamento de FPI. A análise sugere que nintedanibe, pirfenidona e sildenafil são os três tratamentos com a maior probabilidade de reduzir a mortalidade em FPI. Comparação indireta não apresentou diferença significativa em termos de

mortalidade entre pirfenidona e nintedanibe (moderada certeza de evidência), pirfenidona e sildenafil (baixa certeza de evidência) ou nintedanibe e sildenafil (baixa certeza de evidência). Nintedanibe também não apresentou diferenças significativas quando comparado com ambrisentana, bosentana, imatinibe, macitentan, N-acetil-cisteína e placebo. Os eventos adversos graves destes agentes são semelhantes a outras intervenções e incluem manifestações principalmente dermatológicas e gastrointestinais. Comparações *head-to-head* são necessárias para confirmar estes resultados.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente não apresenta Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento da FPI. Essa doença foi citada em consulta pública da CONITEC para inclusão na Proposta de Priorização de PCDT's para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras em maio de 2015. No entanto, nenhum grupo que trabalhe com a doença se identificou para subsidiar sua análise. Além disso, os medicamentos pirfenidona e nintedanibe foram citados na consulta pública⁽¹⁸⁾.

Dentre os medicamentos que foram citados como possíveis de serem utilizados no tratamento de FPI, encontram-se disponíveis no SUS⁽¹⁹⁾:

- Sildenafil - PCDT da Esclerose Sistêmica e PCDT da Hipertensão Arterial Pulmonar - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)
- Azatioprina - CEAF para diversos PCDT's.
- Ciclofosfamida - CEAF para diversos PCDT's.
- Omeprazol - Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF).
- Budesonida - CEAF e CBAF.
- Prednisona - CBAF.

Ressalta-se que nenhum dos medicamentos acima têm indicação em bula para o tratamento da FPI, sendo utilizados de forma *off-label*.

Dentre os cuidados de suporte que podem ser utilizados no tratamento da FPI encontram-se disponíveis no SUS⁽²⁰⁾:

- 03.01.10.014-4 - Oxigenoterapia
Disponível para tratamento hospitalar, ambulatorial e atenção domiciliar.
- 03.01.05.001-5 - Acompanhamento e avaliação domiciliar de paciente submetido à ventilação mecânica não invasiva
- 03.01.05.006-6 - Instalação e manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar
- 03.02.04.001-3 - Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório com complicações sistêmicas
- 03.02.04.002-1 - Atendimento fisioterapêutico em paciente com transtorno respiratório sem complicações sistêmicas

Por fim, encontra-se disponível no SUS a opção de transplante de pulmão unilateral e bilateral⁽²⁰⁾.

- 05.05.02.008-4 - Transplante de pulmão unilateral
- 05.05.02.012-2 - Transplante de pulmão bilateral
- 05.06.02.007-0 - Tratamento de intercorrência pós transplante de pulmão uni/bilateral - pós-transplante crítico

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

NICE.

Nintedanibe é recomendado como uma opção para o tratamento de FPI, somente se:

- A pessoa tem uma capacidade vital forçada⁴ (CVF) entre 50% e 80% do previsto.
- A empresa oferecer o desconto acordado para o nintedanibe no esquema de acesso dos pacientes.
- O tratamento é interrompido se a doença progride (uma redução confirmada na percentagem prevista de CVF de 10% ou mais) em qualquer período de 12 meses⁽²¹⁾.

De acordo com o NICE, o nintedanibe apresentou custo efetividade semelhante à pirfenidona. No entanto, o comitê concordou que nintedanibe pode ser considerado custo-efetivo em comparação com pirfenidona somente quando fornecido com o desconto acordado. Em comparação aos melhores cuidados de suporte, nintedanibe não é considerado custo-efetivo para o *National Health System* (NHS)⁽²¹⁾.

O comitê levou em consideração que a efetividade clínica de nintedanibe é semelhante à pirfenidona, e que o tratamento torna-se mais oneroso em comparação com a pirfenidona ao não incluir uma regra para interrupção do nintedanibe. Por conseguinte, a comissão decidiu que nintedanibe não pode ser considerado custo-efetivo sem uma regra de interrupção⁽²¹⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há PCDT para o tratamento de FPI no SUS. O estudo selecionado sugeriu que o tratamento com nintedanibe, pirfenidona e sildenafil prolonga a sobrevida em pacientes com FPI. Entretanto, em comparação indireta, nintedanibe não apresentou diferenças significativas quando comparado com ambrisentana, bosentana, imatinibe, macitentan, N-acetil-cisteína, sildenafil, pirfenidona e placebo. Os eventos adversos graves destes agentes são semelhantes entre si e incluem manifestações principalmente dermatológicas e gastrointestinais. NICE e CADTH recomendam o uso de nintedanibe mediante o atendimento de critérios

⁴ Representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração.

clínicos e condições preestabelecidos. No entanto, verifica-se que são necessários estudos que comparem diretamente o nintedanibe com outros comparadores ativos para o tratamento de FPI.

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb; 161(2 Pt 1):646-64. Disponível em: <<http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00>>. Acesso em: 01 jun 2016.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009 040GL.
3. Kawano-Dourado L, Kairalla RA, Carvalho CRR . Fibrose Pulmonar Idiopática: Uma Atualização. *Pulmão RJ* 2013;22(1):33-37. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/profissionais/_revista/2013/n_01/08.pdf>. Acesso em: 01 jun 2016.
4. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1949-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4.
5. Pulmonary Fibrosis Foundation. Pulmonary fibrosis patient information guide, 2013. Disponível em: <http://www.pulmonaryfibrosis.org/docs/default-source/patient-information-guides/patient_info_guide_eng_2013.pdf?sfvrsn=2>. Acesso em: 01 jun 2016.

6. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 15;183(4):431-40. doi: 10.1164/rccm.201006-0894Cl.
7. Comissão de Doenças Intersticiais, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suppl 2):S1-S133. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_209_71_completo_SUPL02_JBP_2012_.pdf>. Acesso em: 03 jun 2016.
8. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 1;174(7):810-6. Disponível em: <<http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200602-163OC>>. Acesso em: 02 jun 2016.
9. Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJ, Jenkins RG, Fogarty A, Hubbard RB. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax.* 2011 Jun;66(6):462-7. doi: 10.1136/thx.2010.148031.
10. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Fibrose pulmonar idiopática: programa saúde respiratória - fibrose pulmonar idiopática. Disponível em: <<http://sbpt.org.br/espaco-saude-respiratoria-fibrose-pulmonar-idiopatica/>>. Acesso em: 01 jun 2016.
11. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações em Saúde. Estatísticas Gerais. Mortalidade - 1996 a 2013, pela CID-10. Mortalidade Geral. 2016. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=01>>. Acesso em: 03 jun 2016.
12. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, Gaxiola M, Pérez-Padilla R, Navarro C, Richards T, Dauber J, King TE Jr, Pardo A, Kaminski N. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One.* 2007 May 30;2(5):e482. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1868965/pdf/pone.0000482.pdf>>. Acesso em: 02 jun 2016.

13. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schünemann HJ; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3-19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192(5):644. Dosage error in article text. PubMed PMID: 26177183.
14. National Clinical Guideline Centre (UK). Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Jun. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247530/> PubMed PMID: 25340234.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Rosuvastatin. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE31>. Acesso em: 02 jun 2016.
16. Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda. Ofev®. Bula do profissional. Boehringer Ingelheim, 2016. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11971472016&pIdAnexo=3063727>. Acesso em: 01 jun 2016.
17. Rochweg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, Brozek J, Beyene J, Schünemann H. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2016 Feb 3;14:18. doi: 10.1186/s12916-016-0558-x.

18. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação. Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. nº 142. Maio/2015. Disponível em conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatrio_PCDT_DoenasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf. Acesso em: 03 jun 2016.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. - 9. ed. - Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 228 p. ISBN 978-85-334-2261-2
20. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. Tabela Unificada. Consultar Procedimentos. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 03 jun 2016.
21. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. 27 jan 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-82602797638597>>. Acesso em: 2 jun 2016.