Nota Técnica 202318

Data de conclusão: 04/03/2024 17:04:08

Paciente

Idade: 86 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Flores da Cunha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 202318

CID: J84.1 - Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose

Diagnóstico: Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ESILATO DE NINTEDANIBE

Via de administração: via oral

Posologia: nintedanibe (Ofev) 150 mg oral, 2 comprimidos ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ESILATO DE NINTEDANIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamentos paliativos (antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia) e transplante de pulmão.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: como exemplo os similares Oksana® e Nidhi®.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ESILATO DE NINTEDANIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ESILATO DE NINTEDANIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ESILATO DE NINTEDANIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O esilato de nintedanibe é um fármaco de ação antifibrótica que inibe, de modo competitivo, as tirosinoquinases, interferindo na proliferação e migração de miofibroblastos e fibroblastos. Ainda, reduz a produção do TGF-?, inibindo a proliferação de fibroblastos com consequente redução da síntese e deposição de colágeno (7).
Como os antifibróticos são a única alternativa terapêutica específica para o tratamento das condições fibróticas pulmonares, os estudos clínicos que os avaliam limitam-se à comparação do nintedanibe com placebo ou ao outro representante da classe, pirfenidona. Ainda, dada a gravidade e mau prognóstico da condição, a mortalidade é o desfecho de interesse primário. Apesar disso, a maioria dos estudos utiliza a CVF com desfecho substituto para avaliar a resposta do paciente ao tratamento.
Um ensaio clínico de fase 2 (TOMORROW) e dois ensaios clínicos de fase 3 (INPULSIS I e INPULSIS II) avaliaram o nintedanibe versus placebo para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI). Todos eles incluíram pacientes com diagnóstico de FPI e CVF igual ou superior a 50% do valor predito.
O primeiro ensaio, TOMORROW, duplo-cego randomizado e multicêntrico (25 países) acompanhou pacientes por 52 semanas. Dentre os 428 pacientes tratados, a média de idade foi 65.1±8.6 anos e o percentual médio da CVF foi de 80.2%. Os pacientes foram tratados com diferentes doses de nintedanibe. Observou-se melhora na progressão da doença a partir da diferença estatisticamente significativa encontrada, entre os grupos, para o aumento da CVF ao longo das 52 semanas; embora não tenha sido identificada diferença na mortalidade por qualquer causa no mesmo período. O principal evento adverso associado à terapia foi diarréia, prevalente em 30,6% dos pacientes tratados, seguido por tosse, prevalente em 16,3% e náusea, cuja prevalência foi de 15,7% (8).
Os ensaios INPULSIS I e II também foram estudos duplo-cego randomizados e multicêntricos, envolvendo 24 países. Foram incluídos 1.061 pacientes com idade média de 66-67 anos e CVF percentual médio de 78-80% entre os grupos (9). O tratamento foi com nintedanibe 150mg 2 vezes ao dia e o tempo de acompanhamento foi de 52 semanas. Em ambos estudos observou-se uma deterioração significativamente menor da CVF no grupo tratado em relação ao placebo. Não foi encontrada diferença entre o grupo que fez uso de nintedanibe e o grupo que usou placebo no risco de exacerbações agudas no estudo INPULSIS-I (hazard ratio 1.15; intervalo de confiança (IC) 95%, 0.54 a 2.42; P=0.67). Já no INPULSIS-II, houve um aumento significativo do tempo da primeira exacerbação aguda entre os grupos tratamento e controle (hazard ratio, 0.38; IC 95% 0.19 a 0.77; P=0.005). No entanto, a análise agrupada de ambos estudos não demonstra diferença significativa entre os grupos (hazard ratio, 0.64; IC 95% 0.39 a 1.05; P=0.08). Mortalidade por qualquer causa teve hazard ratio não significativo de 0,70 (IC95% 0,43 a 1,12; P=0,14) na 52ª semana após início do tratamento. Ademais, os resultados mostram expressiva prevalência de eventos adversos, sendo diarréia o evento mais frequente,

presente em, aproximadamente 62% dos pacientes que receberam nintedanibe.
Flaherty e colaboradores avaliaram a eficácia de nintedanibe 150mg 2 vezes ao dia versus placebo em estudo duplo cego, de fase 3, conduzido em 15 países, incluindo 663 pacientes com doença pulmonar fibrosante que afetava mais de 10% do volume pulmonar na tomografia computadorizada (10). A randomização foi estratificada de acordo com o padrão fibrótico (um padrão de pneumonia intersticial usual [PIU] ou outros padrões fibróticos). Em um seguimento de 52 semanas, a diferença entre os grupos da taxa ajustada de declínio anual da CVF de toda a população foi de 107.0 (IC 95%: 65.4 a 148.5), sendo menor com nintedanibe (?80,8 mL vs. ?187,8 mL, P<0,001), assim como considerando apenas os pacientes com um padrão fibrótico semelhante a PIU (?82,9 mL vs. ?211,1 mL, diferença de 128.2 [IC95% 70,8 a 185,6; P<0,001]).
Também foram encontradas revisões sistemáticas que analisaram o efeito do tratamento com nintedanibe versus placebo em pacientes com FPI. Entretanto, tratam-se de metanálises que incluíram os ensaios clínicos apresentados acima, e seus resultados corroboram aqueles dos estudos individuais (11-13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora do parâmetro espirométrico CVF, sem apresentar aumento de sobrevida ou diminuição do número de exacerbações.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ESILATO DE NINTEDANIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A fibrose pulmonar é uma condição de prognóstico reservado, podendo ser comparada a neoplasias, com sobrevida reduzida. Existem estudos mostrando o benefício do uso do nintedanibe na melhora de um parâmetro da espirometria (CVF), mas que não se traduziu em benefícios clinicamente relevantes, como aumento de sobrevida ou diminuição do número de exacerbações.
Ademais, a CONITEC aponta que esta tecnologia ainda não apresenta evidências conclusivas de benefício no tratamento da FPI e não é custo-efetiva. As agências internacionais restringem a recomendação de uso a acordos comerciais ou descontos substanciais no preço do produto.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Cool C. Idiopathic interstitial pneumonias: Classification and pathology. UpToDate, 25 Feb 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-interstitial-pneumonias-classification-and-pathology
2. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig. Mar 2017;55(2):94–103
3. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of

idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 12 Dez 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis

4. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática; 26 de dezembro de 2018. Relatório nº 419.

5. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. Respirol Carlton Vic. abril de 2016;21(3):427–37

6. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, BattleE, du Bois RM. Long-term Course and Prognosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the New Millennium. Chest, 2011;140(1), 221–229. doi:10.1378/chest.10-2572 .

7. Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. Eur J Pharmacol. 2002;446(1-3):177-185.

8. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, du Bois RM. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. New England Journal of Medicine, 2011;365(12), 1079–1087. doi:10.1056/nejmoa1103690

9. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Collard HR. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. New England Journal of Medicine, 2014;370(22), 2071–2082.

10. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. Devaraj et al.Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases.N Engl J Med 2019;381:1718-27.

11. Canestaro, W. J., Forrester, S. H., Raghu, G., Ho, L., & Devine, B. E. (2016). Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest, 149(3), 756–766. doi:10.1016/j.chest.2015.11.013

12. Fleetwood, K., McCool, R., Glanville, J., Edwards, S. C., Gsteiger, S., Daigl, M., & Fisher, M. (2017). Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, 23(3-b Suppl), S5–S16.

13. Aristeidis S, Chara K, Markantonis SL, Kyriakos S. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, Journal of Drug Assessment, 2019; 8:1, 55-61

14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis Technology appraisal guidance (TA379) NICE. [Internet]; 27 Jan 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta379

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis when forced vital capacity is above 80% predicted Technology appraisal guidance (TA864) NICE. [Internet]; 01 Fev 2023. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta864

16. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Nintedanib (SR0654) [Internet]; 21 Abril 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/nintedanib

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Justificativa para Prescrição

Segundo laudo médico (Evento 1, OUT7, Página 2), a parte autora, com 82 anos de idade, é portadora de fibrose pulmonar idiopática (CID J84.1). Em exame de espirometria, apresenta capacidade vital forçada de 61% do valor predito. Pleiteia provimento jurisdicional do medicamento nintedanibe.

A fibrose pulmonar é definida como uma cronificação da pneumonia intersticial fibrosante progressiva, que pode ser definida como idiopática quando não são identificadas causas secundárias. É caracterizada pela tosse não produtiva ao longo de vários meses e piora progressiva da falta de ar (dispneia) e função pulmonar, podendo levar a óbito por insuficiência respiratória. Tanto incidência quanto prevalência são maiores em homens e aumentam com a idade, sendo rara em pessoas com menos de 50 anos. Entre os fatores de risco destacam-se tabagismo e exposição a metais, madeira e outros tipos de poeira orgânica (1,2,3). Sua severidade é determinada pela capacidade vital forçada (CVF), aferida por espirometria, sendo considerada leve quando esta é maior ou igual a 70% do valor predito e severa se CVF inferior a 50% do predito. Seu prognóstico é comparável a algumas neoplasias tendo mediana de sobrevida de 2 a 3 anos, variando de 55,6 meses para pacientes com doença leve a 27,5 meses em caso de doença severa (4,5).

O tratamento da condição não está previsto em protocolo clínico e terapêutico (PCDT) do Ministério da Saúde e limita-se ao alívio dos sintomas e transplante de pulmão. Recentemente um conjunto de novas tecnologias vêm sendo estudadas, a exemplo da pirfenidona e nintedanibe, medicamentos antifibróticos, sendo o segundo aquele pleiteado pela parte autora (6).