# Nota Técnica 242192

Data de conclusão: 23/07/2024 13:26:22

## Paciente

**Idade:** 75 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Santa Cruz do Sul/RS

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Santa Cruz do Sul.

## Tecnologia 242192

**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:** VO

**Posologia:** Esilato de nintedanibe 150 mg, 1 comprimido via oral a cada 12 horas; uso contínuo.

**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?** Não

## 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 para casos graves.

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

**Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar:** vide CMED.

## 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 (8).

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 como 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% do predito. Os pacientes foram tratados com diferentes doses de nintedanibe. Não foram observadas diferenças no declínio da CVF entre os grupos quando considerado o intervalo de confiança do declínio anual da CVF: de ?0,14 a 0,02 no grupo nintedanibe vs. de ?0,26 a ?0,12 no grupo placebo. Tampouco foi identificada diferença na mortalidade por qualquer causa. O principal evento adverso associado à terapia foi diarreia, prevalente em 30,6% dos pacientes tratados, seguido por tosse, prevalente em 16,3% e náusea, cuja prevalência foi de 15,7% (9).

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% do predito entre os grupos (10). A intervenção foi nintedanibe 150 mg, duas vezes ao dia e o tempo de acompanhamento foi de 52 semanas. Em ambos os estudos observou-se diferença no declínio da CVF no grupo tratado tão baixa quanto 78 e 45 ml/ano (respectivamente INPULSIS I e INPULSIS II, e considerando o intervalo de confiança estatístico) levantando dúvida sobre a relevância clínica dos achados, além de se tratarem de desfechos substitutos. Não foram encontradas diferenças em desfechos relevantes para os pacientes, como número de exacerbações, qualidade de vida e mortalidade. Ademais, os resultados mostram expressiva prevalência de eventos adversos, sendo diarreia o evento mais frequente, presente em, aproximadamente 62% dos pacientes que receberam nintedanibe.

Flaherty e colaboradores avaliaram a eficácia de nintedanibe 150 mg, duas vezes ao dia vs. 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 (11). 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, foi observada diferença no declínio da CVF que pode ser tão baixa quanto 66 ml/ano, considerando o intervalo de confiança. A diarreia também foi o evento adverso mais comum desse estudo e, além disso, foi observada uma maior frequência da elevação das enzimas hepáticas no grupo intervenção.

Também foram encontradas revisões sistemáticas que analisaram o efeito do tratamento com nintedanibe versus placebo em pacientes com FPI. Entretanto, tratam-se de revisões sistemáticas com metanálise que incluíram os ensaios clínicos apresentados acima, e seus resultados corroboram aqueles dos estudos individuais (11–13).

Em recente Parecer Técnico Científico (PTC) elaborado pelo NATS do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) (14), foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados: MEDLINE via PUBMED, EMBASE e Cochrane Library. Diante da ausência de revisões sistemáticas que contemplassem o PICOS e os critérios de elegibilidade do PTC, foram incluídos ensaios clínicos randomizados. 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 SENSCIS (n=576). Os resultados demonstraram que o uso do nintedanibe não aumentou significativamente o 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 a 1,12) e HR 0,78 (IC95% 0,50 a 1,21), respectivamente. Além disso, não foi observado 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 a 1,21). 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 não é capaz de demonstrar que o nintedanibe resulte em mudança na qualidade de vida comparado ao placebo: DM 1,69 pontos (IC95% -0,73 a 4,12) (14).

| Item | Descrição | Quantidade | Valor unitário | Valor Total |
|---|---|---|---|---|
| Esilato nintedanibe | de150 MG CAP13 MOLE CT BL AL AL X 60 | | R$ 11.298,20 | R$ 146.876,60 |

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta à tabela CMED em julho de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso do medicamento pleiteado.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) avaliou o uso de nintedanibe como opção de tratamento para a FPI, e emitiu parecer afirmando que para uso do fármaco naquele

sistema é necessário que a fabricante ofereça desconto no preço do produto, conforme acordo estabelecido entre o sistema de saúde britânico e a fabricante (15). Ainda, é necessário que o paciente tenha CVF entre 50 e 80% do valor predito e que seja interrompido o tratamento se houver progressão da doença, entendida como decréscimo de 10% ou mais no CVF em um período de 12 meses. O uso de nintedanibe também é recomendado para pacientes com CVF acima de 80% do valor predito somente mediante acordo comercial confidencial (16).
Em 2021 a Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) também emitiu parecer sobre o uso do nintedanibe para o tratamento da FPI, condicionando seu uso à redução do preço do produto; ao paciente apresentar CVF maior ou igual a 45% do valor predito; e à suspensão do tratamento caso o paciente apresente decréscimo maior ou igual a 10% do CVF em um período de 12 meses enquanto em uso da tecnologia (17).
A CONITEC emitiu, em dezembro de 2018, relatório em que considera a incorporação do nintedanibe para o tratamento da FPI e decide pela recomendação de não incorporação da tecnologia no sistema público, uma vez que as evidências são inconclusivas quanto ao seu benefício, bem como a estimativa de custo-efetividade da tecnologia comparada à um cenário de cuidados paliativos teve uma razão de custo-efetividade incremental estimada em R$ 606.140,45 por ano de vida ajustado pela qualidade ganho, sendo considerada não custo-efetiva. Ainda, o impacto orçamentário calculado foi de R$ 3.717.431.509,90 em um horizonte de cinco anos de acordo com os preços praticados à época (4).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Menor declínio da CVF comparado ao placebo (em pacientes com CVF maior ou igual a 50% no início do tratamento), sendo esta diferença de pequena magnitude e sem impacto no número de exacerbações pulmonares, sobrevida ou qualidade de vida dos pacientes.

**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 menor declínio da CVF (parâmetro espirométrico) na comparação com placebo, porém de pequena magnitude (45 a 78 ml/ano) e relevância clínica incerta. Não existem evidências de benefícios clinicamente relevantes para os pacientes, como aumento de sobrevida, melhora da qualidade vida ou redução de exacerbações.
Além disso, há que se considerar a importante incidência de reações adversas e descontinuações evidenciadas nos estudos, o que torna a avaliação dos riscos e benefícios para o paciente desfavorável.
Ademais, tanto as agências internacionais quanto a nacional são consistentes em apontar esta como uma tecnologia não custo-efetiva, restringindo sua recomendação de uso à condição de desconto substancial no preço do produto.
Por fim, cumpre informar que o tratamento pleiteado teve sua eficácia e segurança avaliados em pacientes cujo CVF era de 50% ou mais e, considerando que não consta nos autos processuais qualquer informação acerca da capacidade vital forçada da parte autora, não podemos afirmar que os resultados apresentados pelos estudos podem ser extrapolados ao caso em tela.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:** 1. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig. março de 2017;55(2):94–103.
2. Cool, C. Idiopathic interstitial pneumonias: Classification and pathology [Internet]. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2021.; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-interstitial-pneumonias-classification-and-pathology
3. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2022.; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática [Internet]. Minsitério da Saúde.; 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230906Relatorio844elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf
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. Baldi BG, Pereira CAC, Rubin AS, Santana NC Costa AN Carvalho CRR,. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2012;38(3):282–91.
7. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. Chest. julho de 2011;140(1):221–9.
8. 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. 20 de junho de 2002;446(1–3):177–85.
9. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 22 de setembro de 2011;365(12):1079–87.
10. 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.
11. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. Chest. março de 2016;149(3):756–66.
12. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. J Manag Care Spec Pharm. março de 2017;23(3-b Suppl):S5–16.
13. Skandamis A, Kani C, Markantonis SL, Souliotis K. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. J Drug Assess. 2019;8(1):55–61.
14. Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia. Nintedanibe para doença pulmonar intersticial. Outubro de 2023. Disponível em https://www.pje.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=14c093b8dad6927e071b2753de3e027b6f6f309d
15. National Institute for Health and Care Excellence. NICE. 2016. Nintedanib for treating

idiopathic pulmonary fibrosis Technology appraisal guidance (TA379). Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta379
16. National Institute for Health and Care Excellence. NICE. 2023. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis when forced vital capacity is above 80% predicted Technology appraisal guidance (TA864). Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta864
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Nintedanib (SR0654) [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/nintedanib

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Conforme consta em laudo médico, a parte autora foi diagnosticada com doença pulmonar intersticial com fibrose, apresentando distúrbio ventilatório restritivo, piora dos sintomas e falta de ar (dispneia) aos pequenos esforços (Evento 1, LAUDO5). Não há, contudo, relato dos resultados ou laudo de exame de espirometria anexado aos autos, não sendo possível determinar a gravidade da condição apresentada pela parte. Nesse contexto, pleiteia tratamento com nintedanibe.
A fibrose pulmonar é definida como uma cronificação da pneumonia intersticial fibrosante progressiva, que pode ser definida como idiopática (FPI) 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 (1–3).
O diagnóstico pode ser realizado na ausência de biópsia pulmonar quando há apresentação clínica compatível (início insidioso de dispneia em pacientes acima de 60 anos) associados a padrão tomográfico compatível, sendo excluídas causas de fibrose pulmonar, como exposição ambiental ao asbesto, medicamentos associados à fibrose pulmonar ou presença de doenças reumatológicas que podem cursar com envolvimento pulmonar. Em casos em que há suspeita de diagnóstico alternativo, pode-se lançar mão da biópsia pulmonar. A histopatologia sugestiva de FPI envolve focos de fibroblastos e áreas de fibrose em padrão de faveolamento alternando com parênquima pulmonar normal (3).
Sua gravidade 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 grave 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 grave (4,5). À medida que a doença progride, o paciente vai apresentando um declínio da CVF, que se correlaciona com a piora clínica (5). Pacientes que apresentam o fenótipo de fibrose pulmonar progressiva irão apresentar progressão significativa da fibrose pulmonar, apesar dos tratamentos antiinflamatórios e imunossupressores (6).
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 (7).