Nota Técnica 242203

Data de conclusão: 23/07/2024 13:32:50

Paciente

Idade: 84 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Rio Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Rio Grande.

Tecnologia 242203

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 150mg, 1 cp 12/12h. 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.

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 (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 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% (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% do predito entre os grupos (9). 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 (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, 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).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Esilato nintedanibe	de150 MG CAP13 MOLE CT BL AL AL X 60		R$ 10.811,68	R$ 140.551,84

* 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 outubro de 2023 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 considerando a alternativa de menor valor.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda o uso do nintedanibe como opção de tratamento para a FPI, desde que o paciente tenha CVF entre 50 e 80% do valor predito e que seja interrompido o tratamento se progressão da doença, entendida como decréscimo de 10% ou mais no CVF em um período de 12 meses. A agência também destaca que, para que a recomendação tenha efeito, é necessário que a fabricante ofereça desconto no preço do produto, conforme acordo estabelecido entre o sistema de saúde britânico e a fabricante (14). O uso de nintedanibe também é recomendado para pacientes com CVF acima de 80% do valor predito mediante acordo comercial confidencial (15).
Em 2021 a Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o uso do nintedanibe para o tratamento da FPI, desde que o paciente apresente CVF maior ou igual a 45% do valor predito e que, caso o paciente apresente decréscimo maior ou igual a 10% do CVF em um período de 12 meses enquanto em uso da tecnologia, haja interrupção do tratamento. A agência também condiciona sua recomendação à redução do preço do produto (16).
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, sendo esta diferença de pequena magnitude e relevância clínica incerta.

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 de frágil a evidência, não há validade dos resultados para o presente caso, uma vez que o perfil clínico da parte, de fibrose pulmonar grave (CVF < 50%), não foi incluído nos ensaios clínicos.
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
17. Baldi BG, Pereira CAC, Rubin AS, Santana NC Costa AN Carvalho CRR, et al. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2012;38(3):282-291.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com os laudos médicos, o paciente em tela apresenta diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática. Em sua tomografia apresenta achados compatíveis com o diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, em exame de espirometria apresenta CVF 35% do predito, e saturação de oxigênio abaixo de 94% em exame clínico. Paciente nega exposição ambiental ou ocupacional, também não há achados de doença autoimune. Nesses termos, pleiteia o medicamento esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar.
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 (1,2,3).
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 (17).

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).