Nota Técnica 349431

Data de conclusão: 19/05/2025 09:57:40

Paciente

Idade: 80 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Farroupilha/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 349431

CID: J84.9 - Doença pulmonar intersticial não especificadas

Diagnóstico: Doença pulmonar intersticial não especificada

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: para tratamento de esclerose sistêmica estão disponíveis os medicamentos azatioprina, besilato de anlodipino, captopril, ciclofosfamida, metotrexato, metoclopramida, nifedipino, omeprazol, prednisona, e sildenafila (2).

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).

A eficácia e segurança do esilato de nintedanibe como tratamento antifibrótico da DPI na ES foi avaliado por um ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado, denominado SCENCIS. O estudo incluiu 572 indivíduos com 18 anos ou mais, com diagnóstico de esclerose sistêmica, e DPI identificada quando resultado de tomografia computadorizada de até 12 meses mostrou fibrose em, pelo menos, 10% dos pulmões. Além disso, tinham CVF de pelo menos 40% do valor predito e medida de difusão do monóxido de carbono (DLCO) entre 30 e 89% do valor predito. Estes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber 150 mg de nintedanibe duas vezes ao dia ou placebo. O desfecho primário foi a taxa anual de declínio no parâmetro CVF às 52 semanas após início do seguimento, aferida em ?52,4 ml/ano no grupo nintedanibe e ?93,3 ml/ano no grupo de placebo (diferença média de 41 ml/ano; IC95%, 2,9 a 79,0; P=0,04). As prevalência de pacientes que tiveram um declínio absoluto desde o início na CVF de mais de 5 pontos percentuais do valor previsto na semana 52 foi de 20,6% no grupo nintedanibe e 28,5% no grupo de placebo (razão de chances/RC 0,65; IC95% 0,44 a 0,96); se considerado declínio de 10%, a razão de chances foi de 0,91 (IC95% 0,59 a 1,41). Também foram avaliados desfechos secundários, como a mudança pontuação no escore HAQ-DI (do inglês, Health Assessment Questionnaire–Disability Index) que apresentou diferença de 0,032 entre os grupos na semana 52 (IC95%, -0,035 a 0,099), sendo considerada mudança de relevância clínica quando entre 0,10 a 0,14. Quanto à segurança, a ocorrência de eventos adversos de graus 3 e 4 foram semelhantes nos grupos (98,3% naqueles que receberam nintedanibe e 95,8% no placebo). A descontinuação do tratamento foi maior no grupo nintedanibe do que no grupo placebo (16,0% vs. 8,7%). O evento adverso mais comum foi diarreia, relatado por 75,7% dos pacientes no grupo nintedanibe e 31,6% dos pacientes no grupo placebo. É digno de nota que, durante as 52 semanas de acompanhamento, 10 pacientes (3,5%) no grupo nintedanibe e 9 pacientes (3,1%) no grupo placebo morreram (RC 1,16; IC95% 0,47 a 2,84) (8).

Desde a publicação dos resultados do referido ECR há preocupações importantes quanto à segurança do nintedanibe na população portadora de DPI. Uma segunda análise que teve como foco a segurança a longo prazo (100 semanas de acompanhamento) do nintedanibe na população estudada pelo SCENCIS permite inferir que o risco de infecções graves é significativamente maior no grupo nintedanibe (razão de riscos 2,43; IC95% 1,33 a 4,43, P=0,003). Se considerado apenas o risco de pneumonia grave, a razão de riscos entre os grupos é de 5,50 (IC95% 1,23 a 24,59; P=0,012). Ainda, observou-se duas fatalidades no grupo que recebeu nintedanibe, atribuídas à pneumonia grave (9,10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total

Esilato de nintedanibe	150 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 60	13	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) recomenda o uso do nintedanibe como opção de tratamento para a fibrose pulmonar associada a esclerose sistêmica mediante desconto confidencial (11).
Em 2015 a Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), recomendou o uso do nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar crônica, desde que satisfeitos os seguintes critérios: paciente apresente CVF maior ou igual a 45% do valor predito e que, se o paciente apresentar decréscimo maior ou igual a 10% do CVF em um período de 12 meses enquanto em uso da tecnologia, que o tratamento seja interrompido. A agência também condiciona sua recomendação ao preço do produto, que deve ser reduzido em pelo menos 77% (12).
A CONITEC emitiu, em dezembro de 2018, relatório em que considera a incorporação do nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática 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, 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 (6). Não há parecer específico para a fibrose pulmonar associada à esclerose sistêmica.
Ademais, o PCDT da ES não recomenda o uso de nintedanibe uma vez que sua eficácia foi avaliada por um único ECR que incluiu pacientes com DPI associada à ES, sendo este aquele descrito na sessão 6.1 deste documento (2).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora do parâmetro espirométrico CVF em relação ao placebo; a melhora foi observada nos pacientes que apresentavam CVF maior ou igual a 40% no início do estudo. Não foi observado aumento de sobrevida ou diminuição do número de exacerbações pulmonares com o uso do nintedanibe.

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

Conclusão

Tecnologia: ESILATO DE NINTEDANIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A fibrose pulmonar, seja essa primária ou secundária à ES, 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, o CVF, mas que não se traduziu em benefícios clinicamente relevantes, como aumento de sobrevida ou diminuição do número de exacerbações.
Além disso, há que se considerar a importante incidência de reações adversas e descontinuações evidenciada nos estudos, o que torna a avaliação dos riscos e benefícios para o paciente desfavorável.
Ademais, o perfil de segurança do nintedanibe é desfavorável e 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.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2012;51(6):1017–26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900368

2. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portariaconjunta-n-16-pcdt-de-esclerose-sistemica.pdf

3. 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.

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

5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG163]. 23 Maio 2017. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg163

6. BRASIL. Ministério da Saúde. 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. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Nintedanibe_FPI.pdf

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. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSCIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. Epub 2019 May 20. PMID: 31112379.

9. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSCIS trial. Ann Rheum Dis 2020. doi:doi:10.1136/annrheumdis-2020-217331. .pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32759258

10. Bredemeier MCorrespondence on 'Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSCIS trial'Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 06 October 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218911

11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease [ID1599]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/TA747

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Nintedanib. Disponível em: https://www.cadth.ca/nintedanib-0

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médico pneumologista, a parte autora foi diagnosticada com esclerose sistêmica com complicações pulmonares, apresentando fibrose pulmonar padrão (Evento 1, LAUDO 9). Também consta descrito resultado de exame de espirometria no qual se observa capacidade vital forçada (CVF) de 1,31 (40% do predito) e volume expiratório forçado (VEF1) de 1,25 (50% do predito). Nesse contexto, pleiteia tratamento com nintedanibe.
A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo, marcada pela presença de autoanticorpos (doença autoimune) e caracterizada pela fibrose tecidual e vasculopatia de pequenos vasos (1). A ES ocorre em todas as faixas etárias, com incidência pronunciada entre os 35 e 50 anos, sendo mais comum em mulheres do que em homens. Apresenta alta morbidade e mortalidade, com um risco de óbito 3,5 a 7 vezes maior do que o verificado na população em geral (1,2).
Na ES diversos órgãos podem ser acometidos, com destaque para a pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal. A doença pulmonar intersticial (DPI) secundária à ES, também chamada de fibrose pulmonar, é a principal causa de óbito relacionada a ES. A DPI apresenta-

se predominantemente como um distúrbio ventilatório de característica restritiva, caracterizado pela piora progressiva da falta de ar (dispnéia) (1,2). 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 55% 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 (3,4).

Tanto o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica, do sistema de saúde público brasileiro, quanto aquele inglês, do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), indicam tratamento ativo no manejo da DPI relacionada à ES apenas quando há evidência de doença progressiva ou grave, sendo a ciclofosfamida a primeira linha de tratamento, seguida pela azatioprina (2,5).