Nota Técnica 349588

Data de conclusão: 19/05/2025 12:56:32

Paciente

Idade: 76 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 349588

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, uso contínuo. Tomar 1 comprimido de 12/12h.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: corticoides, imunossupressores, tratamentos paliativos 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 (10).
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.
O estudo clínico INBUILD de fase 3, duplo-cego, realizado em 15 países acompanhou pacientes com doenças pulmonares fibrosantes, que afetava mais de 10% do volume pulmonar na tomografia computadorizada e que preenchiam critérios de progressão (11). Foram incluídos 663 pacientes (332 no grupo nintedanibe e 331 no grupo placebo) com média de idade de 65,8±9,8 anos e o percentual médio da CVF foi de 69,0±15,6% do valor predito. Dos 663 pacientes, 62,1% apresentavam um padrão semelhante à PIU. Os diagnósticos mais frequentes de DPI foram pneumonite de hipersensibilidade crônica (26,1%) e doença pulmonar intersticial autoimune (25,6%), que inclui as relacionadas à artrite reumatóide. A randomização foi estratificada de acordo com o padrão fibrótico (um padrão de PIU ou outros padrões fibróticos), a intervenção foi nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia e o tempo de acompanhamento foi de 52 semanas. Da população geral do estudo, 252 pacientes (75,9%) do grupo nintedanibe e 282 (85,2%) do grupo placebo completaram 52 semanas de tratamento, sendo observada diferença de 107 ml entre os dois grupos (-80,8 ml/ano no grupo nintedanibe e -187,9 ml/ano no grupo placebo). Ao considerar o intervalo de confiança [IC95% 65,4 a 148,5; P<0,001], foi observada diferença no declínio da CVF que pode ser tão baixa quanto 66 ml/ano. Assim, seus resultados mostraram que o nintedanibe reduziu a taxa anual de declínio da função pulmonar em relação ao placebo nos pacientes com doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas. Os resultados, contudo, não foram capazes de mostrar benefícios estatisticamente significativos do medicamento na melhora no escore K-BILD que avalia os domínios falta de ar, fatores psicológicos e sintomas respiratórios, nem redução da mortalidade e da taxa de exacerbações agudas. Salienta-se que no estudo foram excluídos pacientes que apresentavam doença em estado avançado ou em estado muito inicial. A diarreia foi o evento adverso mais comum desse estudo e, além disso, foi observada uma maior frequência da elevação das enzimas hepáticas no grupo intervenção.
Visto que a DPI-AR pode evoluir para fibrose pulmonar progressiva, um estudo avaliou a eficácia e segurança do nintedanibe versus placebo em pacientes com DPI-AR progressiva no ensaio clínico INBUILD. De 663 pacientes, 89 (13,4%) tinham a condição citada, sendo que o diagnóstico de AR foi confirmado por especialista em 83 dos 84 pacientes para os quais esses dados estavam disponíveis. A média de idade foi de 66,9±9,8 anos, 86,5% apresentavam padrão fibrótico semelhante à PIU no exame de imagem, a média da CVF foi de 71,5±16,2%

do valor predito. Nessa avaliação, o declínio da CVF ao longo de 52 semanas foi de -82 ml/ano no grupo nintedanibe e -199,3 ml/ano no grupo placebo (diferença de 116,7 ml/ano) [IC95% 7,4 a 226,1; P=0,037], o que aponta baixa relevância estatística da análise. Proporções menores de pacientes no grupo nintedanibe do que no grupo placebo tiveram declínios absolutos e relativos em percentual de CVF prevista >10% na semana 52. O evento adverso mais comum relatado nesses pacientes foi a diarreia, novamente, além de náusea, aumento de enzima hepática (12).

Uma revisão sistemática com meta-análise investigou a eficácia e segurança de agentes antifibróticos no tratamento de DPI-AR e DPI associada à doença do tecido conjuntivo (DTC) por meio de ensaios clínicos randomizados, que compararam pirfenidona e nintedanibe com placebo. Dez estudos foram selecionados, resultando em um total de 880 participantes (440 participantes do grupo de antifibróticos e 440 no grupo placebo) que preencheram os critérios de inclusão, sendo 212 diagnosticados com DPI-AR. A intervenção em relação ao nintedanibe foi 150 mg 2x/dia por 52 semanas. Destes, quatro estudos foram incluídos na meta-análise. De acordo com o resultado agregado, o declínio anual da CVF diminuiu no braço do agente antifibrótico em comparação com o braço do placebo (diferença de 70,58 ml/ano) [IC95% 40,55 a 100,61]. Quando analisado somente o nintedanibe, o declínio da CVF foi de 61,35 ml/ano [IC95% 0,70 a 122,01], portanto de baixa relevância estatística.. A revisão sugere potencial benefício e segurança do tratamento antifibrótico no retardamento da CVF em pacientes com DPI-AR e DPI-DTC. No entanto, a revisão não mostrou benefício dos antifibróticos no teste de caminhada, na capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono, qualidade de vida e mortalidade. Os eventos adversos gastrointestinais, como diarreia, náusea e vômito foram os mais frequentemente relatados para os dois antifibróticos (13).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Esilato nintedanibe	de150 MG CAP12 MOLE CT BL AL AL X 60		R$ 11.298,20	R$ 135.578,40

* 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.

Estudos de custo-efetividade para o uso do nintedanibe na condição em questão para a realidade brasileira.

Contudo, a CONITEC emitiu, em dezembro de 2018, relatório em que considera a incorporação do nintedanibe para o tratamento da FPI e decidiu pela recomendação de não incorporação da tecnologia no sistema público, uma vez que as evidências são inconclusivas quanto ao seu benefício. A estimativa de custo-efetividade da tecnologia comparada a 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 (7).
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda o uso do nintedanibe como opção de tratamento para a FPI, fibrose distinta da apresentada pela parte, 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 DPI crônica fibrosante com fenótipo progressivo, desde que o paciente apresente CVF maior ou igual a 45% do valor predito e tenha sido diagnosticado por um especialista. Caso o paciente apresente decréscimo maior ou igual a 10% do CVF em um período de 12 meses enquanto em uso da tecnologia, prevê-se a interrupção do tratamento. A agência também condiciona sua recomendação à redução do preço do produto (16).

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 avaliada

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. Além das limitações das evidências de benefícios clinicamente relevantes no tratamento para FPI, para DPI-AR as evidências são ainda mais limitadas, com pequenas amostras de pacientes e benefícios em termos de CVF ainda mais modestos que para a FPI. Não existem evidências de benefícios clinicamente relevantes para os pacientes, como aumento de sobrevida, melhora da qualidade vida ou redução de exacerbações.
Adicionalmente, o órgão público brasileiro instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou avaliação do nintedanibe, porém para FPI, no qual aponta que esta tecnologia ainda não apresenta evidências conclusivas de benefício no tratamento da FPI e não é custo-efetiva, sendo razoável supor custo-efetividade não favorável também para a condição em tela. As agências internacionais restringem a recomendação de uso a acordos comerciais ou descontos substanciais no preço do produto para FPI e DPI fibrosante crônica com fenótipo progressivo.

Há evidências científicas? Sim

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

CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta-no-16_pcdt_ar-e-aij_.pdf
2. Kadura S; Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. Eur Respir Rev. 2021;30:210011.
3. Lake FR. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis (23 jun. 2023) [Internet]. In: UpToDate [cited 2023 Nov 04]. Available: https://www.uptodate.com/contents/interstitial-lung-disease-in-rheumatoid-arthritis?search=artrite%20reumat%C3%B3ide&topicRef=4380&source=see_link
4. 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
5. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig. Mar 2017;55(2):94–103
6. 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
7. 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.
8. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. Respirol Carlton Vic. abril de 2016;21(3):427–37
9. 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 .
10. 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.
11. 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.
12. Mattesion EL, Aringer M, Burmester GR, Mueller H, Moros L et al. Efect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fbrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial. Clinical Rheumatology. 2023;42:2311–2319.
13. Yang M, Wu Y, Liu X, Zhao C, Li T et al. Efficacy and safety of antifibrotic agents in the treatment of CTD-ILD and RA-ILD: a systematic review and meta-analysis. Respir Med. 2023;216:107329.
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]; 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/nintedanib-0
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: A parte autora apresentou laudo médico informando ser portadora de fibrose pulmonar (CID J84.1) com perda de função pulmonar progressiva, diagnosticada em 2016. De acordo com atestado médico de reumatologista, a parte autora também é portadora de artrite reumatóide soropositiva, no qual está em acompanhamento reumatológico desde 2017 e já fez uso de abatacepte de 2017 a 2022 e posteriormente de rituximabe associado a leflunomida. Tomografia computadorizada de tórax realizada em junho de 2023 apresenta sinais de pneumopatia intersticial, podendo corresponder a pneumonia intersticial usual (fibrose pulmonar). Não foram disponibilizados exames de função pulmonar. Nesse contexto, pleiteia tratamento com nintedanibe.
O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatóide, publicado em 2021, organiza o tratamento em etapas e linhas terapêuticas, apresentando algoritmos e fluxogramas para orientar a decisão terapêutica (1). Além das manifestações articulares, a AR pode cursar com alterações de múltiplos órgãos e reduzir a expectativa de vida, sendo o aumento de mortalidade consequente a doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias (1). Dentre as manifestações em outros órgãos, as pulmonares estão entre as mais comuns na AR, especialmente a doença pulmonar intersticial (DPI), que pode ser detectada em exames de imagem e chega a afetar até 60% dos pacientes durante o curso da doença, sendo clinicamente significativa em 10% dos casos (2,3).
Um espectro de histopatologia é observado na DPI-AR, sendo os tipos histopatológicos mais comuns pneumonia intersticial usual (PIU) e pneumonia intersticial inespecífica (PINE). A PIU é o padrão associado também a fibrose pulmonar idiopática (FPI), que é uma fibrose pulmonar categorizada como pneumonia intersticial fibrosante crônica. A DPI-AR está associada a um pior prognóstico de mortalidade em comparação à ausência da fibrose pulmonar na AR. Entretanto, para alguns pacientes, as anormalidades pulmonares não progridem e podem permanecer subclínicas (3).
A fibrose pulmonar 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 (4,5,6).
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, padrão PIU associada à AR, bem como em casos de exposição ambiental ao asbesto, medicamentos associados à fibrose pulmonar, pneumonite de hipersensibilidade crônica. Em casos em que há suspeita de diagnóstico alternativo, pode-se lançar mão da biópsia pulmonar. Em pacientes com AR, o diagnóstico diferencial de doença pulmonar difusa inclui toxicidade pulmonar induzida por medicamentos, infecção oportunista, insuficiência cardíaca, aspiração recorrente, malignidade e outras causas inflamatórias de DPI. A histopatologia sugestiva de fibrose pulmonar envolve focos de fibroblastos e áreas de fibrose

em padrão de faveolamento alternando com parênquima pulmonar normal (6).
A gravidade da fibrose 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 (7,8). À medida que a doença progride, o paciente vai apresentando um declínio da CVF, que se correlaciona com a piora clínica (8). 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 para DPI-AR não está previsto em protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde. Contudo, geralmente, é paralelo aos tratamentos que têm sido utilizados para o tipo subjacente de pneumonia intersticial, seja esse padrão diagnosticado por biópsia pulmonar ou presumido com base na apresentação clínica e exame de imagem. Há benefício sugerido com o uso de corticóides sistêmicos e imunossupressores, como micofenolato de mofetila e ciclofosfamida. 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 (2,3,9).