

Nota Técnica 109162

Data de conclusão: 09/12/2022 13:41:58

Paciente

Idade: 80 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/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 Porto Alegre

Tecnologia 109162

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, tomar 1 comprimido de 12/12 horas. Uso contínuo

Uso contínuo? Sim

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 a tabela 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: -

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- β , inibindo a proliferação de fibroblastos com consequente redução da síntese e deposição de colágeno (5).

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.

Não foram encontrados estudos sobre a tecnologia pleiteada para fibrose pulmonar devido a doença pulmonar intersticial associada à SS. Todavia, há diversos estudos que avaliam a eficácia e segurança do nintedanibe na fibrose pulmonar idiopática (de causa desconhecida) e que, devido a semelhança da doença pulmonar específica apresentada pela parte autora podem ser extrapolados para esta condição.

Um ensaio clínico de fase II (TOMORROW) e dois ensaios clínicos de fase III (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 previsto.

O primeiro ensaio, TOMORROW, duplo-cego randomizado e multicêntrico (25 países) acompanhou pacientes por 52 semanas. Dentre os 513 pacientes incluídos, a média de idade foi 65 anos e o percentual médio da CVF foi de 80%. 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. Do total de pacientes tratados, 92% apresentaram algum efeito adverso, levando 31% dos pacientes a abandonarem o estudo. Efeitos adversos severos e sérios afetaram 22 e 27% dos pacientes, respectivamente. O principal efeito adverso associado ao tratamento foi diarreia, frequente em 27% dos pacientes tratados. Na posologia de 150mg duas vezes ao dia, a mesma prescrita para a paciente em tela, a ocorrência de diarreia foi de 55% dos pacientes tratados com nintedanibe (7).

Os ensaios INPULSIS I e II também foram estudos duplo-cego randomizados e multicêntricos, envolvendo 24 países. Foram incluídos 1.066 pacientes com idade média de 66 anos e CVF percentual médio de 80% (8). O tempo de acompanhamento foi de 52 semanas. Em ambos estudos, observou-se aumento estatisticamente significativo da CVF no grupo tratado em relação ao placebo, sugerindo melhora na progressão da doença. Não foi encontrada diferença entre o grupo que fez uso de nintedanibe e o grupo que usou placebo no risco de exacerbações agudas ou mortalidade. De fato, quanto às exacerbações, o que foi avaliado foi o tempo entre o início do tratamento e o aparecimento da primeira exacerbação aguda (hazard ratio 0,64 [IC95% 0,39 a 1,05; P=0,08]); e a mortalidade por qualquer causa teve hazard ratio não significativo, de 0,70 (IC95% 0,43 a 1,12; P=0,14), às 52 semanas após início do tratamento. Ademais, os resultados mostram expressiva prevalência de efeitos adversos, sendo diarreia o evento mais frequente, presente em, aproximadamente 60% dos pacientes

que receberam nintedanibe.

Flaherty e colaboradores avaliaram a eficácia de nintedanibe vs. placebo em estudo duplo cego, de fase III, conduzido em 15 países, incluindo 663 pacientes com doença pulmonar fibrosante que afetava mais de 10% do volume pulmonar na tomografia computadorizada (TC) (9). 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 12 semanas, a taxa ajustada de declínio anual da CVF foi menor com nintedanibe (-80,8 mL vs. -187,8 mL [IC95% 65,4 a 148,5; P<0,001]) e pacientes com um padrão fibrótico semelhante a PIU também apresentaram uma taxa ajustada de declínio anual da CVF menor (-82,9 mL vs. -211,1 mL [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 em rede que incluíram os ensaios clínicos apresentados acima, e seus resultados corroboram aqueles dos estudos individuais (10-12).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda o uso do nintedanibe como opção de tratamento para doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas. No entanto, considera que há incertezas nas evidências, não estando claro se o nintedanibe aumenta a sobrevida (15). Em relação à fibrose pulmonar idiopática, recomenda o uso do nintedanibe 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, uma vez que a razão incremental de custo-efetividade do nintedanibe foi superior ao limiar de 20 mil libras esterlinas, conferindo a essa tecnologia não custo-efetiva (16).

Em 2015, a Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o uso do nintedanibe para o tratamento da doença pulmonar intersticial com fibrose progressiva, desde que satisfeitos os seguintes critérios: paciente apresente CVF maior ou igual a 50% 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 não deverá ser superior àquele da pirfenidona (17).

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 (3).

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 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. 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, 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. Carvalho CRR, Deheinzelin D, Kairalla RA. Interstitial lung disease associated with Sjögren syndrome: Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis. [Internet]. UpToDate. 2021. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/interstitial-lung-disease-associated-with-sjogren-syndrome-clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis?search=S%C3%ADndrome%20de%20Sj%C3%B6gren&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8#H20
2. Silva, C. Isabela S. e Müller, Nestor L. Manifestações intratorácicas das doenças do colágeno na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax. Radiologia Brasileira [online]. 2008, v. 41, n. 3 [Acessado 30 Novembro 2021], pp. 189-197. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-39842008000300012>>. Epub 15 Jul 2008.
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. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, 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
6. 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.
7. 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

8. 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.
9. 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.
10. 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
11. 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.
12. 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, br55-61
13. 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>
14. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). nintedanib (SR0426) [Internet]; 13 Março 2015. Disponível em: <https://www.cadth.ca/nintedanib>
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung diseases (TA747) NICE. [Internet]; 17 Nov 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta747/>
16. 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>
17. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). nintedanib (SR0426) [Internet]; 13 Março 2015. 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: A paciente apresenta laudo médico onde é descrito que apresenta diagnóstico de pneumonia intersticial relacionada à Síndrome de Sjogren, para a qual mantém controle com o uso de corticoide sistêmico e azatioprina. A paciente vem evoluindo com o quadro de fibrose pulmonar, com resultado de espirometria realizado em junho de 2022 mostrando um padrão restritivo, com CVF pós broncodilatador 72% do previsto. Paciente não apresenta histórico a nenhum fator de exposição a substâncias nocivas ou histórico de tabagismo. Apresenta comorbidades hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia, utilizando medicações para controle. Nesses termos, pleiteia o uso de nintedanibe.

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune, multissistêmica e crônica caracterizada por inflamação das glândulas lacrimal e salivar, com conseqüente secura dos olhos e da boca (1). Ademais, a SS pode ser responsável por uma variedade de manifestações sistêmicas (denominadas de "extraglandulares"). Entre elas, a doença pulmonar intersticial (DPI). A DPI representa a manifestação pulmonar mais comum da SS. A SS pode associar-se a praticamente todos os padrões de pneumonias intersticiais difusas, podendo inclusive progredir para fibrose pulmonar. Estima-se que 10 a 20% dos pacientes com SS apresentem DPI, sendo mais frequente em mulheres e tendo início, em média, aos 60 anos de idade (1,2)

A fibrose pulmonar, condição apresentada pela paciente em tela, ocorre com a progressão e cronificação da DPI. É caracterizada pela piora progressiva da falta de ar (dispnéia) e função pulmonar, podendo levar a óbito por insuficiência respiratória (1,2). Sua severidade é determinada pela 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).

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)