

# Nota Técnica 19422

Data de conclusão: 13/10/2020 11:21:33

## Paciente

---

**Idade:** 69 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:** -

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 19422

---

**CID:** J84.9 - Doença pulmonar intersticial não especificadas

**Diagnóstico:** Doença pulmonar intersticial não especificadas.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico, resultados laboratoriais, de tomografia de tórax e de espirometria.

## 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:** ORAL

**Posologia:** Esilato de nintedanibe 150 mg, uma cápsula de 12 em 12 h, uso contínuo.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**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?** -

**Existe Similar?** -

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** Esilato de Nintedanibe

**Laboratório:** BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.

**Marca Comercial:** Ofev®

**Apresentação:** Esilato de Nintedanibe 150 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 60

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 13.735,92

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** Esilato de Nintedanibe

**Dose Diária Recomendada:** 300mg/dia (2cap)

**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- $\beta$ , inibindo a proliferação de fibroblastos com conseqüente redução da síntese e deposição de colágeno (7).

Como os antifibróticos são a única alternativa terapêutica específica para o tratamento das condições fibróticas, 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 e o percentual da CVF em relação ao seu valor predito é considerado confiável para avaliar a resposta do paciente ao tratamento. Um ensaio clínico de fase II (TOMORROW) e dois ensaios clínicos de fase III (IMPULSIS I e IMPULSIS 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 170 pacientes incluídos, a média de idade foi 65 anos e o CVF percentual médio foi de 80%. Observou-se melhora na progressão da doença a partir da diferença estatisticamente significativa encontrada, entre os grupos, para a diminuição na taxa de declínio do CVF ao longo das 52 semanas, embora não tenha sido identificada diferença na mortalidade por qualquer causa no mesmo período. A referida diferença foi estimada em 0,06 litros ao ano entre aqueles do grupo tratado, variando de -0,14L a 0,02L, em comparação a 0,19 litros ao ano no grupo placebo, variando de -0,26L a -0,12L ( $P=0,01$ , calculado pelo método hierárquico). O principal evento adverso associado à terapia foi diarreia, prevalente em 12% dos pacientes tratados, seguido por náusea, prevalente em 5%, e vômito, cuja prevalência foi de 3% (8).

Os ensaios IMPULSIS I e II também trataram-se de duplo-cego randomizados e multicêntricos, envolvendo 24 países. Foram incluídos 1066 pacientes com idade média de 66 anos e CVF percentual médio de 80%. O tempo de acompanhamento foi de 52 semanas. Em ambos estudos observou-se diminuição na taxa de declínio do CVF, estatisticamente significativo no grupo tratado em relação ao placebo, sugerindo melhora na progressão da doença (diferença entre grupos de 125,3mL [IC95% 77,7 - 172,8;  $P < 0,001$ ] no IMPULSIS I e de 93,7mL [IC95% 44,8 - 142,7;  $P < 0,001$ ] no IMPULSIS II). 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 - 1,05;  $P = 0,08$ ]); e a mortalidade por qualquer causa teve hazard ratio não significativo, de 0,70 [IC95% 0,43 - 1,12;  $P = 0,14$ ], às 52 semanas após início do tratamento. Ademais, os resultados mostram expressiva prevalência de eventos adversos, sendo diarreia o evento mais frequente, presente em, aproximadamente 60% dos pacientes que receberam nintedanibe.

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 (10,11,12).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Ver benefícios no item anterior.

**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 benefício do uso do nintedanibe na melhora de um parâmetro da espirometria, mas que não se traduziu em aumento de sobrevida. 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 Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* março de 2017;55(2):94–103

2 King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 17 Dez 2019 [citado em 8 de agosto de 2020] Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=fibrose%20pulmonar&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3722150467](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=fibrose%20pulmonar&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3722150467)

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, 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

6 Baddini-Martinez<sup>1</sup> J, <sup>2</sup> , Ferreira<sup>3</sup> J, Tanni<sup>4</sup> S, Alves<sup>1</sup> LR, Junior<sup>5</sup> BFC, et al. Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE. *J Bras Pneumol.* 2020;46(2):e20190423

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. doi:10.1056/nejmoa1402584

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. doi:10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s5

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, 55-61,

13 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis Technology appraisal guidance (TA379) NICE. [Internet]; 27 Jan 2016 [citado em 10 de agosto de 2020] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379>

14 Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). nintedanib (SR0426) [Internet]; 13 Março 2015 [citado em 10 de agosto de 2020] Disponível em: <https://www.cadth.ca/nintedanib>

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico que atesta diagnóstico de fibrose pulmonar baseado em quadro clínico de dispnéia ao esforço com caráter progressivo e tosse seca, e padrão tomográfico de pneumonia intersticial usual. Também apresenta resultado de espirometria, que mostra distúrbio ventilatório obstrutivo leve sem variação significativa de fluxo ou volume ao broncodilatador, com capacidade vital forçada (CVF) de 84,4% em 2018, 81,2% em 2019 e 75,5% em 2020. A médica assistente indica uso de nintedanibe, tecnologia pleiteada pela autora.

A fibrose pulmonar é definida como uma cronificação da pneumonia intersticial fibrosante progressiva, de ocorrência espontânea (idiopática), limitada aos pulmões. É caracterizada pela piora progressiva da falta de ar (dispnéia) e função pulmonar, podendo levar a óbito por insuficiência respiratória. Tanto incidência quanto prevalência são maiores em homens e aumentam com a idade, sendo maiores a partir dos 50 anos. Entre os fatores de risco destacam-se tabagismo e exposição a metais, madeira e outros tipos de poeira orgânica (1,2,3).

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 (4,5).

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 estudada, a exemplo da pirfenidona e nintedanibe, medicamentos antifibróticos, sendo o primeiro aquele pleiteado pela parte autora (6).