Nota Técnica 21103

Data de conclusão: 12/11/2020 10:33:08

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 21103

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: ORAL

Posologia: Nintedanibe 150mg 50 cp. Tomar 1 comprimido via oral 12/12 horas, 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: 13.735,91

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Esilato de Nintedanibe

Dose Diária Recomendada: 300mg/dia (2cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

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 (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 (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 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 o aumento do CVF ao longo das 52 semanas; embora não tenha sido identificada diferença na mortalidade por qualquer causa no mesmo período. O principal evento adverso associado à terapia foi diarréia, 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 aumento estatisticamente significativo do 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 - 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 diarréia 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 vesrus 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 malignas, 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
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-Martinez1 J, 2 , Ferreira3 J, Tanni4 S, Alves1 LR, Junior5 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 atestando diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática. Apresenta falta de ar (dispneia) e achados tomográficos compatíveis com a classificação padrão de pneumonia intersticial usual típica. O médico assistente prescreveu o uso de antifibrótico, podendo este ser nintedanibe ou pirfenidona, como estratégia para aumento da sobrevida da paciente.
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 PCDT 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 pleiteados pela parte autora (6).