Nota Técnica 53068

Data de conclusão: 05/11/2021 22:02:11

Paciente

Idade: 72 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Petrópolis/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 53068

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: nintedanibe 150mg tomar 1 cp VO 12/12 horas.

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? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ESILATO DE NINTEDANIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 14.303,65

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 fator de transformação do crescimento beta (TGF-β), inibindo a proliferação de fibroblastos com consequente redução da síntese e deposição de colágeno (9).

Como os antifibróticos são a única alternativa terapêutica específica para o tratamento das condições fibróticas pulmonares e 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.

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 os estudos incluíram pacientes com diagnóstico de FPI e CVF igual ou superior a 50% do valor previsto.

O primeiro ensaio duplo-cego randomizado e multicêntrico (25 países), denominado TOMORROW, acompanhou pacientes por 52 semanas. Dentre os 170 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. 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% (10).

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% (11). 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 eventos adversos, sendo diarréia 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) (12). 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 (13-15).
Cabe citar que o uso de nintedanibe para pacientes com FPI avançada (FVC <50% do previsto e/ou DLCO <35% do previsto), a efetividade e segurança do medicamento é duvidosa, pois esses pacientes foram excluídos dos principais ensaios clínicos que investigaram as evidências o nintedanibe. Identificou-se dois estudos observacionais, os quais oferecem resultados mais frágeis a respeito de associações e baixa qualidade de evidência, que apontam efeito semelhante do nintedanibe em pacientes com doença mais avançada, em comparação com os resultados naqueles pacientes com doença menos avançada, sem impacto significativo na melhora dos parâmetros pulmonares (16,17).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Na fibrose pulmonar idiopática, 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 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 o benefício do uso do nintedanibe na melhora de um parâmetro da espirometria, mas que não se traduziu em benefícios clinicamente relevantes, como aumento de sobrevida ou diminuição do número de exacerbações. Adicionalmente, são frágeis as evidências de efetividade do uso da tecnologia pleiteada na FPI grave, situação do caso em tela. 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.
Tanto as agências internacionais quanto a nacional são consistentes em apontar o nintedanibe como uma tecnologia não custo-efetiva, restringindo sua recomendação de uso à condição de desconto substancial no preço do produto.
Outrossim, o último laudo médico juntado aos autos deixa dúvidas quanto ao diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática. Para o novo diagnóstico incluído, doença pulmonar obstrutiva crônica muito grave, não há indicação específica do nintedanibe.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Cool C. Idiopathic interstitial pneumonias: Classification and pathology. UpToDate,26 Aug 2020 Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-interstitial-pneumonias-classification-and-pathology?search=pneumonia%20intersticial%20idiop%C3%

A1tica&source=search_result&selectedTitle=1~60&usage_type=default&display_rank=1#H1

2. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig. março de 2017;55(2):94–103

3. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 17 Dez 2019 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

4. 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.

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

6. 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.

7. Belkin, A., Swigris, J. J. Patient expectations and experiences in idiopathic pulmonary fibrosis: implications of patient surveys for improved care. Expert review of respiratory medicine, 2014; 8(2), 173-178.

8. 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

9. 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.

10. 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

11. 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.

12. 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.

13. 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

14. 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.

15. 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

16. Wuyts W, Kolb M, Stowasser S, et al. First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of □50% predicted value. Lung 2016; 194: 739–743.

17. Harari S, Caminati A, Poletti V, et al. A real-life multicenter national study on nintedanib in severe idiopathic pulmonary fibrosis. Respiration 2018; 95: 433–440

18. 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

19. 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: Trata-se da solicitação de recebimento de nintedanibe 150 mg. A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1, LAUDO06) atestando diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática (CID 10: J84.1) de caráter evolutivo e progressivo. O médico assistente retrata que paciente apresenta dispnéia de esforço e tosse crônica, com piora progressiva. Atualmente, tem limitação a médios esforços físicos, impactando negativamente nas atividades diárias e na qualidade de vida. A tomografia de tórax atual (resultado não anexo aos autos) apresenta várias áreas de espessamento, com gradiente crânio caudal, padrão compatível com fibrose pulmonar idiopática. Por isso, o paciente apresenta indicação e solicita nintedanibe 150 mg 1 cápsula via oral 12/12h. Em novo laudo médico (Evento 20, PED_RECONSIDERAÇÃO1, Página 2), datado de 16/09/2021, médico assistente relata que o caso em tela foi tabagista dos 12 aos 59 anos (24 maço/ano), covid-19 em abril e que, na tomografia de tórax de 2021, observou-se extensas opacidades reticulares com bronquiolectasias e áreas de faveolamento com vidro fosco. Leve enfisema centrolobular difuso predominantemente em lobos superiores. Resultado de ecocardiograma com fibrilação atrial e característica de ectopia ventricular frequente e isolada e hipertensão arterial pulmonar com pressão sistólica em artéria pulmonar (PSAP) estimada em 57 mmHg. Relata que paciente apresenta Doença pulmonar obstrutiva

crônica muito grave GOLD IV grupo D, associado a hipertensão pulmonar, diagnóstico de CID 10 J41 (Bronquite crônica simples e a mucopurulenta) e I27.2 (outra hipertensão pulmonar secundária), sem citar o diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática. Não foi anexado aos autos, o resultado de espirometria com medida de capacidade vital forçada (CVF)

A fibrose pulmonar é definida como uma cronificação da pneumonia intersticial fibrosante progressiva, de ocorrência espontânea (idiopática) ou secundária a outras condições, 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 o tabagismo e a exposição a metais, madeira e outros tipos de poeira orgânica (1-3). Sua severidade é determinada pela capacidade vital forçada, 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 (4-6).

De modo frequente, a FPI é diagnosticada de forma errônea como outras patologias que têm sintomas semelhantes a fibrose pulmonar idiopática, como a DPOC, asma grave, insuficiência cardíaca congestiva e outras doenças do tecido conjuntivo (7)

O tratamento da FPI 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 (8).