

# Nota Técnica 58193

Data de conclusão: 13/12/2021 19:58:10

## Paciente

---

**Idade:** 79 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 58193

---

**CID:** J67 - Pneumonite de hipersensibilidade devida a poeiras orgânicas

**Diagnóstico:** Pneumonite de hipersensibilidade devida a poeiras orgânicas

**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 150 mg uso contínuo/indeterminado tomar 1 comprimido de 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:** 13.488,38

**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- $\beta$ , inibindo a proliferação de fibroblastos com consequente redução da síntese e deposição de colágeno (8). 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. Nessa linha, 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 clínico, de fase II, TOMORROW, duplo-cego randomizado e multicêntrico (25 países) acompanhou 432 pacientes por 52 semanas (9), randomizados para quatro doses de nintedanibe ou placebo. A média de idade dos pacientes era de 65 anos e o CVF percentual médio 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 grupo que utilizou nintedanibe 150 mg duas vezes por dia apresentou uma taxa menor de exacerbações agudas em comparação com o grupo que utilizou placebo: 2,4 vs. 15,7 episódios por 100 pacientes ano ( $P=0,02$ ). Além disso, foi observado que os pacientes randomizados para o uso do medicamento apresentaram um escore de qualidade de vida estável, enquanto que os pacientes randomizados para placebo pioraram este mesmo escore. O principal evento adverso associado à terapia foi diarreia, que ocorreu em 12% dos pacientes tratados, seguido por náusea (5%) e vômito (3%).

No intuito de melhor estudar a dose que foi mais efetiva no estudo anterior (150 mg, duas vezes por dia) foram realizados os ensaios INPULSIS I e II. Trata-se de dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e multicêntricos (envolvendo 24 países) (10). Neles, foram incluídos 1.066 pacientes com idade média de 66 anos e CVF percentual médio de 80%. O tempo de acompanhamento também foi de 52 semanas. Em ambos estudos observou-se novamente uma diminuição no declínio 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, que não foi diferente entre os grupos (hazard ratio 0,64; IC95% 0,39 a 1,05;  $P=0,08$ ). Em relação a mortalidade por qualquer causa, novamente não foi observada diferença (hazard ratio de 0,70; IC95% 0,43 a 1,12;  $P=0,14$ ). Também não foi observada diferença entre os grupos no escore de qualidade de vida. Ademais, os resultados mostram expressiva prevalência de eventos 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)

(11). A randomização foi estratificada de acordo com o padrão fibrótico (um padrão de pneumonia intersticial usual [PIU] ou outros padrões fibróticos) na TC. 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 - 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 - 185,6; P <0,001]).

Também foram publicadas 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 (12-14).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos

**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, diminuição do número de exacerbações ou melhora da qualidade de vida. 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. Cool C. Idiopathic interstitial pneumonias: Classification and pathology. Waltham (MA). UpToDate, 2021.
2. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2017 Mar;55(2):94-103.
3. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Waltham (MA). UpToDate, 2021.
4. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology.* 2016 Apr;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 Jul;140(1):221-229.
6. Baddini-Martinez J, Ferreira J, Tanni S, Alves LR, Cabral Junior BF, Carvalho CRR, Cezare TJ, Costa CHD, Gazzana MB, Jezler S, Kairalla RA, Kawano-Dourado L, Lima MS, Mancuzo E, Moreira MAC, Rodrigues MP, Rodrigues SCS, Rubin AS, Rufino RL, Steidle LJM, Storrer K, Baldi BG. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Official document of the Brazilian Thoracic Association based on the GRADE methodology. *J Bras Pneumol* 2020 Mar 2;46(2):e20190423.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. 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. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Nintedanibe\\_FPI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Nintedanibe_FPI.pdf)
8. 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.
9. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klüglich M, du Bois RM. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1079-87.
10. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82.
11. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727.
12. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*. 2016 Mar;149(3):756-66.
13. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, Fisher M. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Mar;23(3-b Suppl):S5-S16.
14. Skandamis A, Kani C, Markantonis SL, Souliotis K. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Drug Assess*. 2019 Apr 12;8(1):55-61.

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Technology appraisal guidance TA379. 27 Jan 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379>
16. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Nintedanib (SR0426). 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 parte autora apresenta laudos médicos informando ser portadora de pneumonite de hipersensibilidade, com fenótipo fibrosante progressivo.

Pneumonias intersticiais idiopáticas (PII) são um subconjunto de doenças pulmonares intersticiais difusas de etiologia desconhecida, caracterizadas pela expansão do compartimento intersticial com um infiltrado de células inflamatórias. O infiltrado inflamatório às vezes é acompanhado de fibrose, seja na forma de deposição anormal de colágeno ou proliferação de fibroblastos capazes de síntese de colágeno (1). Todas estas doenças compartilham a fibrose pulmonar e são caracterizadas por dispneia (falta de ar) de caráter progressivo e comprometimento da função pulmonar, podendo levar ao óbito por insuficiência respiratória. Tanto a incidência quanto a 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 (2,3).

A severidade da doença 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. O 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).

Atualmente o tratamento desta condição limita-se ao alívio dos sintomas e transplante de pulmão. Recentemente um conjunto de novos medicamentos antifibróticos vêm sendo estudados, a exemplo do nintedanibe, pleiteado pela parte autora (6).