Nota Técnica 64981

Data de conclusão: 16/02/2022 22:25:13

Paciente

Idade: 88 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: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 64981

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 150 mg, 1 cápsula VO de 12/12 horas.

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 sintomáticos e 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 TGF-β, inibindo a proliferação de fibroblastos com consequente redução da síntese e deposição de colágeno e, consequentemente, no desenvolvimento da fibrose pulmonar (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 principal desfecho de interesse e o percentual da CVF em relação ao seu valor predito é considerado confiável para avaliar a resposta do paciente ao tratamento.
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 fibrose pulmonar idiopática e CVF igual ou superior a 50% do valor predito e cujo desfecho primário avaliado foi a taxa anual de declínio na CVF (10)
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% (9).
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 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 mostraram expressiva prevalência de eventos adversos, sendo novamente diarréia o evento mais frequente, presente em, aproximadamente 60% dos pacientes que receberam nintedanibe (10).
Também foram encontradas revisões sistemáticas que analisaram o efeito do tratamento com nintedanibe versus placebo em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Entretanto, tratam-se de metanálises em rede que incluíram os ensaios clínicos apresentados acima, e seus resultados corroboram aqueles dos estudos individuais (12, 13 e 14).

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 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 (a capacidade vital forçada, CVF), mas que não se traduziu em aumento de sobrevida e melhora da qualidade de vida. Digno de nota é que esses estudos incluíram apenas pacientes com CVF a partir de 50%, não podendo seus resultados serem diretamente aplicados a pacientes com valores menores que esses, como o caso em questão, que apresenta valores inferiores a este.
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 Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, Pelling K, Quaresma M, Lasky J. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory Research, 2016; 16:116.
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 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

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, 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
10 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
11 Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Brown K. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. Respiratory Medicine, 2016; 113, 74-79.
12 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
13 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
14 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,
15 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
16 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: RS - Rio Grande do Sul

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 secundária à esclerose sistêmica. Este diagnóstico é corroborado por tomografia de tórax de abril de 2021 revelando pneumonia intersticial usual e espirometria de maio de 2021, com capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado mensurados em 40% e 39% dos valores previstos, respectivamente, revelando distúrbio respiratório restritivo grave, e gasometria de maio de 2021 indicando presença de hipoxemia (baixo nível de oxigênio no sangue) e dessaturação (baixa ventilação pulmonar). Tem apresentado piora progressiva, com limitação a médios esforços físicos, falta de ar (dispnéia) e tosse crônica. Com o objetivo de reduzir a velocidade de progressão dos sintomas da doença, o médico assistente prescreveu esilato de nintedanibe, tecnologia pleiteada pela autora.
A fibrose pulmonar é definida como uma cronificação da pneumonia intersticial fibrosante progressiva, podendo ser de ocorrência espontânea (idiopática), limitada aos pulmões, de causa desconhecida, com curso clínico variável e imprevisível ou ser secundária a uma doença de base (no caso em tela esclerose sistêmica. Esta condição pode evoluir lentamente ao longo

dos anos ou apresentar uma progressão mais rápida, principalmente na presença de outras comorbidades. Afeta principalmente a população idosa e é caracterizada pela piora progressiva da falta de ar e função pulmonar, podendo levar a óbito por insuficiência respiratória (1, 2, 3, 4 e 10).

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