

# Nota Técnica 66821

Data de conclusão: 06/03/2022 22:34:33

## Paciente

---

**Idade:** 50 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Cachoeira do Sul/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 Cachoeira do Sul

## Tecnologia 66821

---

**CID:** J84.1 - Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose

**Diagnóstico:** Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose, M34 Esclerose sistêmica

**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:** esilato de nintedanibe 150mg contínuo. Tomar 01 cp de 12/12 horas, preferencialmente junto às refeições

**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 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:** -

## 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 e, conseqüentemente, 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 clínico, TOMORROW, duplo-cego, randomizado e multicêntrico (25 países) acompanhou pacientes 170 por 52 semanas, com média de idade 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 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% (9).

Os ensaios INPULSIS 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 diarreia 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 (12-14).

**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 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 e segurança do uso da tecnologia pleiteada na FPI grave.

Ademais, 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.

**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. Waltham (MA): UpToDate.
3. BRASIL. 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.

7. Baddini-Martinez J, Ferreira J, Tanni S, Alves LR, Junior 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.
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 WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. (2016). Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest, 149(3), 756–766.
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.
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. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379>
16. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). nintedanib (SR0426) Disponível em: <https://www.cadth.ca/nintedanib>
17. Costa AN, Dias OM, Kairalla RA . Doenças Intersticiais Pulmonares Associadas às Doenças do Tecido Conjuntivo <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Esclerose-Sistematica.05-09-2017.pdf>

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo de reumatologista atestando ser portadora da síndrome de Sjogren em associação com esclerose sistêmica (síndrome de sobreposição). Apresenta fibrose pulmonar grave com severa restrição da capacidade funcional pulmonar, tendo dificuldade extrema em atividades com mínimos esforços, associada a quadro de dor e fraqueza muscular em membros superiores e inferiores. Realizou tratamento com medicamentos corticóides, imunossupressores e imunobiológicos, não obtendo melhora do quadro. Não foram incluídos nos autos exames comprobatórios da função pulmonar atual. Com o objetivo de evitar a progressão da fibrose pulmonar e piora dos sintomas, pleiteia tratamento com nintedanibe.

As doenças do tecido conjuntivo, entre elas a síndrome de Sjogren e a esclerose sistêmica, representam um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias imunomediadas que afetam diversos órgãos, incluindo o sistema respiratório. As manifestações pulmonares podem ser frequentes e precederem, acompanhar ou sucederem os sintomas sistêmicos; quando presentes, são um fator de gravidade e de aumento da mortalidade (17). Especificamente, a esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo, caracterizada por graus variáveis de fibrose tecidual e vasculopatia de pequenos vasos. Ocorre em todas as faixas etárias, com pico de incidência entre os 35 e 50 anos, sendo 3-14 vezes mais comum em mulheres do que em homens. A doença pulmonar é atualmente a principal causa de óbito relacionada a ES (18).

Dentre as possíveis manifestações das doenças do tecido conjuntivo, 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, síndrome de Sjogren e esclerose múltipla). Esta condição pode evoluir lentamente ao longo dos anos ou apresentar uma progressão mais rápida, principalmente na presença de outras comorbidades. É caracterizada pela piora progressiva da falta de ar e função pulmonar, podendo levar a óbito por insuficiência respiratória (1-4 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).