

# Nota Técnica 81028

Data de conclusão: 17/06/2022 18:06:02

## Paciente

---

**Idade:** 51 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:** Justiça Federal

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

## Tecnologia 81028

---

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

**Diagnóstico:** Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose e M34.0 Esclerose sistêmica progressiva

**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 1 comprimido via oral 2x ao dia

**Uso contínuo?** -

**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:** imunossupressores, 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: -**

**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 (5). Ainda, reduz a produção do TGF- $\beta$ , inibindo a proliferação de fibroblastos com consequente redução da síntese e deposição de colágeno.

A eficácia e segurança do esilato de nintedanibe como tratamento antifibrótico da DPI na ES foi avaliado por um ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado, denominado SCENCIS. O estudo incluiu 572 indivíduos com 18 anos ou mais, com diagnóstico de ES, e DPI identificada quando resultado de tomografia computadorizada de até 12 meses mostrou fibrose em, pelo menos, 10% dos pulmões (6). Além disso, tinham CVF de pelo menos 40% do valor predito e medida de difusão do monóxido de carbono (DLCO) entre 30 e 89% do valor predito. Estes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber 150 mg de nintedanibe duas vezes ao dia ou placebo. O desfecho primário foi a taxa anual de declínio no parâmetro CVF às 52 semanas após início do seguimento, aferida em  $-52,4$  ml/ano no grupo nintedanibe e  $-93,3$  ml/ano no grupo de placebo (diferença média de 41 ml/ano; IC95%, 2,9 a 79,0;  $P=0,04$ ). As prevalências de pacientes que tiveram um declínio absoluto desde o início na CVF de mais de 5 pontos percentuais do valor previsto na semana 52 foi de 20,6% no grupo nintedanibe e 28,5% no grupo de placebo (razão de chances/RC 0,65; IC95% 0,44-0,96); se considerado declínio de 10%, a razão de chances foi de 0,91 (IC95% 0,59-1,41). Também foram avaliados desfechos secundários, como a mudança pontuação no escore HAQ-DI (do inglês, Health Assessment Questionnaire–Disability Index) que apresentou diferença de 0,032 entre os grupos na semana 52 (IC de 95%,  $-0,035$  a  $0,099$ ), sendo considerada mudança de relevância clínica quando entre 0,10 a 0,14. Quanto à segurança, a ocorrência de eventos adversos de graus 3 e 4 foram semelhantes nos grupos (98,3% naqueles que receberam nintedanibe e 95,8% no placebo). A descontinuação do tratamento foi maior no grupo nintedanibe do que no grupo placebo (16,0% vs. 8,7%). O evento adverso mais comum foi diarreia, relatado por 75,7% dos pacientes no grupo nintedanibe e 31,6% dos pacientes no grupo placebo. É digno de nota que, durante as 52 semanas de acompanhamento, 10 pacientes (3,5%) no grupo nintedanibe e 9 pacientes (3,1%) no grupo placebo morreram (RC 1,16 IC95%, 0,47-2,84).

Desde a publicação dos resultados do referido ECR há preocupações importantes quanto à segurança do nintedanibe na população portadora de DPI. Uma segunda análise que teve como foco a segurança a longo prazo (100 semanas de acompanhamento) do nintedanibe na população estudada pelo SCENCIS permite inferir que o risco de infecções graves é significativamente maior no grupo nintedanibe (razão de riscos 2,43, IC95% 1,33-4,43,  $P=0,003$ ). Se considerado apenas o risco de pneumonia grave, a razão de riscos entre os grupos é de 5,50 (IC95% 1,23-24,59,  $P=0,012$ ). Ainda, observou-se duas fatalidades no braço do nintedanibe atribuídas à pneumonia grave (7,8).

**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 avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** ESILATO DE NINTEDANIBE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A fibrose pulmonar é uma condição de prognóstico reservado, podendo ser comparada a neoplasias, em especial quando relacionada à esclerose sistêmica. Existem estudos mostrando o benefício do uso do nintedanibe na melhora de um parâmetro da espirometria (CVF), 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, há ressalvas importantes quanto à segurança deste tratamento, que representam relevante limitação ao seu uso.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:**

1. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2012;51(6):1017–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900368>
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 09, DE 28 DE AGOSTO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG163]. 23 Maio 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163>
4. 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)
5. 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.
6. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. Epub 2019 May 20. PMID: 31112379.

7. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis* 2020. doi:doi:10.1136/annrheumdis-2020-217331. [Epub ahead of print: 05 Aug 2020].pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32759258>
8. Bredemeier M Correspondence on 'Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial' *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 06 October 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218911
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease [ID1599], In development [GID-TA10520]. 15 de setembro de 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10520>
10. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Nintedanib. 22 de dezembro 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 esclerose sistêmica progressiva, realizado por médico reumatologista em 2007. Encontra-se em tratamento com fármacos imunossupressores há cerca de 10 anos. No último ano, apresentou piora progressiva da falta de ar e redução da função pulmonar, mensurada por meio de espirometria (capacidade vital forçada ou CVF de 68% do valor predito) acompanhada de fibrose pulmonar, aferida por exame de imagem. Nesse contexto, pleiteia acesso ao medicamento nintedanibe 300 mg/dia com objetivo de redução da progressão da doença intersticial fibrosante.

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo, marcada pela presença de autoanticorpos (doença autoimune) e caracterizada pela fibrose tecidual e vasculopatia de pequenos vasos (1). Diversos órgãos podem ser acometidos, com destaque para a pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal. A ES ocorre em todas as faixas etárias, com incidência pronunciada entre os 35 e 50 anos, sendo mais comum em mulheres do que em homens. Apresenta alta morbidade e mortalidade, com um risco de óbito 3,5 a 7 vezes maior do que o verificado na população em geral (1,2).

A doença pulmonar (pneumopatia intersticial ou doença pulmonar vascular) é atualmente a principal causa de óbito relacionada a ES. A doença pulmonar intersticial (DPI) apresenta-se predominantemente como distúrbio ventilatório restritivo, acompanhado de redução da capacidade difusional, nas provas de função pulmonar (1,2). Sua severidade é determinada pela capacidade vital forçada (CVF), aferida por espirometria, sendo considerada leve quando é maior ou igual a 70% do valor predito e severa se CVF inferior a 55% do predito (4,5).

Tanto o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica, do sistema de saúde público brasileiro, quanto aquele inglês, do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), indicam tratamento ativo no manejo da DPI relacionada à ES apenas

quando há evidência de doença progressiva ou grave, sendo a ciclofosfamida a primeira linha de tratamento, seguida pela azatioprina (2,3).