

Nota Técnica 83079

Data de conclusão: 04/07/2022 17:59:33

Paciente

Idade: 73 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: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 83079-A

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

Diagnóstico: Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose, Esclerose sistêmica progressiva

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e laudo de exames complementares

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 uso contínuo. Tomar 1 cp VO 12/12h

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: 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: 14.204,43

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 (5).

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 esclerose sistêmica, e DPI identificada quando resultado de tomografia computadorizada de até 12 meses mostrou fibrose em, pelo menos, 10% dos pulmões. 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 prevalência 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) (6). Uma das mortes no grupo nintedanibe foi considerada relacionada ao medicamento do estudo (7).

Em um segundo estudo, que analisou um subgrupo dos pacientes acompanhados pelo SENCIS, foi realizada uma análise de subgrupo pré-especificada, considerando como desfecho uma taxa de declínio da CVF de, pelo menos, 3,3% na semana 52 naqueles em uso associado de micofenolato desde o início do estudo. Esta taxa foi definida como desfecho uma vez que é considerada a mínima diferença clinicamente importante para piora da CVF em pacientes com ES-ILD. As análises foram feitas em todos os participantes que receberam pelo menos uma dose de nintedanibe. Do total de participantes do estudo SCENCIS, 139 (48%) de 288 alocados ao grupo nintedanib e 140 (49%) de 288 alocados no grupo placebo estavam tomando micofenolato no início do estudo. Em pacientes tomando micofenolato no início do estudo, a taxa média anual ajustada de declínio na CVF foi de $-40,2$ mL por ano (diferença

média de 19,8) no grupo nintedanibe, e -66,5 mL por ano (DM 19,3) no grupo placebo, resultando em uma diferença de 26,3 mL por ano entre os grupos (IC95% -27,9 a 80,6). Em pacientes que não tomaram micofenolato no início do estudo, a taxa média anual ajustada de declínio da CVF foi de -63,9 mL por ano (DM 19,3) no grupo nintedanibe e -119,3 mL por ano (19,0) no grupo placebo, resultando em uma diferença de 55,4 mL por ano entre os grupos (IC95% 2,3 a 108,5). Considerando a proporção de pacientes com uma diminuição absoluta da CVF de, pelo menos, 3,3% do previsto, não foi observada diferença estatística entre aqueles em uso de nintedanibe versus placebo no grupo em uso de micofenolato (29% versus 40% RC 0,61 IC95% 0,37 a 1,01) e, tampouco, naqueles que não usavam micofenolato (40% versus 47% RC 0,73 IC95% 0,46 a 1,16) (7). Não foi realizada uma comparação direta entre os desfechos alcançados naqueles em uso de micofenolato associado ao nintedanibe versus aqueles que utilizaram apenas o antifibrótico. Considerando que o uso do nintedanibe versus placebo não demonstrou diferença significativa no desfecho em nenhum destes grupos, seria razoável questionar se, na situação de um resultado que favorecesse o uso associado dos fármacos, o micofenolato seria o fator ao qual poderia ser atribuído o resultado observado. O perfil de eventos adversos do nintedanibe foi semelhante entre os subgrupos. Diarreia foi o evento adverso mais comum, relatado por 76% dos pacientes em uso de nintedanibe e 34% daqueles em uso de placebo, considerando apenas indivíduos em uso de micofenolato (7). Desde a publicação dos resultados do SCENCIS 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 (8,9).

O nintedanibe é comercializado, no Brasil, pelo laboratório farmacêutico [Boehringer Ingelheim](#) com nome comercial Ofev. Em consulta à tabela CMED, em março de 2022, elaborou-se a tabela acima estimando o custo de um ano de uso. O preço máximo de venda ao governo (PMVG) para uma caixa com 60 cápsulas era de R\$ 14.204,43.

O esilato de nintedanibe é comercializado, no Brasil, pela Boehringer Ingelheim do Brasil, sob o nome comercial Ofev®, disponível na forma farmacêutica de cápsulas, nas concentrações de 100 e 150 mg. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em janeiro de 2021 e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.

Tanto o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) quanto a Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), ainda não têm uma análise de eficácia e custo-efetividade concluída, avaliando o nintedanibe no tratamento da DPI relacionada às ES. De acordo com as informações constantes em suas páginas na internet, estas encontram-se em execução (10,11).

Entretanto, cabe destacar a avaliação realizada pelo NICE no âmbito da fibrose pulmonar idiopática (FIP) (destacando-se que trata-se de condição distinta do caso em tela). A referida Para que o fármaco seja recomendado para pacientes com FIP e determinados critérios clínicos, a agência destaca que é necessário que o fabricante ofereça desconto no preço do produto, conforme acordo estabelecido entre o sistema de saúde britânico e a fabricante, uma vez que a razão incremental de custo-efetividade do nintedanibe foi superior ao limiar de 20 mil libras esterlinas, conferindo a este medicamento status de tecnologia não custo-efetiva para aquele sistema(12).

Em 2015, a agência canadense também avaliou a tecnologia pleiteada no cenário da FIP,

quando recomendou o uso do nintedanibe desde que satisfeitos critérios específicos, porém também condicionando sua recomendação à redução de preço do produto, que não deverá ser superior àquele da pirfenidona (13).

A CONITEC emitiu, em dezembro de 2018, relatório em que considera a incorporação do nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática, no qual decide pela recomendação de não incorporação da tecnologia no SUS, uma vez que as evidências são inconclusivas quanto ao seu benefício, bem como a estimativa de custo-efetividade da tecnologia comparada à um cenário de cuidados paliativos teve uma razão de custo-efetividade incremental estimada em R\$ 606.140,45 por ano de vida ajustado pela qualidade, sendo considerada não custo-efetiva. Ainda, o impacto orçamentário calculado foi de R\$ 3.717.431.509,90 em um horizonte de cinco anos de acordo com os preços praticados à época (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora nos parâmetros pulmonares, com ressalvas importantes quanto à sua segurança.

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), contudo sem alcançar magnitude de efeito suficiente para que fosse considerado clinicamente relevante. Outrossim, há ressalvas importantes quanto à segurança deste tratamento, representando 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
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. Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, Bourdin A, Denton CP, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Khanna D, Mayes MD, Raghu G, Vonk MC, Gahlemann M, Clerisme-Beaty E, Girard M, Stowasser S, Zoz D, Maher TM; SENSICIS trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Jan;9(1):96-106. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30330-1. PMID: 33412120.
8. 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>
9. 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
10. 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>
11. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Nintedanib. 22 de dezembro de 2020. Disponível em: <https://www.cadth.ca/nintedanib-0>
12. 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>
13. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). nintedanib (SR0426) [Internet]; 13 Março 2015. Disponível em: <https://www.cadth.ca/nintedanib>

14. 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.

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 difusa com fibrose pulmonar grave. Resultado de tomografia torácica, datada de agosto de 2020, evidencia espessamento de septos conjuntivos e paredes brônquicas, com zonas de faveolamento nos lobos inferiores, caracterizando doença pulmonar intersticial, sem progressão marcante desde 2019, quando iniciou uso de ciclofosfamida como tratamento imunossupressor de indução para a condição, seguido pela azatioprina como tratamento de manutenção, apresentando eventos adversos não especificados em processo quando em uso deste último. Ainda conforme relato médico, o ecocardiograma apresenta fração de ejeção de 77% com pressão sistólica da artéria pulmonar de 24mmHg; e a espirometria mostra Capacidade Vital Forçada (CVF) estimada em 70% do predito, e difusão do CO₂ de 44%. Atualmente, mostra dispneia aos moderados esforços (MRC 2/3). Encontra-se em uso de deflazacorte, hidroxicloroquina e nintedanibe. Pleiteia acesso ao nintedanibe para uso associado ao micofenolato como terapia de manutenção.

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 altas 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 forma difusa cutânea tem sido tradicionalmente associada a evolução agressiva, maior prevalência de fibrose pulmonar e acometimento precoce de órgãos internos. 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). 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).

Tecnologia 83079-B

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

Diagnóstico: Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose, Esclerose sistêmica

progressiva

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e exames complementares

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Via de administração: VO

Posologia: micofenolato de mofetila 500mg contínuo. Tomar 2 cp de 12/12h.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticoterapia sistêmica, ciclofosfamida e azacitidina.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 388,98

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O micofenolato de mofetila é um pró-farmaco do ácido micofenólico, inibidor da enzima IMPDH. A inibição desta enzima confere atividade imunossupressora, uma vez que impede a proliferação dos linfócitos T e B (4).

A baixa prevalência e o curso clínico variável da ES dificultam a condução de ensaios clínicos, e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma terapêutica padronizada no manejo da condição. Embora não incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com protocolos clínicos internacionais, o micofenolato também é considerado uma alternativa terapêutica para o tratamento de indução e manutenção da DPI, quando esses não recomendam o uso da ciclofosfamida, dado o seu perfil toxicológico (5).

O uso do micofenolato de mofetila (MMF) tem sido avaliado em alguns estudos abertos e observacionais, com foco majoritário na ES com manifestação cutânea difusa. A exemplo, citamos uma análise retrospectiva que incluiu 109 pacientes tratados com MMF (61 com envolvimento pulmonar) comparados a 63 pacientes (40 com envolvimento pulmonar) recebendo outros agentes imunossupressores. Nos 5 anos após o início do tratamento, houve uma frequência significativamente menor de fibrose pulmonar clinicamente importante naqueles que receberam MMF ($P=0,037$), que também mostraram melhor sobrevida em 5 anos ($P=0,027$), apesar de não terem sido encontradas diferenças significativas nos escores cutâneos ou na alteração da CVF (6).

O seu uso comparado ao da ciclofosfamida no tratamento da ES com DPI foi avaliado por um único ensaio clínico randomizado (ECR), duplo cego, multicêntrico, denominado Scleroderma Lung Study II, que incluiu 142 pacientes entre 18 e 75 anos, com diagnóstico de ES e que apresentavam características de DPI progressiva. Estes pacientes foram randomizados para receber ciclofosfamida por 12 meses, seguido de 12 meses de placebo ($N=73$) ou micofenolato de mofetila por 24 meses ($N=69$). Passados 24 meses, não foi observada diferença na taxa de melhora do parâmetro espirométrico Capacidade Vital Forçada (CVF) entre os grupos (CVF

aumentou 2,19% no grupo que recebeu micofenolato e 2,88% no grupo que recebeu ciclofosfamida, $P=0,24$), mas identificou-se melhora em ambos os grupos quando comparado o parâmetro na linha de base com aquele apresentado aos 24 meses. Entretanto, quanto à segurança, observou-se maior taxa de abandono de tratamento no grupo que recebeu ciclofosfamida ($P<0,05$), quando 36 pacientes interromperam prematuramente o tratamento (2 mortes, 2 falhas no tratamento e 32 outras retiradas), versus 20 pacientes no grupo que recebeu micofenolato (1 morte, 0 falhas no tratamento, 19 outras retiradas). Os eventos adversos mais frequentes foram anemia, leucopenia e trombocitopenia, sendo que o último foi prevalente apenas no grupo que recebeu ciclofosfamida (7). Estes resultados sustentam a indicação do micofenolato de mofetila como uma alternativa igualmente eficaz à ciclofosfamida, porém mais segura.

Ademais, estudo posterior avaliou a eficácia do micofenolato de mofetila na DPI, porém indiretamente, a partir da análise das populações do ECR previamente descrito, Scleroderma Lung Study II e de um segundo ECR, o Scleroderma Lung Study I, que comparou ciclofosfamida com placebo, também em pacientes com ES e DPI progressiva. Nesta análise, o micofenolato versus placebo mostrou melhora significativa no CVF ($p=0.0008$), na medida de difusão do monóxido de carbono (DLCO) ($p=0.038$) e na dispneia ($P=0,011$) aos 12 meses (8). O micofenolato de mofetila 500mg na forma de comprimidos é produzido e comercializado por diferentes laboratórios farmacêuticos. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em março de 2022, o menor preço máximo de venda ao governo (PMVG) encontrado foi para a embalagem de 50 comprimidos, produzida e comercializada pela EMS, cujo preço era de R\$ 358,71. Para um ano de tratamento serão necessárias 22 caixas. Assim, o valor total para o tratamento anual é de R\$ 7.891,62.

Não foram encontrados estudos que tenham avaliado a custo-efetividade do tratamento da DPI na ES com micofenolato de mofetila.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora nos parâmetros pulmonares, com melhor segurança do que com uso de ciclofosfamida.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: MICOFENOLATO DE MOFETILA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Embora limitada, existe evidência mostrando que o micofenolato de mofetila apresenta eficácia comparável à ciclofosfamida na melhora dos parâmetros espirométricos de pacientes com DPI, com perfil de segurança superior. Ainda, trata-se de opção de baixo custo, não apresentando valor elevado em relação aos tratamentos previstos no SUS. Finalmente, pesa também a consideração de que a autora completou a fase de indução com fármaco disponível no sistema, no entanto apresentando intolerância aos eventos adversos durante tratamento de manutenção, e por isso entende-se como adequada a substituição da tecnologia não tolerada pela pleiteada neste processo. Contudo, sugere-se que a continuidade no fornecimento da tecnologia seja condicionada à atualização regular da evolução clínica e da resposta ao tratamento com periodicidade não superior a seis meses com pronta notificação da progressão, falha e/ou intolerância ao tratamento que justifiquem a suspensão do tratamento.

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. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48(12):1595–9.
5. Volkmann ER, Chung A, Tashkin DP.. Managing systemic sclerosis-related interstitial lung disease in the modern treatment era. *J Scleroderma Relat Disord* 2017;2:72–83
6. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM*. 2010 Feb; 103(2):109-15.
7. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, Goldin J, Arriola E, Volkmann ER, Kafaja S, Silver R, Steen V, Strange C, Wise R, Wigley F, Mayes M, Riley DJ, Hussain S, Assassi S, Hsu VM, Patel B, Phillips K, Martinez F, Golden J, Connolly MK, Varga J, Dematte J, Hinchcliff ME, Fischer A, Swigris J, Meehan R, Theodore A, Simms R, Volkov S, Schraufnagel DE, Scholand MB, Frech T, Molitor JA, Highland K, Read CA, Fritzler MJ, Kim GHJ, Tseng CH, Elashoff RM; Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):708-719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27469583; PMCID: PMC5014629.
8. Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, Roth M, Khanna D, Hoffmann-Vold A-M, et al. Mycophenolate Versus Placebo for the Treatment of Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68 (Suppl 10).
9. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:1625.

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 difusa com fibrose pulmonar grave. Resultado de tomografia torácica, datada de agosto de 2020, evidencia espessamento de septos conjuntivos e paredes brônquicas, com zonas de faveolamento nos lobos inferiores, caracterizando doença pulmonar intersticial, sem progressão marcante desde 2019, quando iniciou uso de ciclofosfamida como tratamento imunossupressor de indução para a condição, seguido pela azatioprina como tratamento de manutenção, apresentando eventos adversos não especificados em processo quando em uso deste último. Ainda conforme relato médico, o ecocardiograma apresenta fração de ejeção de 77% com pressão sistólica da artéria pulmonar de 24mmHg; e a espirometria mostra Capacidade Vital Forçada (CVF) estimada em 70% do predito, e difusão do CO₂ de 44%. Atualmente, mostra dispneia aos moderados esforços (MRC 2/3). Encontra-se em uso de deflazacorte, hidroxicloroquina e nintedanibe. Pleiteia acesso ao micofenolato de mofetila como alternativa terapêutica à azatioprina para uso associado ao nintedanibe como terapia de manutenção.

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 altas 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 forma difusa cutânea tem sido tradicionalmente associada à evolução agressiva, maior prevalência de fibrose pulmonar e acometimento precoce de órgãos internos. 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). 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 alternativa de primeira linha para o tratamento de indução, e a azatioprina para o tratamento de manutenção (2,3).