# Nota Técnica 98265

Data de conclusão: 30/09/2022 13:42:07

## Paciente

**Idade:** 55 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Uruguaiana/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 Uruguaiana

## Tecnologia 98265

**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, 2 vezes ao dia, uso contínuo, por tempo indeterminado

**Uso contínuo?** -

**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?** Sim

**Existe Similar?** Sim

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

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** ESILATO DE NINTEDANIBE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**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 (7).

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).

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).

Em consulta à tabela CMED em setembro de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso da medicação pleiteada.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda o uso do nintedanibe como opção de tratamento para a fibrose pulmonar associada a esclerose sistêmica mediante

desconto confidencial (9).
Em 2015 a Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), recomendou o uso do nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar crônica, desde que satisfeitos os seguintes critérios: paciente apresente CVF maior ou igual a 45% do valor predito e que, se o paciente apresentar decréscimo maior ou igual a 10% do CVF em um período de 12 meses enquanto em uso da tecnologia, que o tratamento seja interrompido. A agência também condiciona sua recomendação ao preço do produto, que deve ser reduzido em pelo menos 77% (10).
A CONITEC emitiu, em dezembro de 2018, relatório em que considera a incorporação do nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática e decide pela recomendação de não incorporação da tecnologia no sistema público, 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 (4). Não há parecer específico para a fibrose pulmonar associada à esclerose sistêmica.

**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 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, 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. Tais achados foram reproduzidos também em pacientes com fibrose pulmonar associada a esclerose múltipla.
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. 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; SENSCIS 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 SENSCIS 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 MCorrespondence on 'Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSCIS 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]. 17 de novembro de 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/TA747

10. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Nintedanib. 21 de abril de 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/nintedanib-0

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** Trata-se de paciente com diagnóstico de fibrose pulmonar por tomografia e quadro clínico compatível. Vinha em uso de pirfenidona - não há relato sobre resposta clínica a esta medicação - e foi diagnosticada com esclerose sistêmica, sendo então pleiteado nintedanibe.
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).