



NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

PARECER TÉCNICO

DEMANDA NINTEDANIBE/FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

PROCESSO: 0763571-20.2019.8.07.0016

ABREVIATURAS

A. R. C.: nome da paciente

FPI: fibrose pulmonar idiopática

CVF: capacidade vital forçada

PMVG: preço máximo de venda ao governo

1. PACIENTE

1.1. Nome: A. R. C.

1.2. Resumo da história clínica

Segundo relatório médico anexo ao processo tratado por esta nota técnica, emitido em 19/12/2019 pelo médico cardiologista e intensivista Alberto G. T. Fonseca (CRM-DF 16.119), o Sr. A. R. C., 80 anos, é portador de fibrose pulmonar idiopática, apresentando falta de ar aos mínimos esforços. Tomografia de tórax evidenciou área extensa de acometimento com padrão de pneumonia intersticial usual e prova de função pulmonar com diminuição da capacidade vital forçada e sem resposta ao uso de broncodilatadores. É descrito que o paciente não respondeu ao tratamento padrão (não é citado qual), por isso necessita receber o medicamento nintedanibe de maneira contínua. Neste relatório, o médico alega que o nintedanibe **é o único tratamento disponível para a fibrose pulmonar idiopática** e que, **“de acordo com as diretrizes internacionais, esse medicamento tem a melhor ação”**.

Em receituário médico anexado ao processo e emitido em 08/11/2019 pelo médico pneumologista Paulo H. R. Feitosa (CRM-DF 8.388), o nintedanibe está prescrito na dose de 150mg 02 vezes ao dia.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia

Medicamento

2.2. Princípio Ativo

Nintedanibe

2.3. Registro na ANVISA?

Sim

2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS?

Não

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS:

Não.

2.6. Existe genérico ou similar:

Não

3.CUSTO DA TECNOLOGIA (DF – ICMS 17%):

3.1. Valor dos medicamentos

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PMVG*
Esilato de Nintedanibe	Boehringer Ingelheim	Ofev	60 cápsulas de 150mg	R\$ 12.996,90

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

3.2. Preço de um ano de tratamento com o nintedanibe (Ofev) baseado na posologia prescrita pelo médico assistente e no PMVG

R\$ 155.962,8

3.3. Fonte de custo da tecnologia

PMVG encontram-se disponíveis no portal da ANVISA (Resolução CMED nº 02, atualizada em 01/05/2020)

4. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA

4.1. Sobre a fibrose pulmonar idiopática

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar crônica de etiologia não infecciosa, que acomete preferencialmente indivíduos após os 60 anos de idade e se caracteriza por fibrose progressiva dos pulmões. Clinicamente, o paciente com FPI apresenta dispneia (falta de ar) e tosse, que pioram progressivamente com o passar do tempo, muitas vezes levando o paciente a depender de oxigênio suplementar. Exacerbações da doença são comuns, causando pioras rápidas e frequentemente letais da dispneia. Em termos de exames complementares, a FPI altera significativamente as provas de função pulmonar, gerando um padrão restritivo na espirometria, com redução dos volumes pulmonares, em especial da capacidade vital forçada (CVF), que é o volume máximo de ar exalado a partir do ponto de máxima inspiração. À medida que a FPI progride, o indivíduo vai apresentando um declínio da CVF, que se correlaciona com a piora clínica.

4.2. Sobre o prognóstico da FPI

A FPI é uma doença grave que, além de limitar o indivíduo do ponto de vista funcional por conta da falta de ar, aumenta a mortalidade. Estudo publicado por Nathan *et al* (2011) mostrou que pacientes com doença leve, moderada e grave, categorizados de acordo com a CVF, apresentavam uma sobrevida mediana de 55.6, 38.7 e 27.4 meses, respectivamente¹.

4.3. Sobre o tratamento da FPI

A FPI é uma doença incurável e progressiva. Seu tratamento se baseia em medidas de suporte (oxigenoterapia, reabilitação pulmonar, vacinação apropriada) e no uso de medicações que reduzem o ritmo de declínio da função pulmonar. No momento, há aprovado no Brasil dois fármacos com esse objetivo, o nintedanibe e a pirfenidona. Deve-se ressaltar que esses dois medicamentos apenas retardam a evolução da doença, não levando à sua cura ou impedindo completamente a sua progressão.

Em casos graves e com poucas comorbidades associadas, o transplante de pulmão pode ser uma opção terapêutica.

4.4. Sobre o uso do nintedanibe no tratamento da FPI

O nintedanibe, uma medicação que inibe enzimas tirosino-quinases envolvidas na fibrose pulmonar, mostrou-se eficaz em retardar a taxa de declínio da função pulmonar e prolongar o tempo até a primeira exacerbação nos pacientes com FPI em ensaios clínicos.

O estudo clínico fase II TOMORROW avaliou a eficácia e segurança do nintedanibe em diferentes dosagens no tratamento de pacientes com FPI. Nele, 423 pacientes com FPI receberam diversas dosagens de nintedanibe ou placebo. O subgrupo que recebeu a dosagem de 150mg 2x/dia mostrou uma redução de 68,4% na taxa de declínio anual da capacidade vital forçada em relação àquele que recebeu placebo. Também mostrou que o grupo que recebeu nintedanibe na dose de 150mg 2x/dia apresentou menor taxa de exacerbações da FPI em relação ao grupo placebo (2,4 versus 15.7 por 100 pacientes/ano)².

Os ensaios clínicos fase III INPULSIS-1 e INPULSIS-2 também avaliaram o efeito do nintedanibe no tratamento da FPI. Em conjunto, eles avaliaram um total de 1066 pacientes com FPI, que foram randomizados para receber nintedanibe 150mg 2x ao dia ou placebo. No estudo INPULSIS-1, a taxa de declínio anual da capacidade vital forçada foi menor no grupo nintedanibe do que no grupo placebo, com uma diferença de 125ml/ano entre eles. Resultados similares foram encontrados no estudo INPULSIS-2, que mostrou uma diferença entre os grupos na taxa de declínio da CVF de 93,7ml/ano. O estudo INPULSIS-1 não mostrou diferença entre os grupos nintedanibe e placebo em relação ao tempo até a primeira exacerbação da FPI, porém o estudo INPULSIS-2 mostrou um aumento do tempo até a primeira exacerbação no grupo que fez uso do nintedanibe³.

Os resultados dos estudos TOMORROW, INPULSIS-1 e INPULSIS-2 foram combinados. Um total de 1231 pacientes com FPI foram incluídos na análise combinada (723 receberam nintedanibe e 508, placebo). Novamente, o nintedanibe mostrou-se eficaz em reduzir o ritmo de declínio anual na CVF em relação ao placebo (declínio de 112,4ml/ano no grupo nintedanibe versus declínio de 222ml/ano no grupo placebo, com uma diferença entre eles de 110,9ml/ano). O tempo até a primeira exacerbação foi de maneira estatisticamente significativa maior no grupo nintedanibe⁴.

4.5. Sobre o uso da pirfenidona no tratamento da FPI

A pirfenidona, uma medicação com ação antifibrótica, mostrou-se também capaz de retardar a piora da função pulmonar em pacientes com FPI.

A análise dos dados agrupados de três dos principais ensaios clínicos multinacionais fase III, que avaliaram o uso da pirfenidona no tratamento da FPI

(estudos CAPACITY 004, CAPACITY 006 e ASCEND), incluiu dados de 1.247 pacientes. Após 01 ano de tratamento, a pirfenidona reduziu de maneira estatisticamente significativa a proporção de pacientes que tiveram um declínio $\geq 10\%$ na CVF ou que vieram a falecer. Também foi mostrado benefícios com a pirfenidona em termos de sobrevida livre de progressão, distância caminhada em 6 minutos e na dispneia (falta de ar)⁵.

Nova análise combinada de dados e metanálise dos principais ensaios clínicos que avaliaram o impacto em termos de mortalidade da pirfenidona no tratamento da FPI mostrou que a pirfenidona é associada a uma redução na mortalidade em pacientes com FPI quando comparada ao placebo⁶.

4.6. Comparação do nintedanibe com a pirfenidona no tratamento da FPI

Não há estudos clínicos fase III comparando o uso do nintedanibe com a pirfenidona no tratamento da FPI. Assim, não há evidências científicas que mostrem superioridade de um sobre o outro. As recomendações da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society*, principais sociedades mundiais de pneumologia, recomendam o uso do nintedanibe **OU** da pirfenidona no tratamento da FPI, não tecendo nenhum comentário sobre se um desses tratamentos é melhor opção do que o outro⁷.

4.7. Sobre os custos do tratamento com a pirfenidona

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PMVG*
Pirfenidona	Roche	Esbriet	270 comprimidos de 267mg	R\$ 7.953,03

4.8. Preço de um ano de tratamento com a pirfenidona (Esbriet) baseado na posologia padrão e no PMVG

R\$ R\$ 95.436,36.

5. RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS (CONITEC)

5.1. Recomendações da CONITEC sobre o nintedanibe

A CONITEC, em sua 67^a reunião ordinária, realizada no dia 13 de junho de 2018, recomendou a não incorporação do esilato de nintedanibe para fibrose pulmonar idiopática no SUS, pois se considerou que “*nos estudos apresentados o tempo de acompanhamento dos pacientes, por se tratarem de estudos de curto prazo, geram incertezas em relação a real eficácia do medicamento no retardo da progressão da doença, em especial com relação ao benefício trazido ao paciente em termos de*

resultados de sobrevida e melhora da qualidade de vida” e “há incerteza quanto à prevenção ou redução da deterioração aguda na FPI, evento que foi considerado crítico por preceder hospitalizações e mortes em pacientes com a doença”. Outro motivo levantado para a não incorporação desse medicamento pelo SUS foi a “razão de custo-efetividade alta quando comparada aos melhores cuidados disponibilizados pelo SUS, atrelada a benefício incerto e limitado que gera um impacto orçamentário elevado em 5 anos”.

5.2. Recomendações da CONITEC sobre a pirfenidona

A CONITEC, em sua 73ª reunião plenária realizada no dia 06/12/18 recomendou por unanimidade a não incorporação pelo SUS da pirfenidona para o tratamento da FPI, sendo considerado para tanto “*que a evidência atual mostra um benefício ao paciente em termos de retardo na progressão da doença, ou seja, no declínio da função pulmonar medida em termos da capacidade vital forçada (CVF), no entanto, a fraca evidência quanto à prevenção de desfechos críticos, tais como mortalidade e exacerbações agudas, associadas a um perfil de segurança com um grau importante de incidência de reações adversas e descontinuações, torna o balanço entre os riscos e benefícios para o paciente desfavorável à incorporação do medicamento*”.

6. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

6.1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

A agência inglesa NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), órgão vinculado ao Departamento de Saúde da Inglaterra e responsável por recomendações e diretrizes médicas baseadas em evidências, recomenda o uso da pirfenidona **ou** do nintedanibe como opções para o tratamento de adultos portadores de FPI com CVF entre 50 e 80% do predito, porém condiciona o uso dessas medicações ao seu preço (desconto dado pelo laboratório). Também recomenda que esses medicamentos deverão ser suspensos se houver queda expressiva da CVF (uma queda absoluta de 10% ou mais na CVF predita) ao longo de 12 meses de tratamento^{8,9}.

7. CONCLUSÕES

7.1. Conclusão justificada

Considerando o diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, consoante relatório médico emitido pelo Dr. Alberto G. T. Fonseca;

Considerando que as evidências científicas atuais mostram que tanto o nintedanibe quanto a pirfenidona têm o potencial de retardar a evolução da FPI, uma doença progressiva e frequentemente letal;

Considerando que não há evidências de superioridade do nintedanibe sobre a pirfenidona no tratamento da FPI;

Este NATJUS conclui por considerar a demanda pelo nintedanibe como **JUSTIFICADA COM RESSALVAS**, visto que tanto o medicamento nintedanibe quanto o medicamento pirfenidona têm potencial de retardar os sintomas da doença.

7.2. Há evidências científicas? Sim

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nathan SD et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. 2011;140(1):221.
2. Richeldi L et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079.
3. Richeldi L et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071.
4. Richeldi L et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med*. 2016;113:74.
5. Noble PW et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):243-53.
6. Nathan SD et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):33-41.
7. Raghu G et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3-19.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Published: 6 February 2018.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Published: 27 January 2016.

9. NATJUS RESPONSÁVEL: NATJUS/TJDFT

BSB, 22/05/2020.