



NOTA TÉCNICA Nº 118

Solicitante: Juiz (a) da 12ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0130313-7.2018.8.06.0001

Data: 20/05/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento	2
4. Evidências científicas	3
5. Dos Riscos	5
6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	7
7. Sobre a incorporação pela CONITEC	7
8. Custo da medicação	8
9. Conclusões	9
10. Referências	9



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso do OFEV® (esilato de nintedanibe) para o tratamento da doença codificada por CID J84.1 - Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose (fibrose pulmonar idiopática).

2) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação((ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios bem estabelecidos na literatura.

3) Eficácia do medicamento

O nintedanibe é uma molécula pequena que age como inibidor triplo de tirosina quinase, incluindo os receptores: receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) α e β , receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) 1-3 e receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. O nintedanibe liga-se competitivamente ao sítio de ligação de ATP desses receptores e bloqueia a sinalização intracelular, que é crucial para a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, que são mecanismos essenciais para a patologia da FPI. Além disso, nintedanibe inibe as quinases Flt-3, Lck, Lyn e Src.

O OFEV® (esilato de nintedanibe) é indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI).

A dose de nintedanibe recomendada pelo fabricante é de 150 mg, v.o., duas vezes ao dia. Essa dose pode ser reduzida transitoriamente para 100 mg/dia em função do surgimento de reações adversas.



4) Evidências científicas

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma das formas mais comuns das doenças pulmonares intersticiais, possui caráter crônico e progressivo, restringe-se aos pulmões e sua causa é desconhecida, ocorrendo principalmente em adultos a partir de 50 anos. A FPI se caracteriza pelo espessamento, rigidez e cicatrização do tecido pulmonar (fibrose pulmonar) devido a uma anormalidade na atividade das células epiteliais alveolares, de origem desconhecida (idiopática), alterando a capacidade funcional dos pulmões. Desta forma, as trocas gasosas entre os alvéolos e os vasos sanguíneos pulmonares ocorrem com maior dificuldade, reduzindo o nível de oxigênio na corrente sanguínea e consequente deficiência no seu suprimento para todo o corpo. O curso clínico da FPI é heterogêneo, podendo evoluir lentamente no decorrer dos anos ou apresentar uma progressão mais rápida, principalmente na presença de outras comorbidades. Após o diagnóstico, os pacientes apresentam uma sobrevida mediana de dois a cinco anos, mas estimativas individuais são difíceis de serem feitas. O pior prognóstico da FPI está relacionado com algumas características dos pacientes, como idade superior a 70 anos, história de tabagismo, baixo índice de massa corporal, grande extensão radiológica da doença e aqueles que apresentam hipertensão pulmonar. O tabagismo, a exposição prolongada a contaminantes ou poeiras ocupacionais ou ambientais e a doença do refluxo gastroesofágico são alguns dos fatores associados ao desenvolvimento da FPI.

A FPI é mais comum em homens, geralmente ocorre entre os 50 e 70 anos de idade e em indivíduos com história de tabagismo. A incidência de FPI está em torno de quatro a 16 casos por 100.000 habitantes e a prevalência de 13 a 20 casos por 100.000 habitantes. Nos EUA, estima-se a que FPI afete de 14 a 42 indivíduos para cada 100.000 e que apresente uma incidência de seis a 16 indivíduos para cada 100.000, dependendo dos critérios de diagnósticos utilizados. Um estudo realizado no Reino Unido sugere que mais de 5.000 novos casos de FPI são diagnosticados por ano naquele País, além de ser responsável por mais mortes anuais do que doenças como o câncer de ovário e a



leucemia, contribuindo para que a FPI seja de grande interesse para a saúde pública no Reino Unido. Não existem estudos descrevendo o número de pacientes acometidos pela FPI no Brasil. Em 2013, as doenças do aparelho respiratório foram responsáveis por 11,4% das mortes ocorridas no Brasil e as doenças pulmonares intersticiais (CID-10 J84) responderam por 1,9% destes óbitos.

Apesar de diversas drogas terem sido investigadas em ensaios clínicos randomizados como agentes potenciais para o tratamento da FPI, até o momento, apenas duas substâncias, de fato, mostraram eficácia no tratamento da moléstia: a pirfenidona e o nintedanibe.

O nintedanibe foi inicialmente chamado de BIBF 1120. A molécula é um derivado da família das indolinonas, que foi desenvolvida originalmente como um agente inibidor da angiogênese para ser empregado no campo da oncologia. A droga já foi testada para o tratamento de tumores sólidos de diferentes linhagens, e sua eficácia clínica já havia sido demonstrada, especialmente para câncer de pulmão não pequenas células. Os mecanismos pelos quais o nintedanibe age na FPI envolvem a inibição da atividade de receptores cuja ação depende de tirosina quinases. A droga bloqueia pontos intracelulares de ligação do ATP em tirosina quinases específicas. Como consequência, ocorre a inativação de receptores celulares para mediadores envolvidos no desenvolvimento da fibrose pulmonar, em especial os receptores para FGF e PDGF. Além disso, o nintedanibe também inibe a ação de receptores para VEGF. Como consequência, ocorre prejuízo na proliferação de fibroblastos e redução da deposição de matriz extracelular. O primeiro ensaio clínico randomizado publicado sobre o uso de nintedanibe em FPI denominou-se To imprOve pulMOnaRy fibROsis With BIBF1120 (TOMORROW) e teve uma duração de 12 meses. Naquele estudo, 432 pacientes foram randomizados para receber placebo ou quantidades crescentes da medicação, culminando em 150 mg duas vezes ao dia. O uso de nintedanibe nas doses de 150 mg, duas vezes ao dia, cursou com redução significativa do número de episódios de EAs em comparação ao de placebo. Além disso, ao final do estudo, a intensidade de queda da



CVF no grupo tratado com essas doses da droga foi menor do que a do grupo controle (-0,06 l vs. -0,19 l; $p = 0,06$). Dois ensaios de fase III adicionais, relacionados à eficácia do nintedanibe na FPI, foram desenvolvidos simultaneamente e denominados INPULSIS. Em ambos os ensaios, a dose empregada da medicação foi de 150 mg duas vezes ao dia. No ensaio INPULSIS-1, o uso de nintedanibe levou a uma redução significativa da taxa anual de queda da CVF em comparação ao de placebo (-114,7 ml vs. -239,9 ml). No estudo INPULSIS-2, o uso da medicação também cursou com redução significativa da taxa anual de queda da CVF em relação ao de placebo (-113,6 ml vs. -207,3 ml). Naquele estudo, o uso de nintedanibe também esteve associado a um aumento significativo do tempo para surgimento do primeiro episódio de EA.

Devido a esse conjunto de dados, a atualização de 2015 da diretriz das sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT sobre o tratamento de FPI sugere o uso de pirfenidona ou de nintedanibe como opções terapêuticas para o tratamento da moléstia.

No ano seguinte, revisões sistemáticas foram divulgadas. A maior delas com 30 artigos demonstrou que nenhum tratamento teve melhor desempenho que o placebo. Para a mortalidade por todas as causas, a pirfenidona e o nintedanibe tiveram efeitos que se aproximaram da significância com intervalos credíveis, cruzando ligeiramente o nulo sob um modelo de efeito fixo e randômico. Notavelmente, para a mortalidade específica respiratória, a mortalidade por todas as causas e o declínio percentual da previsibilidade da função pulmonar, nintedanibe e pirfenidona foram praticamente indistinguíveis e nenhuma vantagem clara foi detectada. Embora dois tratamentos tenham sido aprovados para a FPI com base no declínio reduzido da função pulmonar, nenhum deles tem uma vantagem clara sobre os resultados da mortalidade.

Conforme o NICE (Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados), o Nintedanibe é recomendado como uma opção para o tratamento de FPI, somente se:

- ☐ A pessoa tem uma capacidade vital forçada (CVF) entre 50% e 80% do previsto.
- ☐ A empresa oferecer o desconto acordado para o nintedanibe no esquema de acesso dos pacientes.



☐ O tratamento é interrompido se a doença progride (uma redução confirmada na percentagem prevista de CVF de 10% ou mais) em qualquer período de 12 meses.

Esta recomendação é semelhante à da Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: *Una vez evaluada la relación coste/eficacia de nintedanib y pirfenidona, y estimado el impacto presupuestario que supone su introducción en terapéutica, se recomienda priorizar la utilización de nintedanib en aquellos pacientes en los que la evidencia clínica muestra un claro beneficio: FPI leve-moderada, con solicitud para trasplante pulmonar o no candidatos al mismo, patrón no obstructivo -con una razón FEV1/CVF superior a 0,7-, y DLCO predicho de 35%-90%. Una vez instaurado el tratamiento, se debe realizar una evaluación a los 6-12 meses, por si existe falta de respuesta (reducción de CVF >10% o de DLCO \geq 15% en un periodo interanual o inferior) en ese caso habría que suspender el tratamiento y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas.*

5) Riscos

Recomenda-se ingerir a droga com um copo cheio d'água e comida. Os efeitos adversos mais comumente associados ao uso da medicação são de natureza digestiva, em especial, diarreia e náuseas. A diarreia está presente em aproximadamente 62% dos pacientes em uso de nintedanibe, mas costuma ser controlada com a associação de loperamida.

Os dados de segurança fornecidos baseiam-se em dois estudos de fase 3, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, em 1.061 pacientes, comparando o tratamento com nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia com o placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2). Os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao uso de nintedanibe incluíram diarreia, náuseas e vômitos, dor abdominal, diminuição do apetite, perda de peso e aumento das enzimas hepáticas.



6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente não apresenta Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento da FPI. Essa doença foi citada em consulta pública da CONITEC para inclusão na Proposta de Priorização de PCDT's para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras em maio de 2015. No entanto, nenhum grupo que trabalhe com a doença se identificou para subsidiar sua análise. Além disso, os medicamentos pirfenidona e nintedanibe foram citados na consulta pública. Dentre os medicamentos que foram citados como possíveis de serem utilizados no tratamento de FPI, encontram-se disponíveis no SUS:

- Sildenafil - PCDT da Esclerose Sistêmica e PCDT da Hipertensão Arterial Pulmonar – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)
- Azatioprina – CEAF para diversos PCDT's.
- Ciclofosfamida – CEAF para diversos PCDT's.
- Omeprazol – Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF).
- Budesonida – CEAF e CBAF.
- Prednisona – CBAF.

Ressalta-se que nenhum dos medicamentos acima têm indicação em bula para o tratamento da FPI, sendo utilizados de forma off-label.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e



procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, o que antes era o que antes era feito pela extinta Comissão de feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS. antiga e inexistente CITEC/MS. TEC/MS.

A FPI foi citada em consulta pública da CONITEC para inclusão na Proposta de Priorização de PCDT's para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras em maio de 2015. No entanto, nenhum grupo que trabalhe com a doença se identificou para subsidiar sua análise.

8) Custo da medicação

Não há informação sobre a dose diária definida (DDD) para o nintedanibe na Organização Mundial de Saúde (OMS). Por isso, foi utilizado a dose recomendada na bula do fabricante do produto de 150 mg duas vezes ao dia, administrados em intervalos de 12 horas. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 15 de maior de 2018, para os ICMS de 18% e com o imposto desonerado (ICMS de 0%), para compras públicas.

Tabela 1. Preço estimado do tratamento mensal e anual com Nintedanib (Ofev®).

ICMS	Dose diária recomendada	Apresentação	Valor Mensal	Valor Anual
0 %	300 mg	CAP MOLE CT BL AL X 60	R\$ 10183,28	R\$ 122199,36
18 %	300 mg	CAP MOLE CT BL AL X	R\$ 12760,77	R\$ 153129,24

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



9) Conclusões

De acordo com as evidências disponíveis das drogas até o momento usadas no manejo clínico da FPI, apenas os antifibróticos como nintedanib e pirfenidona apresentaram resultados promissores, se utilizadas seguindo critérios claros de início e principalmente de descontinuação da droga.

Entretanto, com as evidências disponíveis até a presente data conclui-se que embora os dois tratamentos tenham sido aprovados para a FPI com base no declínio reduzido da função pulmonar, nenhum deles tem uma vantagem clara sobre os resultados da mortalidade.

10) Referências

CANESTARO, William J. et al. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review and network meta-analysis. *Chest*, v. 149, n. 3, p. 756-766, 2016.

American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb; 161(2 Pt 1):646-64.

Kawano-Dourado L, Kairalla RA, Carvalho CRR . Fibrose Pulmonar Idiopática: Uma Atualização. *Pulmão RJ* 2013;22(1):33-37.

King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1949-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4



Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):431-40. doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI.

BADDINI-MARTINEZ, José et al. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 41, n. 5, p. 454-466, 2015.

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS SE 06/2016 Ofev® (esilato de nintedanibe) para tratamento da fibrose pulmonar idiopática. CATES. 2016.

RICHELDI, Luca et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respiratory medicine*, v. 113, p. 74-79, 2016.

Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Technology appraisal guidance [TA379] Published date: 27 January 2016. NICE.

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015 Fecha de corrección: 21 de noviembre de 2016. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Bula da medicação OFEV® (esilato de nintedanibe). Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. 11/08/2016.