



NOTA TÉCNICA NÚMERO 234

Solicitante: Juíza Dra. Ricci Lobo de Figueiredo Filgueira
da 01ª Vara da Comarca de Aquiraz

Número do processo:

0000719-71.2019.8.06.0034

Data: 26/02/2019

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	3-4
4. Evidências científicas-----	4-7
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	08
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	08
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	08
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	09
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	09
10. Custo da medicação-----	10
11. Conclusões-----	10-14
12. Referências-----	15-16



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se da paciente E.de S. Noronha, DN: 03/11/1944, aposentada, viúva, natural e residente em Aquiraz-CE, segundo relatório médico do Hospital de Messejana com diagnóstico de “doença fibrosante pulmonar associada a bronquiectasias e padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) provável” (CID não disponível) necessitando o uso de nintedanibe 150mg 01 comp ao dia por 7 dias, a seguir 01cp duas vezes ao dia (não consta o período do tratamento sugerido)

2) Considerações teóricas

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma específica de pneumonia intersticial idiopática crônica, fibrosante e de caráter progressivo. Ela ocorre primariamente em adultos idosos, predominantemente nas sexta e sétima décadas, além de ser restrita aos pulmões. O padrão histológico e/ou radiológico associado à FPI é o de pneumonia intersticial usual (PIU). O diagnóstico de FPI é baseado na ausência de uma causa conhecida de fibrose pulmonar, associada à presença de padrão PIU. Esse é o aspecto chave no processo de diagnóstico. Mesmo quando a biópsia pulmonar cirúrgica (BPC) revela o padrão histológico de PIU, é necessário excluir outras condições clínicas que se associam com esse padrão, incluindo doenças do tecido conjuntivo, pneumonite de hipersensibilidade na fase crônica (PHC), lesão pulmonar por drogas, asbestose, fibrose pulmonar familiar e síndrome de Hermansky-



Pudlak. Não se dispõe no relatório desses dados clínicos relacionados embora se encontre dados dos exames de função pulmonar e da TCAR tórax.

3) Eficácia do medicamento

O nintedanibe (nome comercial, OFEV® 100 mg e 150 mg, cápsula com 100 mg de nintedanibe e 150 mg de nintedanibe respectivamente), atua inibindo a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, que são células envolvidas no desenvolvimento da fibrose pulmonar idiopática. O nintedanibe atua tratando e diminuindo a progressão da doença. Nintedanibe (OFEV®) é indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática, segundo bula ANVISA/Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

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. A dose de nintedanibe recomendada pelo



fabricante é de 150 mg, via oral, duas vezes ao dia. Essa dose pode ser reduzida transitoriamente para 100 mg/dia em função do surgimento de reações adversas. 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.

4) Evidências científicas

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.

Segundo Relatório de Recomendação CONITEC:

A diferença na taxa de variação anual ajustada da capacidade vital forçada (CVF) foi de 125,3 ml (IC95% 77,7 a 172,8 ml, $P < 0,001$) no estudo INPULSIS-I e de 93,7 ml (IC95% 44,8 a 142,7 ml, $P < 0,001$) no INPULSIS-II. No estudo INPULSIS-I não houve diferença significativa entre os grupos nintedanibe e placebo no tempo até a primeira exacerbação aguda. Em INPULSIS-II, houve um benefício significativo com nintedanibe vs. placebo (HR 0,38, IC95%, 0,19 a 0,77, $P = 0,005$). O evento adverso mais frequente nos grupos nintedanibe foi diarreia, responsável por 5% de pacientes terem deixado o estudo. Os desfechos de qualidade de vida (medido por meio do escore total de St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) e tempo para a morte, não apresentaram diferenças significativas.

De acordo com a Diretriz do NICE (2017) não há evidência conclusiva que o uso de quaisquer intervenções farmacológicas modificadoras da doença aumente a sobrevida de pessoas com FPI. A diretriz recomenda o uso do nintedanibe e da pirfenidona (condicionada a preço, a condição de a pessoa possuir capacidade vital forçada entre 50% e 80% do valor predito e a descontinuidade do tratamento em caso de progresso da doença). Em relação ao uso da ambrisentana, azatioprina, bosentana, cotrimoxazol, micofenolato de mofetil, prednisolona, sildenafil e warfarina a recomendação é para a não utilização. Há uma recomendação condicional ao uso da n-acetilcisteína cujos benefícios ainda são incertos e a recomendação de tratar as comorbidades de acordo com as melhores práticas

A DIRETRIZ DE ATENÇÃO DA PRÁTICA CLÍNICA OFICIAL DA SOCIEDADE TORÁCICA AMERICANA (ATS) FOI APROVADA PELO ATS, MAIO DE 2015, SOCIEDADE EUROPEIA RESPIRATÓRIA (ERS), ABRIL 2015, SOCIEDADE RESPIRATÓ-



RIA JAPONESA (JRS), ABRIL DE 2015, E ASSOCIAÇÃO TORÁCICA LATINO-AMERICANA (ALAT), ABRIL 2015 que recomenda:

Sugerimos que os médicos utilizem nintedanibe em pacientes com FPI (recomendação condicional, confiança moderada nas estimativas de efeito).

Esta recomendação atribui um grande valor ao potencial benefício do nintedanibe em desfechos importantes para o paciente, como a progressão da doença, medida pela taxa de declínio da CVF e mortalidade, e um valor mais baixo nos efeitos adversos potencialmente significativos e no custo esperado do tratamento. Ao contrário dos inibidores de tirosina quinase mais seletivos, o nintedanibe parece ter algum benefício em termos de desfechos importantes para o paciente, em pacientes com FPI, embora nenhum efeito significativo sobre a mortalidade geral tenha sido observado. As preocupações baseadas nos custos atuais podem limitar a viabilidade e o uso. Essas considerações são importantes, foram discutidas pelo comitê como parte da recomendação e devem ser levadas em conta em qualquer decisão de tratamento. Os efeitos adversos foram comumente relatados com a terapia com nintedanibe, especificamente diarreia, e os pacientes devem ser informados sobre isso ao decidir sobre o tratamento. Como observado anteriormente, não houve aumento de eventos adversos graves com nintedanibe, e relativamente poucos pacientes descontinuaram a droga do estudo secundário a efeitos adversos. É digno de nota que um membro do comitê achou que a recomendação deveria ser forte a favor; todos os outros membros concordaram com uma recomendação condicional. Tal como acontece com outras intervenções, as evidências disponíveis se concentra em pacientes com FPI com comprometimento leve a moderado em TFPs. Não se sabe se os benefícios terapêuticos seriam diferentes em pacientes com um comprometimento mais grave nos testes de função pulmonar ou naqueles com ou-



tras comorbidades. Alguns dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos incluíram pacientes com um padrão de imagem de tomografia computadorizada de alta resolução que sugeria padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) (e foi designado como “padrão provável de PIU”), em vez daqueles com padrão definido de PIU (isto é, sem confirmação de biópsia pulmonar cirúrgica em pacientes cuja tomografia computadorizada de alta resolução não havia demonstrado um padrão consistente com PIU definitivo). A evidência não permite sugestões sobre a duração ideal da terapia, e não se sabe quanto tempo o efeito do tratamento permanece com a terapia medicamentosa em curso. Os ensaios de nintedanib no futuro devem centrar-se nos doentes com FPI com enfraquecimento dos TFP mais severa do que leve a moderada. Mais informações sobre a duração adequada do tratamento também são necessárias.

William J. Canestaro e cols. em Revisão Sistemática e Meta-Análise de Rede para o Tratamento Medicamentoso da Fibrose Pulmonar Idiopática (CHEST 2016) concluem:

Notavelmente, para a mortalidade específica respiratória, a mortalidade por todas as causas e o declínio em percentual da CVF, nintedanibe e pirfenidona foram virtualmente 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.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O Ministério da Saúde do Brasil não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da FPI. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são sintomáticos (tosse, dispneia, depressão, ansiedade)



além do reconhecimento e tratamento de comorbidades (refluxo gastroesofágico, distúrbios do sono) com antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia, reabilitação pulmonar, vacinação todos paliativos e transplante de pulmão.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

O nintedanibe (OFEV®) tem indicação aprovada na ANVISA para o tratamento e retardo da progressão da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).

Também está indicado em combinação com o docetaxel para tratamento de pacientes com câncer de pulmão de pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma, após primeira linha de quimioterapia à base de platina.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião do plenário, no dia 06/12/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do nintedanibe para o tratamento da FPI. Foi considerado que a evidência atual não demonstra um benefício claro ao paciente associado a um perfil de segurança desfavorável com uma alta taxa de eventos adversos e descontinuação do tratamento. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 408/2018.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento Nintedanibe (OFEV®) não consta em nenhuma lista de medicamentos do serviço público.



9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não há no momento, um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Fibrose Pulmonar Idiopática.

As Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia não contemplam o uso de nitunimabe, mas são de 2012.

Em publicação da Sociedade Brasileira de Pneumologia sobre 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.

10) Custo do medicamento (OFEV®)

Tabela de preços da medicação (preço por)				
PF	PMC ICMS	PMG	Custo médio estimado do	Custo global médio estimado do
	0%			

					tratamento mensal	tratamento (ano)
		R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
Medicamento		12.615,56	16.923,32	21.062,05	17.000,00	204.000
OFEV®						
150mg						
150 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 60		PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo				

11) Conclusões

Em resposta aos questionamentos da Magistrada:

- a) **Há protocolos clínicos e terapêuticos, no âmbito do Ministério da Saúde, para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora? Justificar a conclusão à luz da chamada "medicina das evidências"**

Não há PCDT do Ministério da Saúde embora existam evidências científicas sobre o uso do Nintedanibe na Fibrose Pulmonar Idiopática conforme item 04. Nintedanibe e pirfenidona foram virtualmente indistinguíveis e nenhuma vantagem clara foi detectada para a mortalidade específica respiratória, a mortalidade por todas as causas e o declínio em percentual da CVF. 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.



b) Quais as diretrizes nacional e internacional quanto ao uso do medicamento/tratamento requerido pela parte autora?

As diretrizes nacional e internacional (2015) consideram o uso do Nintedanibe, um inibidor da tirosina quinase com múltiplos alvos com recomendação condicional para uso, com confiança moderada nas estimativas de efeito. Vide item 04.

c) O protocolo nacional para o tratamento da moléstia da parte autora está em consonância com a diretriz/protocolo internacional? Sendo negativa a resposta, informar o motivo?

A Sociedade Brasileira de Pneumologia em publicação de 2015 corrobora a atualização de 2015 da Diretriz das Sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT sobre o tratamento de FPI.

d) Considerando a resposta dada ao quesito anterior, na opinião do Órgão consultado, levando em conta a relação custo-benefício (montante dos gastos dispendidos com o protocolo atual x benefícios da atualização desse, inclusive os de caráter preventivo), seria recomendável a alteração da diretriz praticada como forma de atender adequadamente demandas de igual natureza, ou de promover a realização eficiente da correlata despesa pública?

Segundo relatório de Recomendação da CONITEC:

Considerou-se 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 Nintedanibe 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. Além disso, há incerteza quanto à prevenção ou redução da deterioração aguda na Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), evento que foi considerado crítico por preceder hospitalizações e mortes em pacientes com a doença. A tecnologia apresenta 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.

As diretrizes internacionais consideram que as preocupações baseadas nos custos atuais podem limitar a viabilidade e o uso do medicamento. Essas considerações são importantes, foram discutidas pelo comitê como parte da recomendação e devem ser levadas em conta em qualquer decisão de tratamento.

e) **O medicamento/tratamento requerido pela parte autora possui aprovação pela ANVISA?**

O medicamento Nintedanibe (OFEV®) é aprovado pela ANVISA e tem o registro 103670173. Vide item 06

f) **Conforme o quadro de saúde apresentado pela parte autora, sendo positiva a resposta ao quesito “a”, indaga-se, no caso de estar referida parte submetida ao citado protocolo, se esta está a sofrer algum prejuízo no resguardo a seu direito à saúde? Se a resposta for afirmativa, esclarecer e justificar.**

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar rara caracterizada por perda progressiva da função, dispneia e tosse. A FPI tem um curso clínico variável, caracterizada pela piora



progressiva da função pulmonar em associação com a deterioração da qualidade de vida e um mau prognóstico. No SUS estão disponíveis apenas cuidados paliativos para o tratamento da doença e o transplante de pulmão.

g) Considerando as respostas aos quesitos anteriores, pode-se afirmar que o tratamento/medicamento requerido na inicial é imprescindível à garantia da saúde ou da dignidade da parte requerente?

O medicamento nintedanibe requerido na inicial não é imprescindível à garantia da saúde ou da dignidade da parte requerente.

A FPI é uma doença pulmonar debilitante, de etiologia desconhecida, heterogênea, de curso clínico imprevisível e fatal. Até o momento poucas opções terapêuticas se mostraram eficazes no seu tratamento de forma a retardar sua progressão e possibilitar maior sobrevida, a mediana de sobrevida da FPI é de 2-5 anos, mas estimativas individuais são difíceis de serem feitas.

A forma evolutiva mais comum é de declínio funcional lento e progressivo, mas períodos mais ou menos longos de estabilidade podem ser observados. O medicamento nintedanibe não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2018) nem é disponível no SUS. A CONITEC em seu último relatório de 2018 deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática no SUS por “apesar da evidência atual mostrar benefício em termos de retardo na progressão da doença, ou seja, no declínio da função



pulmonar medida em termos da capacidade vital forçada (CVF), a evidência quanto à prevenção de desfechos críticos tais como mortalidade e exacerbações agudas é de baixa qualidade e estão associadas a um perfil de segurança com um grau importante de incidência de reações adversas e descontinuações, o que torna o balanço entre o riscos e benefícios para o paciente, desfavorável à incorporação do medicamento”.

12) Referências

1. José Baddini-Martinez e cols. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. J Bras Pneumol. 2015; 41(5): 454-466.



2. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.* 2012;38(supl.2):S1-S133.
3. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, 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) 192:e3–19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST
4. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1079–1087.
5. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071–2082.
6. Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Relatório de Recomendação no. 419. CONITEC. Dez, 2018.
7. Nota Técnica número 76. NAT-JUS/CE



8. Canestaro, William J. *et al.* Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. CHEST , Volume 149 , Issue 3 , 756 – 766. March, 2016.
9. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Technology appraisal guidance. Published: 27 January 2016. nice.org.uk/guidance/ta379©
10. Esilato de nintedanibe (OFEV®) em Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos-CMED. Secretaria Executiva. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. *Atualizada em 19/11/2018*
11. OFEV® (esilato de nintedanibe). Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Bula. ANVISA
12. Hajari Case A, Johnson P. Clinical use of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Resp Res* 2017; 4:e000192. doi:10.1136/ bmjresp-2017-000192