



NOTA TÉCNICA Nº 492

Solicitante: Juiz Emilio de Medeiros Viana da
Comarca de Fortaleza 15ª Vara da Fazenda
Pública

Número do processo: 0261012-
88.2020.8.06.0001

Data: 02/12/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Página
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2-3
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas	3-4
4. Sobre a liberação na ANVISA	5
5. Custo da medicação	5-6
6. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	6
7. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	7
8. Conclusões	7-11
9. Referências	11-13



1) Tema

Trata-se de nota técnica sobre pedido de avaliação a respeito do uso da medicação OFEV® (nintedanibe) 150 mg de 12/12h – 60 comprimidos por mês para paciente com diagnóstico de Fibrose Pulmonar (CID J 84.1) que não respondeu ao tratamento com corticoide e azatioprina, conforme relatório médico.

2) Considerações teóricas

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é definida como uma forma crônica específica da pneumonia intersticial fibrosante progressiva de causa desconhecida, que corresponde ao padrão histológico e radiológico da pneumonia intersticial usual (PIU). A doença é limitada aos pulmões e ocorre primariamente em homens idosos sendo caracterizada pela piora progressiva da dispneia e da função pulmonar em associação com um mau prognóstico. Como uma doença progressiva, a FPI deteriora seriamente a qualidade de vida relacionada a saúde. A FPI é a mais comum entre todas as doenças intersticiais crônicas que acometem o pulmão e sua história natural é variável e imprevisível e compreende uma evolução progressiva do processo fibrótico com eventuais respostas terapêuticas. Seu curso, porém, na maioria das vezes, é inexorável rumo ao óbito por insuficiência respiratória e hipoxemia grave ou outras enfermidades relacionadas com a fibrose pulmonar. O declínio reflete a progressiva acumulação da matriz extracelular, que resulta na destruição arquitetural do pulmão. O prognóstico da FPI é terrível, com metade de todos os pacientes progredindo para a morte por insuficiência respiratória dentro de 3 a 5 anos a partir do diagnóstico inicial com uma mediana de sobrevivência a partir do diagnóstico de 2 a 3 anos, variando de 27,4 meses para aqueles com doença severa (CVF =70% predito). A definição da FPI requer a exclusão de outras formas de doença pulmonar intersticial (ILD) associada com exposição ambiental, medicamentos ou doença sistêmico, seus sintomas habituais são dispneia progressiva e tosse, que podem ser incapacitantes. O diagnóstico é frequentemente desconsiderado, sendo os sintomas atribuídos ao



tabagismo, DPOC ou até mesmo ao envelhecimento. Ocasionalmente, a doença é detectada em fase assintomática. O exame físico demonstra estertores em velcro nas bases pulmonares em até 90% dos casos. O baqueteamento digital é observado em 30-40% dos casos. Achados de hipertensão pulmonar podem ser observados em fases tardias da doença. A incidência da doença aumenta com o avanço da idade, ocorrendo tipicamente na sexta ou sétima década de vida, sendo raros os casos em pacientes com menos de 50 anos. A doença é mais prevalente em homens e fumantes. O prognóstico da FPI é ruim. Alguns estudos sugerem que a mediana do tempo de sobrevivência a partir do diagnóstico é de 2 a 3 anos. Sabe-se que o curso da doença é bastante variável e individualmente bastante difícil de ser previsto em um paciente, com alguns deles experimentando um rápido declínio, outros um progresso muito mais lento e há pacientes que apresentam períodos de relativa estabilidade intercalada com deterioração aguda na função pulmonar. A deterioração aguda em pacientes com FPI pode ocorrer a qualquer tempo, tendo causas diversas, tais como uma infecção viral ou ainda ter causa desconhecida, situação na qual é definida como exacerbação aguda. Este quadro não está bem esclarecido, possivelmente fatores como infecções virais ocultas ou poluição do ar com subsequente aceleração da resposta fibroproliferativa podem estar envolvidos no processo.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas

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). 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 por sua vez são mecanismos essenciais para a patologia da FPI. Além disso, nintedanibe inibe as quinases Flt-3, Lck, Lyn e Src. O nintedanibe, portanto,



atua inibindo a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, células envolvidas no desenvolvimento da fibra do colágeno na FPI diminuindo a progressão da doença em um amplo perfil de fenótipos de pacientes com FPI.

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. 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) Sobre a liberação na ANVISA

Registro: 103670173

Produto: OFEV

Classe Terapêutica: antineoplásico

Autorização: 1003678

Processo: 25351. 456304/2015-63

Validade: 10/2025

Indicações: OFEV é indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI). É também indicado em combinação com o docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma, após primeira linha de quimioterapia à base de platina. Além disso, foi incluída a indicação para o tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES)

5) Custo da medicação



MEDICAMENTO OFEV (BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA 150 MG CAP MOLE CT BL AL ALX 60	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMGV ICMS 0%	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
	3717,24	10961,45	13735,9 1	10961,45	131.537,40
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

6) Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS

A CONITEC, em sua 67ª reunião ordinária, realizada no dia 13 de junho de 2018, recomendou a **NÃO** incorporação do esilato de nintedanibe para fibrose pulmonar idiopática no SUS. 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 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 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.

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

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 antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia, todos paliativos e transplante de pulmão.

8) Conclusões

Em resposta aos questionamentos

- a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de *Off Label*? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Resposta: A medicação não tem finalidade curativa, mas tem comprovação científica em estudos controlados e cegos na melhora da qualidade de vida.

Desenvolvido originalmente como um agente inibidor da angiogênese para ser empregado no campo da oncologia, os mecanismos pelos quais o nintedanibe age na fibrose pulmonar 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. Evidências mais recentes



indicam que o nintedanibe ainda pode reduzir a produção do TGF- β , inibir a formação de redes de fibrinas de colágeno e estimular a produção da proteína D do surfactante. Os estudos feitos com a medicação têm como desfechos o declínio na CVF, Tempo até uma exacerbação aguda, alteração no escore SGRQ, redução de mortalidade e eventos adversos, além de alta. A medicação está contraindicada para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao nintedanibe, amendoim, soja ou qualquer excipiente e durante a gravidez. Não há informações suficientes no relatório médico que nos deem subsídios para contraindicação da medicação para o caso em questão.

- b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

Resposta: O paciente encontra-se com limitação funcional moderada do ponto de vista de vista espirométrico e clínico, mantendo a sua capacidade vital forçada igual a 42% e a DCLO=29%, de acordo com o relatório do médico assistente.

- c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: O SUS oferece tratamento e medicações visando o manejo e controle dos sintomas da doença, além da possibilidade de realização do transplante de pulmão. São elas: antitussígenos, morfina, corticoterapia e oxigenoterapia, no caso em questão há relato do uso de corticoides e azatioprina sem resposta satisfatória. Não há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos.



- d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida do mesmo? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: 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 pela CONITEC.

O NICE (national institute for health and clinical excellence), órgão responsável pela introdução de tecnologias no Sistema de Saúde Britânico recomenda o uso de Nintedanibe, desde que seja respeitado os seguintes critérios: a pessoa tenha a Capacidade Vital Forçada (CVF) preditiva entre 50 e 80%; o tratamento é suspenso em caso de declínio absoluto de 10% ou mais na CVF preditiva em qualquer período de 12 meses.

- e) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Resposta: Possui registro na ANVISA, porém não está disponibilizado pelo SUS.

- f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia teria a mesma eficácia do que o fármaco requerido?

Resposta: O SUS oferece antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia, (tratamentos sintomáticos/paliativos), e transplante de pulmão. Não há indicação de cirurgia, radioterapia ou quimioterapia.



- g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Resposta: Apesar de diversas drogas terem sido investigadas em ensaios clínicos randomizados como agentes potenciais para o tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), até o momento, apenas duas substâncias, de fato, mostraram eficácia no tratamento da moléstia: a pirfenidona e o nintedanibe. Os mecanismos pelos quais a pirfenidona atua parecem ser pleomórficos, mas ainda não estão completamente esclarecidos. Dados experimentais indicam que a droga diminui a expressão genética de pró-colágenos, TGF- β e PDGF, além de inibir a produção de TNF- α . Os dados conflitantes dos dois estudos CAPACITY no tocante ao ritmo de queda da CVF, seu desfecho primário, levaram à realização de um ensaio clínico denominado Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (ASCEND). Naquele estudo, 277 pacientes com FPI receberam placebo, enquanto 278 foram medicados com pirfenidona na dose de 2.403 mg/dia por 52 semanas. O uso de pirfenidona esteve associado a um menor ritmo de queda da CVF e a um maior tempo livre de progressão da doença. Ao final do estudo, o grupo controle mostrou uma média de queda na CVF de 428 ml, enquanto, no grupo medicado, esse valor foi de 235 ml. Quando os dados de mortalidade dos estudos CAPACITY foram analisados em conjunto com os do ASCEND, as taxas de mortalidade, por qualquer causa e por FPI, nos grupos pirfenidona foram significativamente inferiores às nos grupos placebo. É importante ressaltar que, no presente momento, as evidências quanto à eficácia de ambas as drogas se restringem à FPI, mas não a outras formas de doenças intersticiais pulmonares fibrosantes, tais como PHC ou comprometimento pulmonar por doenças colágeno-vasculares. Além disso, no presente momento, não há indicação para o uso das duas drogas em associação, ainda que um estudo inicial tenha sugerido a segurança dessa. A opção por uma ou outra medicação deve ser feita



individualmente, e basear-se em aspectos como disponibilidade do produto no mercado, comorbidades, aderência e tolerabilidade dos pacientes aos efeitos adversos, ou ainda a falha prévia do uso de terapia.

- h) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Resposta: Os tratamentos disponibilizados pelo SUS são para tratamento dos sintomas da doença e não tem a mesma eficácia do fármaco requerido nos autos.

- i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.

Resposta: O custo médio estimado do tratamento em 1 ano seria de R\$ 131.537,40 (cento e trinta e um mil, quinhentos e trinta e sete reais e quarenta centavos).

- j) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde?

Resposta: As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança do nitedanibe para tratamento da FPI é baseada em ensaios clínicos randomizados de fase II e III. Entretanto, embora tenha sido comprovado uma melhora na qualidade de vida com base no declínio reduzido da função pulmonar, não se demonstrou uma vantagem clara sobre os resultados da mortalidade.

9) Referências



1. Esilato de nintedanibe para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática. Relatório de Recomendação da CONITEC. Ministério da Saúde. Julho 2018.
2. José Baddini-Martinez, Bruno Guedes Baldi, Cláudia Henrique da Costa, Sérgio Jezler, Mariana Silva Lima, Rogério Rufino. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. J Bras Pneumol. 2015;41(5):454-466
3. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2015;45(5):1434-45. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00174914>
4. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2011;365(12):1079-87.
5. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2071-82. Erratum in: N Engl J Med. 2015;373(8):782.
6. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. N Engl J Med. 2015;372(13):1189-91.
7. 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(2):e3-e19.
8. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2015;45(5):1382-92.
9. Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. J Lab Clin Med. 1995;125(6):779-85.



10. Carter NJ. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs*. 2011;71(13):1721-32.
11. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1061-9
12. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med*. 2002;41(12):1118-23.
13. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040-7
14. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821-9.
15. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-9.
16. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92.