



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

NOTA TÉCNICA 36/2020 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: **6ª Vara Federal Cível de São Paulo /SP – GA06 – TRF3**
- 1.3. Processo nº: **5018645-35.2019.403.6100**
- 1.4. Data da Solicitação: **10/03/2020**
- 1.5. Data da Resposta: **17/03/2020**

2. Paciente

- 2.1. Nome: [REDACTED]
- 2.2. Data de Nascimento/Idade: **26/03/1956 – 63 anos**
- 2.3. Sexo: masculino
- 2.4. Cidade/UF: São Paulo - SP
- 2.5. Histórico da doença: Paciente portador de **fibrose pulmonar (FPI) (CID J84.1)** recém diagnosticada por meio de história clínica e tomografia de tórax, a qual mostrou achados característicos (padrão reticular e faveolamento, com predominância basal e subpleural e ausência de achados inconsistentes). A prova de função pulmonar mostra capacidade vital forçada inferior a 50%.

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

1. Se, de fato, a medicação requerida foi aprovada pela Anvisa, e se está na listagem e nos protocolos do 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 antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia, todos paliativos, e transplante de pulmão. De acordo com a Diretriz do *The*



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (atualizada em 2017) não há evidência conclusiva que o uso de quaisquer intervenções farmacológicas modificadoras da doença aumente a sobrevida de pessoas com FPI⁽¹⁻⁹⁾.

A diretriz recomenda o uso do nintedanibe e da pirfenidona (condicionada a preço, a condição da pessoa possuir **capacidade vital forçada entre 50% e 80% do valor predito** e a descontinuidade do tratamento em caso de progressão 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⁽⁹⁾.

2. Se há medicação e tratamento para o quadro de saúde específico do demandante, já padronizados no âmbito do SUS, com menor preço e mesma eficácia;

Não há.

3. Se há alguma contra-indicação ou restrição médica ao medicamento/tratamento objeto desta ação;

Não há contra-indicação, apenas cuidados relacionados aos efeitos colaterais; como sangramentos, eventos tromboembólicos arteriais, diarreia, lesão hepática droga-induzida.

4. Se há entidade pública responsável, no âmbito do SUS, pelo fornecimento do remédio e órgão no qual deve ser apresentado o pedido;

A droga não foi incorporada ao SUS.

5. Quaisquer outros esclarecimentos que considerarem relevantes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**

4.2. Princípio Ativo: **nintedanibe**

4.3. Registro na ANVISA: **1.0367.0173**

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: **Não**



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: **Não há**

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: **Não existe**

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: **Esilato de nintedanibe**

4.7.2. Laboratório: **Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA**

4.7.3. Marca comercial: **OFEV**

4.7.3. Apresentação e posologia: 150 mg cap mole ct bl al al x 60.

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: cápsulas - 150 mg duas vezes por dia administrados em intervalos de 12 horas. O tratamento pode ter a dose reduzida para 100 mg, duas vezes ao dia ou ainda ser interrompido em caso de reações adversas ou elevação de transaminases hepática (>3 vezes o limite superior de normalidade) até que as situações tenham sido solucionadas.

4.8.2: Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 13.561,30**

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: **R\$ 22.588,29**

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Referência março/2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: **não incorporada ao SUS (dezembro de 2018)**

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

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



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001

Fones: 3258-9084 / 3259-0142

fibroblástico (FGFR) 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 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.

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma crônica específica da pneumonia intersticial fibrosante progressiva de causa desconhecida, que corresponde ao padrão histológico e radiológico da pneumonia intersticial usual (PIU). É uma doença limitada aos pulmões e ocorre primariamente acima dos 50 anos sendo 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. Estima-se que no Brasil, mais de 8 mil novos pacientes por ano sejam afetados pela doença (1-14).

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 (14), sendo que alguns deles experimentam um rápido declínio, outros apresentam um progresso muito mais lento e há pacientes que apresentam períodos de relativa estabilidade intercalada com deterioração aguda na função pulmonar apresentam períodos de relativa estabilidade intercalada com deterioração aguda na função pulmonar (9-14)

Quanto às evidências científicas, 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) (9-14).

O evento adverso mais frequente nos grupos nintedanibe foi diarreia, responsável por 5% de pacientes terem deixado o estudo. Os desfechos de



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

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.

As análises de custo-utilidade e custo-efetividade resultaram em R\$ 490.296,21 por ano de vida ganho e R\$ 606.140,45 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). O modelo se baseou em dados de qualidade baixa (mortalidade) a muito baixa (exacerbação aguda) que adicionam um grau importante de incerteza nas probabilidades utilizadas. Há incertezas em relação a população da coorte hipotética, uma vez que os dados não estão disponíveis (14).

Quanto à experiência Internacional, o NICE (Inglaterra) recomenda o uso do nintedanibe como opção de tratamento para pacientes com FPI apenas nos casos em que o paciente apresentasse CVF entre 50 % e 80 % do valor predito, negociação de preço e interrupção do tratamento em caso de progressão da doença.

O Canadá recomenda o medicamento nas mesmas condições contanto que o custo do medicamento não exceda o valor planejado para o medicamento pirfenidona. A Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia) aprovou para uso em pacientes com uma CVF predita menor ou igual a 80%. A *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – PBS (Austrália) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – Infarmed (Portugal) recomendaram a inclusão do nintedanibe para tratamento da FPI sobre certas condições; concluindo que o medicamento permite, para alguns pacientes uma significativa melhora frente aos melhores cuidados de suporte.

A recomendação preliminar da CONITEC realizada no dia 13 de junho de 2018, recomendou a **não incorporação no SUS do esilato de nintedanibe para fibrose pulmonar idiopática**. Considerou-se que a evidência tem importantes incertezas em relação a eficácia do medicamento a longo prazo, e nos desfechos de sobrevida e melhora da qualidade de vida além da grande incerteza quanto a redução de episódios de deterioração aguda. A tecnologia mostrou uma razão de custo-efetividade e impacto orçamentários muito altas quando comparada aos melhores cuidados. A análise identificou e considerou a existência de opção terapêutica que pode ser demanda à comissão em curto prazo. Porém, a recomendação da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) foi contrária à CONITEC, e sua sugestão é seguir as recomendações adotadas pela “Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH” por estas serem mais coerentes e exibirem características apropriadas para realidade brasileira, ou seja, indicar o medicamento Nintedanibe quando:



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

- CVF maior ou igual a 50% do valor predito e que o tratamento fosse descontinuado se:
 - CVF absoluta declinasse pelo menos 10% dentro de um intervalo de 12 meses
 - O paciente deve estar sob cuidado de um especialista com experiência no diagnóstico e manejo da FPI
 - Custo do medicamento não exceda o valor planejado para o medicamento pirfenidona.

A deliberação final da CONITEC realizada em dezembro de 2018, apesar de considerar a evidência atual que mostra benefício em termos de retardo na progressão da doença, ou seja, no declínio da função pulmonar medida em termos da capacidade vital forçada (CVF), foi desfavorável à incorporação do medicamento no SUS.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do nintedanibe para tratamento da FPI é baseada em ensaios clínicos randomizados de fase II e III. Para o desfecho primário, variação da taxa ajustada de CVF, o medicamento mostra um considerável benefício, embora não esteja claro a relação deste parâmetro com o benefício em termos de sobrevida. Para este desfecho o nível de evidência foi moderado. Para outros desfechos secundários, porém importantes como mortalidade, tempo até a primeira exacerbação aguda e qualidade de vida, o nível de certeza na evidência foi de nível baixo a muito baixo o que torna incerto se o medicamento realmente traz algum benefício quanto a esses resultados. Especificamente em relação as exacerbações agudas, sabe-se que é um desfecho grave que precede a maioria das mortes por FPI e pode levar a uma queda brusca na função pulmonar, no entanto, não há estudos que evidenciem com uma maior certeza um benefício neste sentido do nintedanibe comparado à melhores cuidados.

Os estudos TOMORROW, INPULSIS I e II avaliaram em sua maioria pacientes com função pulmonar normal e com CVF acima de 50% e que ao longo do estudo não progredissem para a necessidade de transplante. Como não foram avaliados pacientes com função pulmonar abaixo de 50%, não há dados robustos sobre o benefício nessa população nem há estudos que indiquem benefício em



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

pacientes sujeitos ao transplante pulmonar ou que progridem para tal condição (6-14).

Destaca-se a perda considerável de participantes em ambos os estudos, sendo maior no grupo do nintedanibe, contribuindo para aumentar as incertezas quanto ao real efeito do medicamento na progressão da doença.

A Sociedade SBPT considera que o ideal seria o fornecimento do agente antifibrótico para todos os doentes aos quais médicos pneumologistas atuantes em centros de referência para tratamento da FPI viessem a prescrever, desse modo cabendo ao especialista a decisão final sobre o que é melhor para os pacientes sob o seu cuidado. Contudo, num contexto de custos crescentes com a saúde e diante da existência de tetos para gastos, a SBPT avalia como aceitável limitar o uso do medicamento aos pacientes com maiores chances de resposta terapêutica. Desta forma, a sugestão é seguir as recomendações adotadas pela “Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH” por estas serem mais coerentes e exibirem características apropriadas para realidade brasileira.

5.3. Conclusão Justificada:

Considerando a evidência atual que mostrou benefício em termos de retardo na progressão da doença, ou seja, no declínio da função pulmonar medida em termos da capacidade vital forçada (CVF), e embora a evidência quanto à prevenção de desfechos críticos tais como mortalidade e exacerbações agudas é de **baixa qualidade**, e ainda a **CONITEC não aprovou seu uso** pelo SUS; **não há novos estudos que justifiquem o seu uso atual.**

5.4. Referências bibliográficas:

1. National Institute For Health and Care Excellence. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. 2016 [citado 3 de maio de 2018]. 39 p. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597>
3. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, 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. 15 de julho de 2015;192(2):e3-19.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001

Fones: 3258-9084 / 3259-0142

4. Poletti V, Ravaglia C, Buccioli M, Tantalocco P, Piciucchi S, Dubini A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognostic evaluation. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2013;86(1):5–12.
5. Adalberto Sperb Rubin, Alfredo Nicodemos da Cruz Santana, André Nathan Costa, Bruno Guedes Baldi, Carlos Alberto de Castro Pereira, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho -, et al. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* v. 38. junho de 2012;S1–133.
6. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J.* julho de 2016;48(1):187–95.
7. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* setembro de 2015;46(3):795–806.
8. Baddini-Martinez J, Pereira CA. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? *J Bras Pneumol.* 2015;41:560–1.
9. National Institute For Health and Care Excellence. Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management [Internet]. 2013 [citado 3 de maio de 2018]. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/cg163/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109690087877
10. 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.* 29 de maio de 2014;370(22):2071–82.
11. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials. *Respir Med.* abril de 2016;113:74–9.
12. CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC). Common Drug Review - CADTH CDEC Final Recommendation: Nintedanibe [Internet]. 2015 [citado 3 de maio de 2018]. Disponível em https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0426_Ofev_Oct-19-15.pdf
13. PBAC. NINTEDANIB, Public Summary Document [Internet]. 2016 [citado 20 de maio de 2018]. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/nintedanib-psd-november-2016.pdf>



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2

Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001

Fones: 3258-9084 / 3259-0142

14. Scottish Medicines Consortium (SMC). Nintedanib 100mg and 150mg capsules (Ofev®) [Internet]. 2015 [citado 20 de maio de 2018]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2044/nintedanib_ofev_final_september_2015_amend_ed_061015_for_website.pdf

Relatório

CONITEC-

http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/RELATORIO_NINTENDANIBE_33_C_P.pdf

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP