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

RESPOSTA TÉCNICA NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

1.1. Solicitante: **TRF-3**

1.2. Origem: TRF-3

1.3. Processo nº: 000500-52.2020.4.03.6113

1.4. Data da Solicitação: **08/09/2020**

1.5. Data da Resposta: **14/09/2020**

2. Paciente

2.1. Nome: [redacted]

2.2. Data de Nascimento/Idade: 22/09/1935 – 84 anos

2.3. Sexo: masculino

2.4. Cidade/UF: Franca - SP

2.5. Histórico da doença: paciente é portador de **fibrose pulmonar idiopática** (CID – J84.1) diagnosticada por meio de história clínica, exame físico e prova de função pulmonar. Embora, não tenho realizado ou encaminhado o laudo da tomografia computadorizada de tóxar/pulmão, segundo as diretrizes, possui critério diagnostico da FPI e indicação do uso de **Nintedanibe** pela capacidade vital.

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

4.2. Princípio Ativo: **Nintedanibe**

4.3. Registro na ANVISA: 1036701730011

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

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

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 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 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, predinisolona, sildenafila 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).

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

4.7. Custo da tecnologia:

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

4.7.3. Marca comercial: comercial: **OFEV**

4.7.3. Apresentação e posologia: **100 mg - embalagens com 60 caps.**

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: **R$ 7.066,78**

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: **R$ 11.770,90**

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: **1cap 2x/dia**

4.9. Fonte do custo da tecnologia: **Lista de preços da ANVISA. Ref.: setembro/2020.** Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos

4.10. Recomendações da CONITEC:

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. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

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) 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 apresentam períodos de relativa estabilidade intercalada com deterioração aguda na função pulmonar (9-14)

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) 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**.

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 qualidade de vida (medido por meio do escore total de St. George´s Respiratory Questionaire – SGRQ) e tempo para a morte, não apresentaram diferenças significativas.

A análise 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 às experiência Internacional, o *National Institute for Health and Care Excellence* – 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 significante 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 que as evidências 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 a da 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:

− 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 aos 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 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:

Apesar da evidência atual ter mostrado benefício em termos de retardo na progressão da doença, ou seja, no declínio da função pulmonar medida em termos da capacidade vital forçada (CVF), em relação à prevenção de desfechos críticos tais como mortalidade e exacerbações agudas é de **baixa qualidade**, acreditamos que o medicamento nintedanibe **não deve ser fornecido ao paciente.**

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, Rochwerg 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.

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

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_amended_061015_for_website.pdf

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

Equipe NAT-Jus/SP