

**NOTA TÉCNICA 7381****IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** 2ª VARA CÍVEL**COMARCA:** Patos de Minas**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 79 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** NINTEDANIBE - OFEV**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** J841**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** controle dos sintomas**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG-62043**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2025.0007381**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

- a) O referido medicamento é aprovado para a comercialização pela ANVISA? **R: Sim**
- b) O referido medicamento é indicado para o tratamento da moléstia que acomete a autora? **R: Sim**
- c) O medicamento é fornecido pelo SUS? Caso positivo, é administrado apenas em ambiente hospitalar? **R: Em Minas Gerais está disponível na Farmácia de Minas. Tratamento ambulatorial.**
- d) Existem evidências na literatura médica de sua eficácia para o tratamento da doença, em termos de cura, melhoria da qualidade de vida e *ou considerável aumento na expectativa de sobrevida*? **R: Evidência fraca em alguns grupos**
- e) *Existe tratamento ou medicamento fornecido pelo SUS, com eficácia semelhante*? **R: Medicamento é fornecido pela SES-MG**
- f) *Existe genérico do medicamento mencionado? Caso positivo, qual o seu preço*? **R: Não**
- g) *Existe especial indicação para a situação em que se encontra a autora*

da ação em face das condições apontadas no relatório médico? **R: A critério do prescritor**

h) Caso o uso do medicamento seja recomendável, em qual período é sugerida a reavaliação das condições da parte autora quanto à resposta e continuidade do tratamento? **R: todo tratamento deve ser reavaliado quanto resposta terapêutica e/ou efeitos colaterais**

**(DPI) crônica com fenótipo fibrosante progressivo (CID: J 84.1).** A apresenta tosse, dispnéia aos esforços e crepitações em velcro nas bases pulmonares. A tomografia computadorizada do tórax evidencia fibrose pulmonar bilateral em piora, com presença de reticulado, faveolamento e bronquiectasias de tração. Espirometria mostra distúrbio ventilatório restritivo LEVE, com CVF: 2,44L(64%). Avaliado por médico Reumatologista, ausência de critérios que sugerissem doença pulmonar intersticial de etiologia auto imune.

Paciente vem evoluindo com piora clínica e radiológica, caracterizada por aumento da tosse e da dispneia, levando à limitação do desempenho das atividades da vida diária e significativa perda de qualidade devida.

No dia 22 de junho de 2020 foi aprovado pela Anvisa o uso do Nintedanibe (Ofev) para o tratamento da DPI crônica com fenótipo fibrosante progressivo. Nintedanibe (Ofev) é um medicamento antifibrótico já aprovado no país para o tratamento e retardo da progressão da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) e para o tratamento da Doença Pulmonar Intersticial associada à Esclerose Sistêmica (DPI-ES). A aprovação desta nova indicação decorre do estudo INBUILD, de fase III, duplo-cego, randomizado, conduzido em 15 países, que comparou nintedanibe com placebo. Inovador em seu desenho, o INBUILD incluiu pacientes com DPIs de diversas etiologias com fenótipo fibrosante progressivo, caracterizado por declínio da capacidade vital forçada (CVF)  $\geq 10\%$  previsto, ou declínio da CVF  $\geq 5\%$  e  $< 10\%$  previsto com piora dos sintomas ou aumento da extensão da fibrose na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), ou piora dos sintomas com aumento da extensão da fibrose na TCAR, nos últimos 24 meses. Um total de 663 pacientes foram randomizados para receber nintedanibe 150mg 2 vezes ao dia (n=332) ou placebo (n=331) por pelo menos 52 semanas, estratificados pelo padrão fibrótico da TCAR (padrão semelhante a pneumonia intersticial usual [PIU] vs. outros padrões). Os desfechos co-primários foram a taxa anual de declínio da CVF a longo de 52 semanas na população global e na população com padrão tomográfico semelhante a PIU. Os resultados foram apresentados no congresso anual da European Respiratory Society e simultaneamente publicados no The New England Journal of Medicine em 29 de setembro de 2019. A taxa anual de declínio da CVF a longo de 52 semanas na população global foi de -80,8mL/ano no grupo nintedanibe e de -187,8mL/ano no grupo placebo, com diferença de 107mL (IC 95%:65,4 a 148,5;  $p < 0,001$ ) e redução relativa de 57%. Nos pacientes com padrão tomográfico semelhante a PIU, a taxa anual de declínio da CVF foi de -82,9mL/ano no grupo nintedanibe e de -211,1mL/ano no grupo placebo, com diferença de 128,2mL (IC 95%: 70,8 a 185,6;  $p < 0,001$ ), correspondendo a uma redução relativa de 61%.

O tratamento da DPI crônica fibrosante progressiva é realizado com Nintedanibe 150mg 1 cápsula 2X/dia, por tempo indeterminado. O controle do tratamento será realizado por meio do acompanhamento ambulatorial.

Os pacientes com DPI crônica com fenótipo fibrosante progressivo apresentam caracteristicamente fibrose pulmonar progressiva, piora da função pulmonar, sintomas e da qualidade de vida, com mortalidade precoce, o que torna imperativo o início precoce do tratamento.

**Esclareço aqui que: os medicamentos fornecidos no SUS para tratamento de outras doenças pulmonares, como por exemplo, a Alfadornase (ampolas de 2,5mg em 2,5ml de solução) está indicado para Fibrose Cística e em nada se equivale ao tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática, sendo portanto patologias diferentes tanto na etiologia quanto no tratamento.** Esclareço também que medicamentos disponibilizados para tratamento de Asma e/ou DPOC, também fornecidos pelo SUS [Sulfato desalbutamol (broncodilatador agonista beta2, Brometo de ipratrópio (anticolinérgico), Dipropionato de beclometasona, Fosfato sódico de prednisolona, Prednisona, budesonida (corticoides), Maleato dedexclorfeniramina, Cloridrato de epinefrina ou hemitartrato de epinefrina, loratadina (antialérgico), Dexametasona (anti-inflamatório e antialérgico), Succinato sódico de hidrocortisona (antiasmático), o fitoterápico guaco (Mikania glomerata)] também NÃO estão indicados para o tratamento da Fibrose

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS**

A **Fibrose Pulmonar Idiopática** (FPI) é o maior desafio diagnóstico no contexto das doenças do interstício pulmonar em geral e das pneumonias intersticiais em particular. Isso se deve à sobreposição clínica, imagiológica e histológica com outras pneumonias crônicas fibrosantes, em que um padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) pode ocorrer, como no caso da pneumonite de hipersensibilidade crônica ou de doenças do tecido conjuntivo”<sup>3</sup>.

A fibrose pulmonar idiopática é uma doença pulmonar intersticial crônica fibrosante, progressiva e de causa desconhecida, restrita aos pulmões. Afeta mais frequentemente indivíduos do sexo masculino, com idade superior a 50 anos e história de tabagismo atual ou pregresso. Os principais sintomas de apresentação clínica são dispneia progressiva e tosse seca. Ocasionalmente, a doença é detectada em fase assintomática.

“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”.

Mesmo sendo uma doença incomum, a FPI assume grande importância devido a sua gravidade e prognóstico reservado. É a forma mais comum das pneumonias intersticiais idiopáticas, sendo irreversível e quase sempre fatal. Caracteriza-se por uma sobrevida média de 2-3 anos após o diagnóstico sem tratamento, tendo pior prognóstico que muitas neoplasias. Estima-se que no Brasil, mais de 8 mil novos pacientes por ano sejam afetados pela doença.

Nas últimas décadas, diversas modalidades terapêuticas farmacológicas, com variados mecanismos de ação foram investigadas para o tratamento da doença, com um número substancial de estudos resultando em desfechos negativos. Ainda não há um fármaco com capacidade curativa

para a FPI. Muitas variáveis clínicas têm se mostrado importantes na FPI para predizer a sobrevivência ou a mortalidade.

**Atualmente dois novos fármacos com propriedades antifibróticas (pirfenidona e nintedanibe) com registro na ANVISA, foram aprovados para o tratamento farmacológico da FPI em fase estável (com recomendação condicional)**. Tais fármacos são utilizados com a finalidade de induzir um retardo/redução do declínio funcional decorrente da FPI, tendo em vista que quanto ao desfecho crítico mortalidade, não foi observado um efeito estatisticamente significativo.

Para a indicação do tratamento farmacológico é essencial a realização do diagnóstico diferencial / diagnóstico preciso. É fundamental que sejam avaliadas as peculiaridades de cada caso na indicação ou não do tratamento farmacológico da FPI. Deve ser considerada a gravidade do acometimento funcional, a presença de comorbidades, o uso de outros fármacos passíveis de interações, potenciais eventos adversos, relação custo-benefício, além de expectativas do paciente e de seus familiares.

O ***Esilato de Nintedanibe***, foi aprovado para uso no Brasil em outubro de 2016. O fármaco inibe de modo competitivo as tirosinoquinases, o que explica a sua amplitude de ações/indicações. O uso do medicamento exige a monitoração da função hepática através da realização da dosagem de transaminase e bilirrubina antes do início do tratamento e mensal nos seis primeiros meses de uso, podendo passar a trimestral após esse período. Nos casos de aumento maior que 3 vezes o limite superior da normalidade, recomenda-se a redução da dose ou suspensão da medicação.

“O National Institute for Health and Care Excellence – NICE 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”.

A relação custo-benefício, custo efetividade deve ser considerada, para que a indicação/uso do medicamento alcance de fato um benefício jus-

tificável, tendo em vista que é uma droga de alto custo, que não possui finalidade curativa, que exige monitoramento laboratorial rigoroso, não isenta de riscos (apresenta reações adversas muitas vezes responsáveis pela descontinuação permanente do tratamento), para uma doença cujo diagnóstico diferencial deve ser estabelecido de forma rigorosa, após a exclusão de outras doenças pulmonares fibrosantes, especialmente colagenoses, doenças relacionadas ao trabalho (pneumoconioses) e pneumonia de hipersensibilidade.

De acordo com a Diretriz do NICE **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 varfarina 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. Em estágios relativamente avançados da doença, os pacientes podem ter uma saturação basal de hemoglobina muito pouco alterada, mas cai de maneira evidente com o exercício e essa queda deve ser o parâmetro utilizado para a indicação de oxigenoterapia. Existem poucos dados na literatura para dar suporte a esta indicação e pelo menos um estudo retrospectivo não encontrou vantagens na sobrevida, mas a experiência clínica é que a oxigenoterapia pode melhorar a capacidade de exercício e a qualidade de vida.

Em resumo, não se espera que com o uso do Esilato de Nintedanibe ou da Pirfenidona, utilizados na terapêutica farmacológica da fibrose, ocorra regressão da doença, que o tecido pulmonar volte ao normal. Os objetivos da atual abordagem farmacológica são aliviar os sintomas, melhorar a capacidade de exercício e atrasar/retardar o declínio da função pulmonar. Ambos

os fármacos utilizados para o tratamento da FPI, receberam apenas recomendação condicional para sua utilização, os efeitos adversos inerentes à terapia farmacológica devem ser levados em conta quando da indicação do tratamento.

A abordagem terapêutica da FPI não se limita à administração de fármacos antifibróticos ou ao transplante pulmonar. Persiste muitas vezes a necessidade da abordagem não farmacológica concomitante, com indicação de suplementação de oxigênio, reabilitação pulmonar, imunizações, entre outros cuidados sempre que necessário. No SUS estão disponíveis apenas cuidados para o tratamento de suporte sintomatológico da doença e o transplante de pulmão.

As Diretrizes brasileiras atuais para o tratamento farmacológico da FPI, esclarece que no momento não há evidências suficientes para recomendar ou não recomendar o uso de corticosteroides.

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.

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO Título Nintedanibe para doença pulmonar intersticial NATS Responsável Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (dados compilados)**

Nota Técnica nº 7381/2025 NATJUS – TJMG

**CONCLUSÕES** O conjunto de evidências avaliado quanto ao uso do nintedanibe em pacientes com DPI de forma geral, apresentou moderada e baixa certeza da evidência.

**Conclusões quanto à eficácia** O uso do nintedanibe pode resultar em aumento do tempo até a morte por qualquer causa, com baixa certeza da evidência, em pacientes com FPI e com DPI fibrosante com fenótipo progressivo (HR 0,70 IC95% 0,43 - 1,12) e (HR 0,78 IC 95% 0,50 – 1,21), respectivamente e pode resultar em pequeno aumento ou redução no tempo até a morte por qualquer causa com baixa certeza da evidência para pacientes com DPI associada à esclerose sistêmica HR 1,16 IC 95% (0,50 - 1,21). Quanto a qualidade de vida em pacientes adultos com FPI, os efeitos do uso do nintedanibe quando comparado ao placebo é muito incerto. Para pacientes com DPI associada à esclerose sistêmica, a evidência sugere que o nintedanibe pode resultar num discreto aumento na qualidade de vida comparado ao placebo (DM 1,69 pontos; IC 95%, -0,73 - 4,12) (baixa certeza da evidência). Este desfecho não foi avaliado no estudo que incluiu pacientes com DPI fibrosante com fenótipo progressivo. **Conclusões quanto a segurança** em todos os estudos avaliados foram observadas elevadas e similares taxas de abandono e de eventos adversos graves nos grupos do nintedanibe e placebo, com baixa certeza da evidência, penalizado por risco de viés. Tais eventos foram definidos como relacionados à morte, hospitalização ou hospitalização prolongada, deficiência ou incapacidade persistente ou clinicamente significativa, apresentando risco de vida, ou considerados graves por qualquer significativa, apresentando risco de vida, ou considerados graves por qualquer motivo. **O uso do nintedanibe comparado com placebo, provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza baixa). Avaliação da tosse, mensurada por escala específica e a dispneia não foram contemplados como desfechos nos estudos avaliados**

## Os medicamentos solicitados estão disponíveis na Farmácia de Minas (SES)

MEDICAMENTO	CID-10	CHECKLIST
<b>NINTEDANIBE 150 mg</b> CÁPSULA RESOLUÇÃO SES/MG - 00.00.00.000-0	J84.8, J84.9, J67, J99.0, J99.1, J99.8	Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva (DPI-FP) (Idade mínima: 18 anos)
<b>NUSINERSENA 2,4 mg/mL</b>		

### IV – CONCLUSÕES:

- ✓ A relação custo-benefício, custo efetividade deve ser considerada, para que a indicação/uso do medicamento alcance de fato um benefício justificável, tendo em vista que é uma droga de alto custo, que não possui finalidade curativa, que exige monitoramento laboratorial rigoroso, não isenta de riscos (apresenta reações adversas muitas vezes responsáveis pela descontinuação permanente do tratamento), para uma doença cujo diagnóstico diferencial deve ser estabelecido de forma rigorosa, após a exclusão de outras doenças pulmonares fibrosantes, especialmente colagenoses, doenças relacionadas ao trabalho (pneumoconioses) e pneumonia de hipersensibilidade.
- ✓ Não se espera que com o uso do Esilato de Nintedanibe ou da Pirfenidona, utilizados na terapêutica farmacológica da fibrose, ocorra regressão da doença, que o tecido pulmonar volte ao normal.
- ✓ Os objetivos da atual abordagem farmacológica são aliviar os sintomas, melhorar a capacidade de exercício e atrasar/retardar o declínio da função pulmonar. Ambos os fármacos utilizados para o tratamento da FPI, receberam apenas recomendação condicional para sua utilização, os efeitos adversos inerentes à terapia farmacológica devem ser levados em conta quando da indicação do tratamento.

- ✓ A abordagem terapêutica da FPI não se limita à administração de fármacos antifibróticos ou ao transplante pulmonar. Persiste muitas vezes a necessidade da abordagem não farmacológica concomitante, com indicação de suplementação de oxigênio, reabilitação pulmonar, imunizações, entre outros cuidados sempre que necessário.
- ✓ **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.**
- ✓ **O uso do nintedanibe comparado com placebo, provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos adversos graves (evidência de certeza baixa). Avaliação da tosse, mensurada por escala específica e a dispneia não foram contemplados como desfechos nos estudos avaliados**
- ✓ **Os medicamentos nintedanibe e pirfenidona estão disponíveis na Farmácia de Minas através da Secretaria Estadual de Saúde (SES)**
- ✓ **Anexo protocolo de solicitação da SES para a medicamentos**

## **V – REFERÊNCIAS**

- 1) RENAME 2020.
- 2) Diretrizes Brasileiras para o Tratamento Farmacológico da Fibrose Pulmonar Idiopática. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE. Janeiro/2020.
- 3) Fibrose Pulmonar Idiopática: precisão diagnóstica e tratamento precoce. Antônio Moraes, Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2019;45(5):e20190353.
- 4) Up to Date. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Last update: Nov 10, 2021.
- 5) Esilato de nintedanibe para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática, Relatório CONITEC, julho/2018

**VI – DATA:** 24/06/2025

NATJUS - TJMG