

**NOTA TÉCNICA 3883**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**CÂMARA/VARA:** Vara Única**COMARCA:** Juatuba**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 57anos**PEDIDO DA AÇÃO:** Nintebanibe – 150mg**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** M34**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Informações técnicas**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG-31399**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0003883**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Informações técnicas acerca dos procedimentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos, solicito a resposta no prazo de 48 (quarenta e oito) horas.

**III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo (DDTC) caracterizada por graus variáveis de fibrose cutânea e visceral, presença de autoanticorpos no soro dos pacientes e vasculopatia de pequenos vasos. Inexistem dados nacionais sobre a prevalência de ES. Nos Estados Unidos, ela foi estimada entre 19-75/100.000 habitantes . É de 3-14 vezes mais frequente em mulheres do que em homens. Ocorre em todas as faixas etárias, mas o pico de incidência se verifica na vida adulta dos 35 aos 54 anos. O dano cutâneo é caracterizado por espessamento, endurecimento e aderência aos planos profundos da pele. O acometimento visceral, que ocorre em graus variáveis, afeta predominantemente os pulmões, o trato gastrointestinal (TGI), o coração e, eventualmente, os rins. ES apresenta alta morbidade com um risco até 7 vezes

maior de mortalidade em comparação com a da população geral . Pacientes com a forma difusa cutânea da doença apresentam espessamento da pele no tronco e nas extremidades; na forma limitada cutânea, o espessamento está restrito às extremidades (principalmente nos quirodáctilos) ou à face. A forma difusa cutânea tem sido tradicionalmente associada a evolução agressiva, maior prevalência de fibrose pulmonar, acometimento precoce de órgãos internos e presença do anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70) no soro. A forma limitada cutânea, geralmente de evolução mais lenta e com acometimento cutâneo predominantemente distal, pode se apresentar na forma CREST (calcinoses, fenômeno de Raynaud, doença esofágica, esclerodactilia e telangiectasias), frequentemente associada a hipertensão de artéria pulmonar e anticorpo anticentrômero no soro. A forma limitada cutânea tem melhor prognóstico e maior tempo de sobrevivência . A vasculopatia da ES é caracterizada clinicamente pelo fenômeno de Raynaud (FR) e por eventos isquêmicos verificados nas extremidades (cicatrizes punctiformes, reabsorção de extremidades ósseas e amputações digitais). FR é a manifestação clínica de episódios de vasoconstrição (de duração variável) das artérias musculares e arteríolas digitais. O diagnóstico é feito geralmente pela história ou observação de crises de palidez seguidas por cianose das extremidades, acompanhadas ou não por eritema (representando vasodilatação compensatória). As crises costumam ser desencadeadas por frio ou estresse emocional .

A baixa prevalência e o curso clínico variável da ES dificultam a condução de ensaios clínicos randomizados (ECR) bem delineados e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma conduta terapêutica padronizada. Além disso, o tratamento depende das características do quadro clínico e do acometimento visceral predominante, bem como da presença de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstrição) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica)

No SUS existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica.

## FÁRMACOS DISPONÍVEIS NO SUS (PROTOCOLO DE ES)

- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg; frasco-ampola de 1.000 mg e 200 mg.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável de 50 mg/2mL.
- Sildenafil: comprimidos de 25 e 50 mg.
- Captopril: comprimidos de 25 mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- Nifedipino: comprimidos de 10 mg.
- Metoclopramida: comprimidos de 10 mg.
- Omeprazol: cápsulas de 10 e 20 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Besilato de anlodipino: comprimidos de 5 e 10 mg.

O tratamento ideal para a doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica não é conhecido. Com base na melhor evidência disponível, é sugerida a terapia imunossupressora em pacientes sintomáticos. As opções terapêuticas iniciais podem ser: micofenolato de mofetila, ciclofosfamida e nintedanibe. Pacientes com progressão da doença ou resposta inadequada devem ser considerados para o escalonamento do tratamento. O nintedanibe é uma droga anti-fibrótica nova que atua inibindo a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, que são células envolvidas no desenvolvimento da fibrose pulmonar idiopática e da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica, desta forma, atua tratando e diminuindo a progressão dessas doenças. A aprovação dessa nova indicação decorreu do estudo SENSICIS, publicado em 2019, que avaliou pacientes com doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica comparando o nintedanibe ao placebo. Demonstrou-se que a taxa anual de declínio da capacidade vital forçada (CVF) foi de 52,4ml/ano no grupo nintedanibe e de 93,9ml/ano no grupo placebo, com Nota Técnica nº 3883/2023 NATJUS – TJMG

diferença de 41ml e redução relativa de 44%. O SENS-CIS foi um estudo prospectivo, randomizado e placebo-controlado, em que os pacientes poderiam estar em uso de tratamento de base (micofenolato). Esses pacientes, no início do estudo, apresentavam uma capacidade vital forçada entre 89,2- 55,8% do valor predito, foram randomizados para receber nintedanibe ou placebo, e acompanhados pelo período de 01 ano. Ao final desse tempo, houve um decréscimo na perda funcional de pacientes em uso de nintedanibe da ordem de 40ml/ano de capacidade vital forçada (CVF) (IC95%, 2.9 - 79.0)  $P=0.04$ . Outro achado digno de nota do SENS-CIS foi uma análise de sub-grupo pos-hoc, mostrando que pacientes usando concomitantemente o micofenolato (metade dos pacientes) tiveram menor perda com nintedanibe do que pacientes fora do micofenolato. O Protocolo do Ministério da Saúde de 2017 estabelece a ciclofosfamida como primeira linha terapêutica na doença pulmonar intersticial. Seu uso foi avaliado em ECR multicêntrico, incluindo 158 pacientes para receberem CCF por via oral (1- 2mg/kg/dia) ou placebo por um período de 12 meses (Scleroderma Lung Study I). Nesse estudo, houve melhora estatisticamente significativa, embora modesta, nos testes de função pulmonar. O grupo ciclofosfamida apresentou melhora na capacidade vital forçada e na capacidade pulmonar total de 2,5% (0,3-4,8%) e 4,1% (0,5-7,7%), respectivamente ( $p<0,03$  para ambos). Quando ao micofenolato, seu uso não é recomendado neste PCDT, uma vez que o registro na AN-VISA só contempla para tratamento imunossupressor pós-transplantes de rins, coração e fígado, não havendo registro para seu uso em doença pulmonar intersticial. A CONITEC publicou o Relatório de Recomendação n o . 419, em dezembro/2018, sobre o nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática em pacientes adultos com fibrose pulmonar idiopática, recomendando a não incorporação da droga, tendo em vista que as evidências têm importantes incertezas em relação à eficácia do medicamento em longo prazo e nos desfechos de sobrevida e melhora da qualidade de vida. Ressaltou ainda que a tecnologia mostrou uma razão de custo-efetividade e impacto orçamentário muito altos quando

comparada aos melhores cuidados. Já o National Institute for Health and Care Excellence, do Reino Unido (atualizado em 2020), suspendeu a avaliação do nintedanibe para o tratamento da esclerose sistêmica associada à doença pulmonar intersticial em função da priorização de avaliações diante da pandemia pela COVID-19. Entretanto, mantém sua recomendação para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática, caso o paciente apresenta capacidade vital forçada entre 50-80% do predito; em caso de progressão da doença, deve haver a descontinuidade do tratamento. A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health não se posicionou ainda quanto à indicação do nintedanibe para o tratamento da esclerose sistêmica associada à doença pulmonar intersticial, entretanto, recomenda o emprego do medicamento na fibrose pulmonar idiopática, se o paciente apresentar capacidade vital forçada maior ou igual a 50% do valor predito e indica, ainda, a suspensão do tratamento se houver declínio maior que 10 pontos, num intervalo de 12 meses,

#### **IV– CONCLUSÕES:**

- ✓ Trata-se de doença de baixa prevalência e o curso clínico variável que dificultam a condução de ensaios clínicos randomizados (ECR) para seleção da melhor terapêutica
- ✓ O tratamento proposto é indicado para doença informada, mas existem outras opções no SUS que não foram tentadas
- ✓ O relatório médico de 23/12/2022 assinado pelo CRM 31399 apenas descreve que foi optado pelo nintedanibe sem esclarecer os motivos e /ou contra-indicações das medicações já disponíveis no SUS
- ✓ As sociedades internacionais, bem como o PCDT do Ministério da Saúde sobre Esclerose Sistêmica, recomendam, como 1ª opção, a ciclofosfamida por um período de 6 a 12 meses, com benefícios demonstrados em ensaios clínicos randomizados;

- ✓ O micofenolato de mofetila também seria uma opção terapêutica,
- ✓ A recomendação da CONITEC sobre nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática é de não incorporação da droga, tendo em vista que as evidências têm importantes incertezas em relação à eficácia do medicamento a longo prazo e nos desfechos de sobrevida e melhora da qualidade de vida; também essa nova tecnologia mostrou uma razão de custo-efetividade e impactos orçamentários muito altos quando comparada aos melhores cuidados;
- ✓ Não foram demonstrados os benéficos da medicação pleiteada em comparação com a medicação já disponível no SUS

#### **V – REFERÊNCIAS:**

- ✓ PORTARIA CONJUNTA Nº 09, DE 28 DE AGOSTO DE 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica.
- ✓ Portal Cocharne - Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD002922.

**VI – DATA:** 05 de setembro de 2023

NATJUS - TJMG