



Medicamento	X
Material	
Procedimento	

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 72

Solicitante: Juiz Fernando Teles de Paula Lima da 7ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0189345-47.2017.8.06.0001

Data: domingo, 10 de dezembro de 2017

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	02
2) Considerações teóricas sobre a Fibrose Pulmonar Idiopática	02
-	
3) Eficácia do medicamento e evidências científicas	03

4) Sobre o registro pela ANVISA -----	05
5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC-----	05
6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	05
7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS e outras opções -	05
8) Do fornecimento da medicação pelo SUS	06

9) Custo da medicação -----	06
10) Conclusões -----	07
11) Referências -----	09

NOTA TÉCNICA

1) Tema

Uso do Esbriet® (Pirfenidona) no tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

2) Considerações teóricas sobre a Fibrose Pulmonar Idiopática

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença rara, progressiva e de causa desconhecida que acomete 1 em cada 13 mil brasileiros. Por algum motivo, o pulmão perde sua elasticidade e há um aumento descontrolado das células que causam cicatrização (fibrose). Isso evita que os pulmões funcionem efetivamente. Segundo o dr. Adalberto Rubin, professor adjunto de pneumologia da UFSCPA (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre), o pulmão não consegue mais desempenhar sua função primordial, que é captar oxigênio e oxigenar as células, tecidos e órgãos.

A fibrose pulmonar idiopática possui um prognóstico ruim, com uma sobrevida média estimada de 2 a 5 anos a partir da época do diagnóstico. As taxas de mortalidade estimadas são de 64,3 mortes por milhão em homens e de 58,4 por milhão em mulheres¹.

O tratamento padrão da FPI disponibilizado pelo SUS se utiliza de corticosteroides orais em associação com imunossupressores (como azatioprina e ciclofosfamida), mas há incertezas sobre sua eficácia.

Uma revisão da base de dados Cochrane encontrou 15 ensaios de alta qualidade de drogas não esteroides testadas em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Quatro destes estudos avaliaram a eficácia da pirfenidona (Esbriet), um fármaco oral anti-fibrótico, em um grande número de pacientes. Embora dois desses estudos tenham sido apresentados apenas em conferências, a combinação dos dados publicados e não publicados mostrou

uma melhora significativa no tempo de sobrevida sem progressão da doença com o uso da pirfenidona. E, em alguns casos, o uso deste fármaco se associou também com alguma melhora das provas função pulmonar.

3) Eficácia do medicamento e evidências científicas

O Esbriet® é o nome comercial da pirfenidona, um fármaco comercializado no Brasil pelo laboratório Roche. Consiste de um agente anti-fibrótico que inibe a síntese de colágeno estimulada por fatores de crescimento tais como o TGF-beta, diminuindo assim a matriz extracelular e também bloqueando a proliferação de fibroblastos *in vitro*.

O estudo ASCEND se propôs a estudar o uso da pirfenidona para confirmar sua eficácia e segurança no tratamento da FPI. Neste estudo, 555 pacientes com FPI foram aleatoriamente designados para receber pirfenidona oral (na dose de 2403 mg por dia) ou placebo por 52 semanas¹. A utilização da pirfenidona resultou numa redução significativa na taxa de declínio da *capacidade vital forçada (CVF) mensurada após 1 ano; a proporção de pacientes no “grupo pirfenidona” que “morreu ou apresentou queda de 10 pontos percentuais ou mais no percentual da CVF prevista” foi reduzida em 48% em comparação com o “grupo placebo” (46 pacientes [16,5%] versus 88 pacientes [31,8%]), respectivamente. Quase 23% dos pacientes do grupo tratado com pirfenidona não apresentaram declínio na porcentagem da CVF prevista na semana 52, em comparação com 10% do grupo placebo, representando um aumento de mais de 133% na proporção de pacientes sem evidência de declínio da CVF. Como desfechos secundários, a pirfenidona também reduziu a taxa de declínio na distância percorrida durante o teste de caminhada de seis minutos e melhorou a sobrevida livre de progressão da doença em comparação com o placebo. Apesar disso, neste estudo, a PIRFENIDONA não foi capaz de reduzir a sensação de dispneia.

Dois ensaios multicêntricos simultâneos (os estudos CAPACITY 004 e 006) avaliaram os resultados obtidos com o uso da pirfenidona no tratamento da FPI sobre a variação da capacidade vital forçada (CVF) na semana 72.² Os

pacientes com FPI leve a moderada (ou seja, CVF \geq 50% e difusão do monóxido de carbono (DLCO) \geq 35% dos previstos) foram aleatoriamente designados para a pirfenidona oral nas doses de 2403 mg/dia, 1197 mg/dia ou placebo (no CAPACITY 004) e pirfenidona oral 2403 mg/dia ou placebo (no CAPACITY 006). A dose mais elevada de pirfenidona diminuiu significativamente a queda de porcentagem na CVF no CAPACITY 004 (diferença entre os grupos, 4,4%, $p = 0,001$), mas não no CAPACITY 006 (diferença entre os grupos, 0,6%, $p = 0,51$). A maior dose de pirfenidona reduziu significativamente a taxa de declínio na distância percorrida durante o teste de caminhada de seis minutos no estudo CAPACITY 006 (diferença absoluta 32 metros, $p = 0,0009$), mas não no CAPACITY 004.

Em uma análise que agrupou os resultados do ensaio ASCEND com os estudos CAPACITY 004 e 006, envolvendo um total de 1247 pacientes², a pirfenidona diminuiu a mortalidade por todas as causas em relação ao placebo [22 (3,5%) no grupo de pirfenidona em comparação com 42 (6,7%) no grupo placebo; hazard ratio, 0.52; IC 95%, (0.31-0.87)]. Como o ensaio ASCEND tinha 52 semanas de duração, a análise de sobrevivência combinada apenas considerou os dados das primeiras 52 semanas dos ensaios CAPACITY (que tinham 72 semanas de duração). Os pacientes tratados com pirfenidona por um ano foram pelo menos 40% menos propensos a atingir o limiar de uma queda de 10% na CVF ou morte e 38% menos propensos a progredir a doença, em comparação com aqueles que utilizaram apenas o placebo.³ Ademais, uma análise conjunta destes três ensaios globais randomizados de fase 3 e de dois ensaios japoneses demonstrou uma redução na mortalidade por todas as causas e na mortalidade relacionada à fibrose pulmonar idiopática, para o grupo em terapia com pirfenidona em comparação com o placebo.⁴

Um ensaio randomizado comparando o uso da pirfenidona na dose de 1800 mg/dia versus o placebo foi realizado em 107 pacientes com FPI. O estudo constatou uma diminuição do número de exacerbações agudas do quadro respiratório no grupo tratado com pirfenidona (14% versus nenhum episódio de exacerbação durante um período de seguimento de 9 meses).⁵

A pirfenidona já foi aprovada para comercialização em vários países, incluindo os Estados Unidos da América, Alemanha, França, Reino Unido, Canadá e Japão, tendo sido aprovada pelo FDA (US Food and Drug Administration) para uso em pacientes com FPI com graus de acometimento de leve ou moderado. A pirfenidona não foi formalmente estudada em pacientes com doença mais avançada.

4) Sobre o registro pela ANVISA.

Sim. O fármaco tem seu uso liberado pela ANVISA no Brasil.

5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.

Não há protocolo para a incorporação deste medicamento pelo SUS em análise na CONITEC.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.

O Ministério da Saúde não produziu ainda uma diretriz clínica para o tratamento desta patologia.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS e outras opções

A terapia disponibilizada pelo SUS consiste de corticosteroides e agentes imunossupressores. É uma terapia limitada, de eficácia duvidosa. O transplante pulmonar é uma terapia definitiva fornecida pelo SUS para casos da patologia em fase mais avançada. Contudo, o paciente em questão possui 74 anos, o que muito provavelmente torna esta opção terapêutica um recurso inviável.

Uma opção terapêutica à pirfenidona seria o nintendamib, droga de mecanismo de ação diferente – também não disponibilizada pelo SUS -

custo terapêutico semelhante (ou um pouco maior) e resultados clínicos inferiores (sem aparente impacto sobre a mortalidade geral).

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O SUS não fornece este medicamento.

9) Custo da medicação

Esbriet®: Cápsulas gelatinosas duras de 267 mg em frasco com 270 cápsulas.

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por caixa)				
	*PF	†PMC, ICMS 0%	‡PMG	Custo médio estimado de tratamento mensal com base no PMC	Custo global médio estimado de tratamento
	R\$ 7.727,25	R\$ 10.682,47	R\$ 6.237,44	R\$ 6.237,44	R\$ 74.849,28

*PF: Preço de fábrica
†PMC: preço máximo ao consumidor
‡PMG: preço máximo ao governo

10) Conclusões

- Em geral, a pirfenidona foi associada com um risco RELATIVO reduzido de morte em comparação com o placebo para resultados de mortalidade agrupados e metanálises ao longo do tempo, independentemente da abordagem estatística.

- Em uma revisão sistemática de três importantes estudos, a pirfenidona reduziu a mortalidade por todas as causas em relação ao placebo de 6,7% (no grupo placebo) para 3,5% (no grupo pirfenidona) em um prazo de segmento de 52 semanas [hazard ratio, 0.52; IC 95%, (0.31-0.87)].

- Ou seja, a redução da taxa de mortalidade total foi 3,2% (6,7% - 3,5% = 3,2%) durante este período de segmento (52 semanas).

- Há que se refletir, entretanto, que ainda que a redução da mortalidade geral ABSOLUTA na 52^a semana tenha sido “apenas” 3,2% inferior no grupo que fez uso da pirfenidona, o RISCO RELATIVO de alguém do grupo pirfenidona vir a falecer foi cerca de 49% (3,2%/6,5%) menor.

- A pirfenidona parece reduzir significativamente o número de internações hospitalares, de exacerbações agudas do quadro respiratório, mas não a sensação de dispneia (falta de ar) crônica.

- A pirfenidona parece retardar a piora da queda da capacidade vital forçada (CVF), um parâmetro de função pulmonar que se correlaciona com a complacência pulmonar e o grau de comprometimento deste órgão na Fibrose Pulmonar idiopática (FPI).

- Os potenciais benefícios do uso da pirfenidona foram comprovados apenas em pacientes com FPI com graus de acometimento leve a no

máximo moderado. **A pirfenidona não foi formalmente estudada em pacientes com doença mais avançada.** No caso em questão, o demandante supostamente apresenta doença bastante avançada, com limitação importante, conforme atestado por seu médico assistente. Afinal, segundo o laudo médico: *“o paciente é portador de FPI em estágio expressivo de sua doença, manifesto por grande limitação funcional respiratória (em uso de oxigênio com orientação para uso de 24h”*. ***Desta forma, não existe qualquer comprovação científica da eficácia deste fármaco para o paciente do caso em questão.***

- Não foram anexados ao processo, entretanto, nenhum exame complementar que comprove o grau de limitação funcional do paciente ou mesmo o seu diagnóstico.

- Deve-se ressaltar que a mortalidade anual decorrente da FPI observada nos principais estudos citados neste parecer é bem inferior à observada na prática clínica diária. Isto provavelmente se deve ao fato de que os pacientes incluídos nos estudos controlados são diagnosticados em uma fase mais precoce da doença.

- O transplante pulmonar não parece ser uma alternativa terapêutica viável para este paciente em decorrência da idade avançada.

- Os custos da terapia estão especificados na tabela do item 09.

11) Referências

1. King, T. E. *et al.* A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **370**, 2083–2092 (2014).
2. Noble, P. W. *et al.* Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet (London, England)* **377**, 1760–9 (2011).
3. Noble, P. W. *et al.* Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur. Respir. J.* **47**, 243–53 (2016).
4. Nathan, S. D. *et al.* Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet. Respir. Med.* **5**, 33–41 (2017).
5. Azuma, A. *et al.* Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **171**, 1040–7 (2005).

