



NOTA TÉCNICA Nº 274

Solicitante: Juiz (a) Dra. Dra. Lia Sammia Souza
Moreira

Número do processo: 0118760-96.2019.8.06.0001

Data: 06/05/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
1. Considerações teóricas-----	
2. Eficácia do medicamento e evidências científicas-----	
3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
4. Sobre o registro na ANVISA -----	
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
7. Custo da medicação-----	
8. Esclarecimentos -----	
9. Conclusões-----	
10. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de esclarecimento a respeito do uso do medicamento PIRFENIDONA. A parte interessada é representada por paciente do sexo masculino, 65 anos, portador de fibrose pulmonar. Com o objetivo de dar respostas às perguntas formuladas, faz-se necessário esclarecer preliminarmente algumas questões de natureza conceitual, técnica e científica.

Medicamentos solicitados: PIRFENIDONA 267 mg

1) Considerações teóricas

Fibrose pulmonar é a substituição do tecido pulmonar normal por um tecido cicatricial. É causada, na maioria das vezes, pelas doenças intersticiais pulmonares (DIP). 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.

As principais causas de DIP são inalação de poeiras inorgânicas ou pneumoconioses (silica, asbestos), poeiras orgânicas ou pneumonia de hipersensibilidade (criadores de aves, mofo, sauna, ar condicionado), drogas (quimioterápicos, amiodarona, cocaína), doenças reumáticas e doenças pulmonares de origem desconhecida (sarcoidose, bronquiolite, fibrose pulmonar idiopática).



O diagnóstico é baseado na história clínica (principalmente em casos de exposições ambientais e profissionais), nas alterações tomográficas e, eventualmente, no estudo das células ou do tecido alveolar (lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar). O acompanhamento da capacidade pulmonar é feito com a espirometria.

O tratamento varia conforme o diagnóstico final. Naqueles pacientes com grau avançado de fibrose pulmonar ainda não há um tratamento capaz de revertê-la. Entretanto, existem opções que ajudam a melhorar a qualidade de vida:

- Interrupção do tabagismo – O cigarro agride o pulmão e facilita o risco de infecções.
- Oxigênio – À medida que a fibrose piora, muitos doentes necessitam do oxigênio para melhorar sua qualidade de vida.
- Exercício – Contribui para melhoria da capacidade física e, portanto, da qualidade de vida.
- Nutrição – Muitos doentes perdem peso, o que enfraquece os músculos da respiração.
- Medicamentos – A atualização da Diretriz da ATS/ERS/JRS/ALAT(2) de 2015, faz as recomendações constantes no quadro 2 para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática (FPI).



QUADRO 2. RECOMENDAÇÕES ATS/ERS/JRS/ALAT PARA A FPI

Medicamento	Recomendação
varfarina	Recomendação forte contra o uso
Prednisona + Azatioprina + N-acetilcisteína	Recomendação forte contra o uso
Ambrisentana	Recomendação forte contra o uso
Imatinibe	Recomendação forte contra o uso
Nintendanibe	Recomendação condicional para o uso
Pirfenidona	Recomendação condicional para o uso
Macitentana, Bosentana	Recomendação condicional contra o uso
Sildenafil	Recomendação condicional contra o uso
Terapia com antiácido	Recomendação condicional para o uso
N- acetilcisteína (monoterapia)	Recomendação condicional contra o uso
Terapia para Hipertensão pulmonar (HAP) na FPI associada à HAP.	Recomendação condicional contra o uso

2) Eficácia do medicamento e evidências científicas

A pirfenidona é um medicamento com propriedades anti-inflamatórias e antifibróticas que atua sobre os aspectos fibrótico crônico e inflamatório da FPI. Adicionalmente, reduz o acúmulo de células inflamatórias em resposta a vários estímulos. Também reduz a formação de fibroblastos e a produção de substâncias que promovem a inflamação. A pirfenidona diminui a proliferação de fibroblastos, produção de proteínas associadas à fibrose e citocinas e o aumento de biossíntese e acúmulo de matriz extracelular em resposta aos fatores de crescimento, como TGF- β e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR).

A eficácia e segurança da pirfenidona para tratamento da FPI foram abordados em cinco estudos clínicos. Um estudo de fase II (SP2) e quatro estudos de fase III (SP3, CAPACITY 004, CAPACITY 006 e ASCEND). Os estudos apresentados possuem limitações importantes quanto aos critérios inclusão e exclusão, tempo de seguimento e desfechos. O principal desfecho, declínio da CVF foi apresentado em termos de volume nos estudos SP2, SP3 e



ASCEND e em porcentagem do valor predito nos estudos CAPACITY, em todos os estudos foi possível inferir uma redução significativa no declínio da CVF ao longo do seguimento dos estudos (evidência moderada). Embora seja considerado um importante preditor de mortalidade, a relação entre a redução do declínio da CVF e mortalidade é incerta. Em relação a progressão da doença (declínio da CVF $\geq 10\%$) os estudos demonstraram diferença significativa entre a pirfenidona e o placebo (evidência moderada), embora com variabilidade de critérios para a definição da medida utilizada que incluiu outros parâmetros tais como morte, transplantes e variação da DLCO predita. Os dados de mortalidade que incluíram os 5 estudos demonstram um benefício, porém a diferença não é significativa (evidência moderada). Cabe ressaltar que foram incluídas dados de estudos com diferentes tempos de seguimento (36 semanas a 72 semanas) o que aumenta a incerteza do dado. O mesmo pode ser dito em relação a sobrevida livre de progressão (evidência baixa). O medicamento não apresentou efeito significativo na redução da incidência de exacerbações agudas na FPI (evidência muito baixa).

A análise de custo-efetividade resultou em uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 85.987 reais por anos de vida salvos e 356.534 por anos de vida livres de progressão. O modelo tem como população pacientes com doença moderada a grave e excluem pacientes com doença leve (CFV predita $>70\%$). Os estudos apresentados selecionaram uma população de pacientes com a CVF predita de 40 a 80% e não apresentam os resultados estratificados de acordo com a gravidade da doença, o que insere importante incerteza ao modelo em relação a qual estágio da doença o paciente seria mais beneficiado. Destaca-se que o modelo é limitado por não considerar o pior prognóstico para aqueles que apresentam uma exacerbação aguda embora inclua a probabilidade de ocorrência do evento. Dados de sobrevida e mortalidade apresentaram variações entre os estudos partindo de evidências com tempo de observação bem



diferentes. Mesmo a análise agrupada dos dados, mostram uma incerteza quanto ao real benefício destes parâmetros. O impacto orçamentário calculado em 5 anos foi de R\$ 181.054.506. Porém o impacto tem limitações graves.

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 72ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de outubro de 2018, recomendou preliminarmente pela não incorporação da pirfenidona para fibrose pulmonar idiopática no SUS. A plenária considerou que os estudos apresentaram benefícios claros em relação a um declínio menor, em termos de volume ou porcentagem do volume, e no declínio absoluto $\geq 10\%$ da capacidade vital forçada predita da pirfenidona frente ao placebo. No entanto, não há evidências quanto a eficácia do medicamento em estabilizar a progressão da doença, prevenir episódios de deterioração aguda ou hospitalizações assim como não há evidência robusta de benefício em termos de mortalidade. A análise econômica apresentada e a análise de impacto orçamentário apresentaram limitações importantes que atribuíram elevada incerteza quanto as estimativas reais de custo-efetividade e de impacto orçamentário.

O texto foi enviado para consulta pública. Foram recebidas 53 contribuições técnico-científicas e 143 contribuições de experiência ou opinião com 94% de discordância da recomendação preliminar. Os fundamentos das discordâncias se basearam no benefício do medicamento em termos de mortalidade e sobrevida, melhora da qualidade de vida e validade do desfecho declínio da CVF como substituto à mortalidade e contribuições da empresa quanto a limitações apontadas nos estudos apresentados. A consulta pública não trouxe novas informações que permitissem mudar a recomendação inicial. Deliberação final da CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião do plenário, no dia 06/12/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do pirfenidona para o tratamento da FPI. Foi considerado que embora seja observado o efeito do medicamento na redução do declínio da CVF, há um perfil



de segurança desfavorável associado a um benefício incerto em relação à qualidade de vida, prevenção de exacerbações agudas e mortalidade. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 409/2018.

Uma revisão sistemática da Cochrane avaliou quinze ensaios envolvendo 10 drogas diferentes. Quatro estudos envolvendo 1155 pacientes compararam pirfenidona com placebo. Três ensaios, conduzidos em 1046 pacientes, forneceram dados sobre a sobrevida livre de progressão: a pirfenidona reduziu significativamente o risco de progressão da doença em 30% (HR 0,70, IC 95% 0,56 a 0,88, P = 0,002). Dados sobre o efeito da pirfenidona na função pulmonar só puderam ser avaliados em dois estudos que analisaram 314 pacientes. A capacidade vital forçada ou capacidade vital foi significativamente melhorada pela pirfenidona (diferença média 0,08 L, IC 95% 0,03 a 0,13, P = 0,0006). Na conclusão dos autores, com base nos dados disponíveis, em parte ainda não publicados, a pirfenidona parece melhorar a sobrevida livre de progressão e, em menor escala, a função pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Mais dados são necessários sobre a sobrevida global e qualidade de vida no tratamento.

AValiação por outras agências de ATS

- National Institute for Health and Care Excellence – **NICE** - 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, ou seja, um declínio absoluto de 10% ou mais na CVF prevista em qualquer período de 12 meses).
- Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – **CADTH** - O CADTH recomendou em 2015 que a pirfenidona fosse incluído para o tratamento da FPI obedecendo aos critérios e condições: FPI leve a



moderada, definida como CVF maior ou igual a 50% do valor previsto; doença estável, definida como CVF não decresce em um valor menor que ou igual a 10% durante um período prévio de 12 meses e que o tratamento fosse descontinuado se o CVF absoluta sofresse um declínio de pelo menos ≥ 10 dentro de um intervalo de 12 meses.

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - **PBAC/Australia** - O PBAC recomenda a pirfenidona sob as seguintes condições: CVF maior ou igual a 50% do valor predito para idade, gênero e peso. O paciente deve ter uma razão volume expiratório forçado VEF/CVF de 0,7 ou maior no momento em que o tratamento foi iniciado; capacidade de difusão para o monóxido de carbono corrigido por hemoglobina igual ou maior que 30% no momento que o tratamento com o medicamento foi iniciado e não ter doença intersticial pulmonar devido a outras causas
- Scottish Medicines Consortium - **SMS/Escócia** - O Scottish Medicines Consortium aprovou o uso do medicamento em pacientes com uma CVF predita menor ou igual a 80%.
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, **I. P. - Infarmed/PORTUGAL** - Avaliação positiva com restrição de indicação terapêutica para o subgrupo de doentes com CVF entre 50% e <80%.

O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a pirfenidona ou a qualquer dos excipientes, em pacientes com histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona, pacientes com insuficiência hepática grave ou terminal, insuficiência renal grave ou doença renal terminal com necessidade de diálise. Adicionalmente, o uso concomitante de fluvoxamina e pirfenidona está contraindicado.



3) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia, todos paliativos e transplante de pulmão.

4) Sobre o registro pela ANVISA.

O medicamento em questão possui registro na ANVISA.

5) Sobre a incorporação pela CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião do plenário, no dia 06/12/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do pirfenidona para o tratamento da FPI. Foi considerado que embora seja observado o efeito do medicamento na redução do declínio da CVF, há um perfil de segurança desfavorável associado a um benefício incerto em relação à qualidade de vida, prevenção de exacerbações agudas e mortalidade. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 409/2018.

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

O Ministério da Saúde do Brasil não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

7) Custo da medicação

Medicamento PIRFENIDONA 267 MG	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO Pirfenidona 267 mg - ES-BRIET® (ROCHE) - CAP DURA CT FR PLAS OPC X 270			
	POSOLOGIA: Dose diária recomendada segundo Bula do medicamento ES-BRIET® – 9 cápsulas/dia.			
	PMC ICMS 18%	PMVG 18%	Custo estimado médio do tratamento mensal	Custo global médio do tratamento anual (12 meses)
R\$ 13.348,54 OBS: TABELA CMED	R\$ 8.042,97	R\$ 8.042,97	R\$ 96.515,64	

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



ATUALIZADA EM	12/03/19		
<p>PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG. TABELA CMED PMVG – Atualizada em 03/05/2019</p>			

8) Conclusões

O medicamento em questão está indicado no tratamento da fibrose pulmonar idiopática e foi aprovado em todas as outras agências reguladoras internacionais, desde que o paciente se apresente dentro de terminadas condições clínicas que são analisadas na espirometria, que deve ser reavaliada periodicamente. Não consta no processo informações sobre as duas últimas espirometrias do paciente. No Brasil, a CONITEC decidiu por unanimidade pela não incorporação do produto, considerando que embora seja observado o efeito do medicamento na redução do declínio da CVF, há um perfil de segurança desfavorável associado a um benefício incerto em relação à qualidade de vida, prevenção de exacerbações agudas e mortalidade.

9) Resposta aos quesitos

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;

RESPOSTA: VIDE ITEM 4

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?



RESPOSTA: Os estudos apresentaram benefícios claros em relação a um declínio menor, em termos de volume ou porcentagem do volume, e no declínio absoluto $\geq 10\%$ da capacidade vital forçada predita da pirfenidona frente ao placebo. No entanto, não há evidências quanto a eficácia do medicamento em estabilizar a progressão da doença, prevenir episódios de deterioração aguda ou hospitalizações assim como não há evidência robusta de benefício em termos de mortalidade

- C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

RESPOSTA: Sim, vide a parte “3)Eficácia do medicamento e evidências científicas”

- D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso da autora?

RESPOSTA: O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a pirfenidona ou a qualquer dos excipientes, em pacientes com histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona, pacientes com insuficiência hepática grave ou terminal, insuficiência renal grave ou doença renal terminal com necessidade de diálise. Não é possível dizer com os documentos acostados se é contraindicado à parte autora.

- E) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

RESPOSTA: Sim, nintedanibe, que aparentemente foi negado previamente

- F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

RESPOSTA: é aprovada pela ANVISA mas não está incorporada ao SUS



G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

RESPOSTA: O medicamento tem respaldo para prescrição médica na literatura internacional. Chama a atenção que todas as outras agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde tenham aprovado o uso do medicamento desde que o paciente se encaixe em determinadas condições de saúde e só a CONITEC não o tenha aprovado. No entanto, com os dados acostados ao processo, não é possível determinar sequer se esse demandante se encaixaria nas condições necessárias para receber o medicamento de acordo com as regras das agências de avaliação de tecnologias estrangeiras pois não há informações da progressão das espirometrias. Mesmo que ele se encaixasse, o ousou não seria para toda a vida. Seria preciso reanalisar o caso.

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

RESPOSTA: Não há alternativa. Não é possível dizer se é imprescindível com a documentação acostada, considerando a literatura internacional. A CONITEC optou pela não padronização do medicamento.

10) Referências

1. SPAGNOLO, Paolo et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 9, 2010.
2. Relatório de recomendação CONITEC N° 420 /2018 -Pirfenidona para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI) – Ministério da Saúde
3. BADDINI-MARTINEZ, José et al. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2015.