



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO  
TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 425**

**Solicitante:** Juiz da 15ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0161218-  
5.2018.8.06.0001

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**Data:** 09/09/2020

**SUMÁRIO**

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	3
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	5
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	5
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	6
7. Conclusões	6
8. Respostas aos questionamentos	6
9. Referências	8



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema:

Uso da pirfenidona (ESBRIET) para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

### 2) Considerações teóricas

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é definida como uma forma crônica específica da pneumonia intersticial fibrosante progressiva de causa desconhecida, que corresponde ao padrão histológico e radiológico da pneumonia intersticial usual (PIU). A doença é limitada aos pulmões e ocorre primariamente em homens idosos sendo caracterizada pela piora progressiva da dispneia e da função pulmonar em associação com um mau prognóstico.

Como uma doença progressiva, a FPI deteriora seriamente a qualidade de vida relacionada a saúde. A FPI é a mais comum entre todas as doenças intersticiais crônicas que acometem o pulmão possuindo uma história natural variável e imprevisível que compreende uma evolução progressiva do processo fibrótico com eventuais respostas terapêuticas. Seu curso, porém, na maioria das vezes, é inexorável rumo ao óbito por insuficiência respiratória, hipoxemia grave ou outras enfermidades relacionadas com a fibrose pulmonar. O declínio reflete a progressiva acumulação da matriz extracelular, que resulta na destruição arquitetural do pulmão.

O prognóstico da FPI é terrível, com metade de todos os pacientes progredindo para a morte por insuficiência respiratória dentro de 3 a 5 anos a partir do diagnóstico inicial com uma mediana de sobrevivência a partir do diagnóstico de 2 a 3 anos, variando de 27,4 meses para aqueles com doença severa (CVF <55% predito) a 55,6 meses para pacientes com doença leve (CVF >=70% predito).

A definição da FPI requer a exclusão de outras formas de doença pulmonar Intersticial (ILD) associada com exposição ambiental, medicamentos ou doença sistêmica, seus sintomas habituais são dispneia progressiva e tosse, que podem ser incapacitantes. O diagnóstico é frequentemente desconsiderado, sendo os sintomas atribuídos ao tabagismo, DPOC ou até mesmo ao envelhecimento. Ocasionalmente, a doença é detectada em fase



assintomática. O exame físico demonstra estertores em velcro nas bases pulmonares em até 90% dos casos. O baqueteamento digital é observado em 30-40% dos casos. Achados de hipertensão pulmonar podem ser observados em fases tardias da doença.

A incidência da doença aumenta com o avanço da idade, ocorrendo tipicamente na sexta ou sétima década de vida, sendo raros os casos em pacientes com menos de 50 anos. A doença é mais prevalente em homens e fumantes.

Não há estudos de larga escala avaliando a incidência e a prevalência da FPI que possibilitem estimativas formais. A faixa da incidência da FPI foi estimada de forma conservadora em 3-9 casos por 100.000 por ano na Europa e na América do Norte. A incidência anual nos Estados Unidos foi de 7,9 novos casos por 100.000 pessoas-ano em 2005 e de 5,8 novos casos por ano em 2010. No Canadá, estimou-se a partir dos dados do Canadian Institute for Health Information (CIHI) uma incidência de 18,7 por 100.000 por ano em 2011. Dados apontam para uma menor incidência no Leste asiático, 1,2-4,16 por 100 mil, e na América do Sul onde dois estudos brasileiros calcularam a taxa de incidência em 0,26 por 100 mil em 1996 e 0,48 por 100 mil em 2010.

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.

O transplante de pulmão é recomendado como segunda linha de tratamento para a FPI. Para pacientes com deterioração fisiológica progressiva apesar de tratamento clínico ideal ou que têm contraindicações para tratamento farmacológico, comprometimento funcional grave, dependência de oxigênio e/ou deterioração evolutiva, o transplante de pulmão é uma opção de tratamento possível.

### **3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos**

O mecanismo de ação da pirfenidona não foi completamente estabelecido. No entanto, os dados existentes indicam que a pirfenidona exerce tanto propriedades antifibróticas quanto anti-inflamatórias em diversos sistemas in vitro e modelos animais de fibrose pulmonar (fibrose induzida por bleomicina e transplante).



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- $\beta$  e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR).

Na análise foram incluídos os estudos de fase II e III que avaliaram mortalidade, sobrevida e sobrevida livre de progressão.

#### Mortalidade

Apenas uma morte, após uma exacerbação aguda foi relatada no estudo SP2. No estudo SP3 não são relatados no estudo dados de mortalidade e a metanálise de Nathan, et al, 2017, informa uma mortalidade de 2,8% vs 3,8% (0,72; 0,16-3,21;  $p=0,6648$ ). Nos estudos CAPACITY, a mortalidade por todas as causas e mortalidade associada a FPI demonstraram um favorecimento a pirfenidona nos dados agrupados dos dois estudos, no entanto a diferença não foi estatisticamente significativa: 27 (8%) vs. 34 (10%) RR 0,77 (0,47–1,28;  $p=0,315$ ) para mortalidade por todas as causas e 18 (5%) vs 28 (8%) RR 0,62 (0,35–1,13),  $p=0,117$ ). No estudo ASCEND a análise de todas as causas de mortalidade não mostraram, diferença significativa (4% vs 7,2%; HR 0,55; IC95% 0,26-1,15;  $P=0,10$ ).

#### Sobrevivência livre de progressão

O estudo SP2 não relatou o desfecho. No estudo SP3 a distribuição da Sobrevivência livre de progressão foi comparada entre a alta dose e grupos placebos com o teste long-rank e uma diferença significativa foi encontrada ( $p=0,0280$ ). Em adição, uma diferença significativa marginal foi encontrada na distribuição entre a baixa dose e o grupo placebo (0,0655). Nos estudos CAPACITY, a pirfenidona 2403 mg/dia prolongou a sobrevivência livre de progressão no estudo 004, com 36% de redução no risco de morte ou progressão da doença. No estudo 006 não houve diferença significativa. A análise agrupada, a pirfenidona prolongou em 26% a sobrevivência comparada ao placebo. Quando comparada ao placebo, a pirfenidona demonstrou reduzir o risco relativo de morte ou progressão da doença em 43% (HR 0,57; IC95% 0,43-0,77;  $P<0,001$ ) no estudo ASCEND.



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.

#### 4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material (parecer farmacêutico)

Registro- 1010006630017

Produto- Esbriet

Classe Terapêutica -OUTROS PRODUTOS PARA O APARELHO RESPIRATORIO

Autorização -1001004

Esbriet é utilizado para tratamento da fibrose pulmonar idiopática – FPI (doença que atinge os dois pulmões, caracterizada por aparecimento de fibrose, ou seja, tecido de cicatriz, que substitui o tecido pulmonar normal e provocando falta de ar).

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMGV ICMS 0%	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
ESBRIET (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS) 267 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 270	8527,38	6814,23	8310,03	207	2.484,00
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

#### 5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS (parecer farmacêutico):

O medicamento não é disponibilizado pelo SUS. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenioterapia, todos paliativos e transplante de pulmão.



**6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:**

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

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na 67ª reunião ordinária, realizada em 13 de junho de 2018, consideraram que, o tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos apresentados, de curto prazo, gera incerteza em relação ao real benefício do medicamento em retardar a progressão da doença ou melhorar a qualidade e tempo de vida dos pacientes. Além disso, há incerteza quanto à sua capacidade de prevenir ou reduzir a deterioração aguda na FPI, evento que foi considerado crítico por levar a hospitalizações e mortes em pacientes com a doença. Sendo assim, o plenário da Conitec recomendou inicialmente, por unanimidade a não inclusão de esilato de nintedanibe para fibrose pulmonar idiopática no SUS.

**7) Conclusões**

O tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos avaliados, de curto prazo, gera incerteza em relação ao real benefício do medicamento em retardar a progressão da doença ou melhorar a qualidade e tempo de vida dos pacientes. Além disso, há incerteza quanto à sua capacidade de prevenir ou reduzir a deterioração aguda na FPI, evento que foi considerado crítico por levar a hospitalizações e mortes em pacientes com a doença.

**8) Respostas aos Questionamentos**

*a) Há evidências científicas de eficácia e custo-efetividade do fármaco apontado para o caso em exame?*

Resposta: Não.

*b) Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza efeitos similares do fármaco prescrito?*

Resposta: Não.



c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*

Paciente é beneficiário de planos de saúde, devidamente regulamentado.

d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*

Sim, mas não é disponibilizado pelo SUS.

e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*

Resposta: Não.

f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui eficácia similar daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*

Resposta: Não.

g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde em detrimento a outros disponibilizados, se for o caso?*

Resposta: Não.



## 9) Referências

1. Relatório de Recomendação. Pirfenidona para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). Outubro/2018. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.
2. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* março de 2017;55(2):94–103.
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. Furukawa T, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kataoka K, Nishiyama O, et al. The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF. *Respir Res.* janeiro de 2017;18(1):18.
5. RUBIN AS, MOREIRA JDS, PORTO NDS, IRION KL, MOREIRA RF, SCHEIDT B. Fatores prognósticos em fibrose pulmonar idiopática. *J Pneumol.* 2000;26:227–34.
6. King TEJ, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 29 de maio de 2014;370(22):2083–92.
7. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 21 de maio de 2011;377(9779):1760–9.
8. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* abril de 2010;35(4):821–9.