Nota Técnica 17132

Data de conclusão: 08/09/2020 11:43:22

Paciente

Idade: 55 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Erechim/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Erechim

Tecnologia 17132

CID: J84.1 - Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose

Diagnóstico: J84.1 Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose; J43.8 Outras formas de enfisema.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Atestado médico, espirometria, tomografia de tórax, biópsia pulmonar e teste de caminhada de nove minutos.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PIRFENIDONA

Via de administração: ORAL

Posologia: Pirfenidona 267mg, 3 cápsulas 3 vezes ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não informado

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PIRFENIDONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Tratamentos paliativos (antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia) e transplante de pulmão.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PIRFENIDONA

Laboratório: ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A

Marca Comercial: Egurinel®

Apresentação: PIRFENIDONA 267 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 270

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 8.050,02

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PIRFENIDONA

Dose Diária Recomendada: 2.403mg/dia (9cap)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PIRFENIDONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A pirfenidona é um fármaco de ação anti-inflamatória e antifibrótica que atua na modulação da oxidação celular e nos receptores de TNF-α e TGF-β, inibindo a proliferação de fibroblastos com consequente redução da síntese e deposição de colágeno (7).

Como os antifibróticos são a única alternativa terapêutica específica para o tratamento das condições fibróticas, os estudos clínicos que os avaliam limitam-se à comparação de pirfenidona com placebo ou ao outro representante da classe, nintedanibe. Ainda, dada a gravidade e mau prognóstico da condição, a mortalidade é o desfecho de interesse primário e o percentual da CVF em relação ao seu valor predito é considerado confiável para avaliar a resposta do paciente ao tratamento.

Os principais ensaios clínicos que avaliaram a pirfenidona versus placebo foram o CAPACITY 004 e 006, ASCEND 016, SP2 e SP3.

Os primeiros estudos, CAPACITY 004 e 006, trataram-se de ensaios clínicos de fase III, randomizados, duplo-cego e multicêntricos (Estados Unidos, Europa e Austrália), que diferiram quanto à proporção de pacientes no grupo intervenção (pirfenidona) e controle (placebo). Foram incluídos 779 pacientes com idade média de 65 anos, diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática e CVF de, aproximadamente, 74% em relação ao predito; estes foram acompanhados por 72 semanas. Encontrou-se, desde a semana 24 até a semana 72 de acompanhamento, aumento percentual médio do CVF de 9,1% [IC95% 4,3 - 13,9%; P = 0,003], mostrando benefício no uso da tecnologia. Não foram encontradas diferenças na ocorrência das manifestações agudas, a exemplo da dispneia, capacidade de difusão de monóxido de carbono ou nos resultados do teste de caminhada de 6 minutos. Também não se encontrou diferença entre os tratamentos quando analisado o desfecho mortalidade por todas as causas, que teve hazard ratio calculado em 0,77 [0,47 - 1,28; P = 0,315]. A incidência de eventos adversos foi 50% maior no grupo tratamento, sendo náusea o principal deles, referido por 36% dos pacientes tratados e 17% dos pacientes que receberam placebo, seguido por rash cutâneo, dispnéia, tontura e vômito (32%, 19%, 18% e 14%, respectivamente, no grupo que fez uso de pirfenidona) (8).

Os estudos SP2 e SP3 tratam-se de ensaios clínicos de fase II e III, respectivamente, randomizados, duplo-cego e multicêntricos, que aconteceram no Japão, com acompanhamento de 36 e 52 semanas, respectivamente. O perfil dos pacientes do estudo SP3 foi o mesmo daquele dos estudos CAPACITY, enquanto aqueles do SP2 diferiram por ter CVF percentual médio aferido em 80%. A média do CVF, aferida em litros, representou benefício na terapia com pirfenidona em ambos estudos, já o hazard ratio calculado para a mortalidade por qualquer causa foi de 0,1 [IC95% 0,0 - 2,0; P = 0,135] para o estudo SP2 e 0,49 [IC95% 0,12 - 1,95; P = 0,310] para o SP3, mostrando não existir diferença entre os grupos para este desfecho. A fotossensibilidade foi o principal evento adverso em ambos estudos, provavelmente relacionado ao fenótipo asiático, apresentado por, aproximadamente, 50% dos indivíduos tratados com pirfenidona, logo nos primeiros seis meses (9,10).

O ensaio clínico ASCEND 016 também tratou-se de ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e multicêntrico (Austrália, Brasil, Croácia, Israel, México, Nova Zelândia, Peru,

Singapura e Estados Unidos). Foram incluídos 555 pacientes com perfil igual àquele do estudo SP2. De maneira similar, observou-se benefício no uso da pirfenidona para o desfecho CVF e perfil de eventos adversos compatível àquele dos estudos CAPCITY, sendo os eventos mais comuns náusea, dor de cabeça e diarréia (36%, 25,9% e 22,3% de prevalência no grupo tratado). Quanto ao desfecho mortalidade por todas as causas, o hazard ratio calculado, mais uma vez, não mostra diferença entre os grupos (0,55 [IC 95% 0,26 - 1,15; P = 0,10]) (11).
Conforme apresentado, embora os ensaios tenham demonstrando benefício no aumento da capacidade vital forçada (CVF) quando em uso da pirfenidona, existe prevalência importante de eventos adversos (superior a 20%). Ainda, quando avaliado o desfecho mortalidade, nenhum dos estudos demonstrou diferença entre os grupos em 52 ou 72 semanas. Destaca-se que as revisões sistemáticas com metanálise em rede que incluíram estes estudos, ora censuraram alguns eventos de morte, ora consideraram como desfecho “morte OU progressão da doença”, resultando em estimativas de razão de chances e hazard ratio para mortalidade por qualquer causa que sugerem benefício no uso da pirfenidona (12,13,14). À exceção, encontramos duas revisões sistemáticas que incluem os referidos estudos e que não encontraram diferença na mortalidade por todas as causas entre os grupos (15,16).
Por fim, cabe ressaltar que, apesar das diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática, confeccionadas e publicadas, em 2020, pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, recomendarem o uso da pirfenidona, estas referem que a qualidade da evidência disponível para esta recomendação é baixa e, portanto, seu grau de recomendação é considerado condicional à situação do paciente, que deve ser avaliada caso a caso (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: PIRFENIDONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A fibrose pulmonar é uma condição de prognóstico reservado, podendo ser comparada a neoplasias, com sobrevida reduzida. Existem estudos mostrando benefício do uso da pirfenidona na melhora de um parâmetro da espirometria, porém esse benefício é incerto em relação à sobrevida, apenas observado em metanálises em rede que nem sempre consideraram todos os casos incluídos nos ensaios clínicos ou fizeram análise agregada dos desfechos mortalidade e progressão de doença.
Ainda, o perfil de segurança da pirfenidona é desfavorável e tanto as agências internacionais quanto a nacional são consistentes em apontar esta como uma tecnologia não custo-efetiva, restringindo sua recomendação de uso à condição de desconto substancial no preço do produto, não satisfeita em nosso país até o momento.
Por fim, destaca-se que os resultados de eficácia, segurança e custo-efetividade da pirfenidona não são diferentes daqueles apresentados pelo esilato de nintedanibe, antifibrótico citado pelo médico assistente como opção ao tratamento e, portanto, esta conclusão técnica mantém-se para ambas tecnologias.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1 Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig. março de 2017;55(2):94–103
2 King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 17 Dez 2019 [citado em 8 de agosto de 2020] Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=fibrose%20pulmonar&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3722150467
3 Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Pirfenidona para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI); 26 de dezembro de 2018. Relatório nº 420.
4 Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. Respirol Carlton Vic. abril de 2016;21(3):427–37
5 Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, BattleE, du Bois RM. Long-term Course and Prognosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the New Millennium. Chest, 2011;140(1), 221–229. doi:10.1378/chest.10-2572
6 Baddini-Martinez1 J, 2 , Ferreira3 J, Tanni4 S, Alves1 LR, Junior5 BFC, et al. Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE. J Bras Pneumol. 2020;46(2):e20190423
7 Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. Eur J Pharmacol. 2002;446(1-3):177-185.
8 Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet. 2011;377(9779):1760-69.
9 Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2010;35(4):821-29.
10 Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(9):1040-47.
11 King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2083-92.
12 Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., du Bois, R. M., Fagan, E. A., … King, T. E. (2015). Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. European Respiratory Journal, 47(1), 243–253. doi:10.1183/13993003.00026-2015
13 Fleetwood, K., McCool, R., Glanville, J., Edwards, S. C., Gsteiger, S., Daigl, M., & Fisher, M. (2017). Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, 23(3-b Suppl), S5–S16. doi:10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s5
14 Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, Noble PW. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. The Lancet Respiratory Medicine, 2017;5(1), 33–41. doi:10.1016/s2213-2600(16)30326-5
15 Ren H, Wang K, Yang H, Gao L. Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis. Saudi Med J. 2017 Sep;38(9):889-894. doi: 10.15537/smj.2017.9.19349. PMID: 28889145; PMCID: PMC5654021
16 Aristeidis S, Chara K, Markantonis SL, Kyriakos S. Systematic review and network meta-

analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, Journal of Drug Assessment, 2019; 8:1, 55-61,
17 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis Technology appraisal guidance (TA504) NICE. [Internet]; 06 Fev 2018 [citado em 8 de agosto de 2020] Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta504
18 Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Pirfenidone (SR0393) [Internet]; 29 Agosto 2014 [citado em 8 de agosto de 2020] Disponível em: https://www.cadth.ca/pirfenidone-12

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando ser portadora de fibrose pulmonar associada à enfisema pulmonar. Encontra-se anexado resultado de espirometria, datado de setembro de 2019, apontando capacidade vital forçada (CVF) de 65% em relação ao valor predito, distúrbio ventilatório inespecífico leve, com capacidade expiratória reduzida, sem resposta ao salbutamol, além de redução grave da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO), sugerindo presença de enfisema pulmonar bilateral; laudo de teste de caminhada de nove minutos, realizado na mesma data, mostrando distância caminhada de 658 metros, atingindo 85% da frequência cardíaca máxima prevista, dessaturação com nadir de 76% e aumento de dispnéia, além de laudo de tomografia de tórax, realizada em novembro de 2019, confirmando diagnóstico de enfisema e fibrose pulmonar acentuada e difusa. Paciente tem história de tabagismo pregresso (cessado há aproximadamente 1 ano) e exposição a metais e jato de areia enquanto funcionário de metalúrgica por quase 30 anos. Diante do quadro, o médico assistente prescreveu pirfenidona 267mg por tempo indeterminado, alegando ser o único tratamento disponível para fibrose pulmonar.
A parte autora iniciou o tratamento com pirfenidona, a partir de deferimento judicial, em abril deste ano (evento 09). Houve contesatação do deferimento pelo município de residência do autor, então responsável pelo provimento (evento 37), acolhido pela União (evento 38), que requereu negativa do provimento do recurso e subsidiariamente, reforma da decisão que concedeu antecipação de tutela, redirecionando a obrigatoriedade de provimento ao estado. Por sua vez, em maio deste ano, o Estado do Rio Grande do Sul requereu que seja julgado improcedente o pedido de tutela ou, se procedente, que seja redirecionado à União (evento 41); a União sustenta improcedência do pedido (evento 60) e requer prova pericial, enviada pelo médico assistente que, em laudo atesta que o paciente encontra-se estável enquanto em tratamento com pirfenidona e necessita manter o tratamento (evento 61), que leva ao pedido de avaliação técnica do caso pelo TelessaúdeRS (evento 63).
A fibrose pulmonar idiopática é uma das formas mais comuns de pneumonia intersticial fibrosante crônica progressiva, de ocorrência espontânea (idiopática), limitada aos pulmões. É caracterizada pela piora progressiva da falta de ar (dispnéia) e função pulmonar, podendo levar a óbito por insuficiência respiratória. Tanto incidência quanto prevalência são maiores em homens e aumentam com a idade, sendo maiores a partir dos 50 anos. Entre os fatores de risco destacam-se tabagismo e exposição a metais, madeira e outros tipos de poeira orgânica (1,2,3).
Sua gravidade é determinada pela capacidade vital forçada (CVF), aferida por espirometria, sendo considerada leve quando esta é maior ou igual a 70% do valor predito e severa se CVF

inferior a 55% do predito. Seu prognóstico é comparável a algumas neoplasias, tendo mediana de sobrevida de 2 a 3 anos, variando de 55,6 meses para pacientes com doença leve a 27,5 meses em caso de doença grave (4,5).
O tratamento da condição não está previsto em PCDT e limita-se ao alívio dos sintomas e transplante de pulmão. Recentemente um conjunto de novas tecnologias vêm sendo estudada, a exemplo da pirfenidona e nintedanibe, medicamentos antifibróticos, sendo o primeiro aquele pleiteado pela parte autora (6).