

Nota Técnica 80504

Data de conclusão: 13/06/2022 17:25:50

Paciente

Idade: 83 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Passo Fundo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Passo Fundo

Tecnologia 80504

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

Diagnóstico: Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e laudos de exame de imagem (tomografia computadorizada do tórax) e de exames laboratoriais.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PIRFENIDONA

Via de administração: VO

Posologia: pirfenidona 3 comprimidos de 267 mg, três vezes ao dia, junto às refeições.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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

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? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PIRFENIDONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 8.160,28

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PIRFENIDONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 a 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 [IC95% 0,47 a 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 percentual médio da CVF aferido em 80% do previsto. 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 novamente não significativo: HR 0,1 (IC95% 0,0 a 2,0; $P=0,135$) para o estudo SP2 e HR 0,49 (IC95% 0,12 a 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 CAPACITY, sendo os eventos mais comuns náusea, dor de cabeça e diarreia (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 (HR 0,55; IC 95% 0,26 a 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: qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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.

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*. 2017 Mar;55(2):94-103.
2. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Waltham (MA): UpToDate. 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. BRASIL. 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). Relatório nº 420. Dezembro/2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Pirfenidona_FPI.pdf
4. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology*. 2016 Apr;21(3):427-37.
5. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, Sheridan MJ, du Bois RM. Long-term Course and Prognosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the New Millennium. *Chest*. 2011 Jul;140(1):221-229.
6. Baddini-Martinez J, Ferreira J, Tanni S, Alves LR, Cabral Junior BF, Carvalho CRR, Cezare TJ, Costa CHD, Gazzana MB, Jezler S, Kairalla RA, Kawano-Dourado L, Lima MS, Mancuzo E, Moreira MAC, Rodrigues MP, Rodrigues SCS, Rubin AS, Rufino RL, Steidle LJM, Storrer K, Baldi BG. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Official document of the Brazilian Thoracic Association based on the GRADE methodology. *J Bras Pneumol* 2020 Mar 2;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, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarcberg J, Valeyre D, du Bois RM; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-69.
9. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821-29.
10. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S. 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, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92.
12. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, Glaspole I, Glassberg MK, Lancaster L, Lederer DJ, Leff JA, Nathan SD, Pereira CA, Swigris JJ, Valeyre D, King TE Jr. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):243-53.
13. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, Fisher M. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Mar;23(3-b Suppl):S5-S16.
14. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, Kardatzke DR, Daigl M, Kirchgaessler KU, Lancaster LH, Lederer DJ, Pereira CA, Swigris JJ, Valeyre D, Noble PW. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):33-41.
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.
16. Skandamis A, Kani C, Markantonis SL, Souliotis K. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Drug Assess*. 2019 Apr 12;8(1):55-61.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis Technology appraisal guidance (TA504) NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta504>
18. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Pirfenidone (SR0393). Disponível em: <https://www.cadth.ca/pirfenidone-12>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando ser portador de fibrose pulmonar idiopática. Este diagnóstico baseia-se no quadro clínico progressivo da paciente, sem identificação de outro agente causador externo (exposições), com tomografia computadorizada de tórax com cortes de alta resolução, demonstrando espessamento de septos interlobulares na periferia de ambos os pulmões predominando nas bases, associadas bronquiolectasias de tração, espessamento peribrônquico e áreas de faveolamento, sugerindo pneumonia intersticial

usual. A paciente não realizou exames de função pulmonar (como a espirometria).

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 estudadas, a exemplo da pirfenidona e nintedanibe, medicamentos antifibróticos, sendo o primeiro aquele pleiteado pela parte autora (6).