# Nota Técnica 94850

Data de conclusão: 12/09/2022 14:04:34

## Paciente

**Idade:** 55 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Caxias do Sul/RS

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 3ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 94850

**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

## 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, na dose oral de 267mg 3 comprimidos via oral 3x/dia.

**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:** -

**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, o 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-cegos, controlados por placebo e multicêntricos, que aconteceram no Japão, incluíram 275 e 107 pacientes, 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 média de 80% do predito. 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 a 2,0; P=0,135) para o estudo SP2 e 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 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 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, elaboradas 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).
A pirfenidona é comercializada, no Brasil, pelos laboratórios farmacêuticos Zodiac e Roche, na forma de cápsulas com 267mg. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em maio de 2021, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) para uma caixa com 270 cápsulas era de R$ 8.795,38. Serão necessárias 13 caixas para um ano de tratamento, somando um custo de R$ 114.339,94/ano.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda o uso da pirfenidona como opção de tratamento para a fibrose pulmonar idiopática, desde que o paciente tenha CVF entre 50 e 80% do valor predito e que seja interrompido o tratamento se progressão da doença, entendido como decréscimo de 10% ou mais no CVF em um período de 12 meses. A agência também destaca que, para que a recomendação tenha efeito, é necessário que a fabricante ofereça desconto no preço do produto, conforme acordo estabelecido entre o sistema de saúde britânico e a fabricante, uma vez que a razão incremental de custo-efetividade da pirfenidona frente aos custos dos cuidados paliativos para a condição foi superior ao limiar de 20 mil libras esterlinas, conferindo a essa status de tecnologia não custo-efetiva (17).
Em 2012 a Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), apontando escassez de evidências robustas quanto ao seu benefício, não recomendou a pirfenidona para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática. Em revisão à esta recomendação, em 2014, passou a recomendar o uso da tecnologia desde que satisfeitos os seguintes critérios: paciente apresente CVF maior ou igual a 50% do valor predito, a doença esteja estável, ou seja, não tenha apresentado aumento maior ou igual a 10% do CVF nos últimos 12 meses e, caso isso venha a acontecer durante o tratamento com pirfenidona, que este seja interrompido. A agência também condiciona sua recomendação a uma redução substancial no preço do produto, uma vez que tenho avaliado o tratamento como não custo-efetivo (18).
A CONITEC emitiu, em dezembro de 2018, relatório em que considera a incorporação da pirfenidona para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática e decide pela recomendação de não incorporação da tecnologia no sistema público, uma vez que as evidências são inconclusivas quanto ao seu benefício, bem como a estimativa de custo-efetividade da tecnologia comparada a um cenário de cuidados paliativos teve uma razão de custo incremental estimada em R$ 356.534,00 por ano de vida livre de progressão. Ainda, o impacto

orçamentário calculado foi de R$ 181.054.506,00 em cinco anos, mesmo subestimando a prevalência, incidência e o acesso ao produto. A agência destaca proposta de redução de 55% do preço máximo de fábrica, feita pela indústria, mas ainda não concretizada (3).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** =melhora do parâmetro espirométrico capacidade vital forçada (CVF), sem impacto no controle de exacerbações e com incerteza quanto ao aumento da sobrevida.

**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 malignas, com sobrevida reduzida. Existem estudos mostrando benefício do uso da pirfenidona na melhora de um parâmetro da espirometria (CVF), porém sem demonstrar benefício no controle das exacerbações ou 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. 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 maio de 2021] 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 maio de 2021] 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 maio de 2021] 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 diagnóstico de Pneumonia Intersticial Inespecífica. De acordo com o médico assistente, a parte apresenta tomografia computadorizada sugestiva deste diagnóstico, além de história familiar de primeiro grau (mãe), sugerindo quadro de Fibrose Pulmonar Idiopática de caráter familiar. Para seu tratamento foi prescrito uso de anti-fibrótico, podendo ser pirfenidona ou nintedanibe, ambos representantes desta classe farmacológica. Esta nota técnica pretende apreciação das

evidências frente à indicação de pirfenidona.

A fibrose pulmonar é definida como uma cronificação da pneumonia intersticial fibrosante 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 severidade 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 severa (4,5).

O tratamento da condição não está previsto em protocolo clínico e terapêutico (PCDT) do Ministério da Saúde 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 segundo aquele pleiteado pela parte autora (6).