



NOTA TÉCNICA nº 67/2018

Tecnologia: Pirfenidona

Autor: A.S., 67anos, masculino.

Processo nº: 0301274-55.2018.8.24.0064

Comarca/Subseção Judiciária: São José

Réu (s): Estado de Santa Catarina e Município de São José

Processo recebido em: 22/02/2018

Nota técnica emitida em: 27/02/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Conforme descrito em atestado médico, datado de 08/11/2017 (fls.22-23) o autor é “portador Fibrose pulmonar idiopática”, caracterizada no CID10 J84.1 (Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose), “[...] doença de evolução lenta e progressiva, porém fatal [...]”, com tempo de sobrevida estimado de dois a quatro anos após o diagnóstico. Segundo o médico assistente o autor “foi diagnosticado pela história clínica, baseado nos sintomas e evolução, função pulmonar seriada com redução gradual da capacidade vital forçada. Exames de imagens seriados com padrão de pneumonia intersticial usual e com piora radiológica progressiva”. Consta ainda outro atestado (fls 27), também datado de 08/11/2017, que a doença do autor “já apresenta estado avançado e terminal”. Assim, refere que o paciente necessita do início imediato de Pirfenidona 267 mg por toda vida, devido à gravidade do quadro atual, pois possui diagnóstico há 1 ano e vem com perda funcional pulmonar nos últimos meses [...]

PERGUNTA DA PESQUISA (PICO) E FONTE DA LITERATURA

P: Fibrose Pulmonar Idiopática

I: Pirfenidona

C: Placebo, Nintedanibe

O: Mortalidade, exacerbações agudas, funções pulmonares

A busca eletrônica foi sistematizada e realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, na data de 26 de fevereiro de 2018. Além da referida base de dados, Diretrizes e Recomendações nacionais e internacionais também foram analisadas.



DESCRIÇÃO DA DOENÇA

Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose – CID10 J84.1

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma específica de pneumonia intersticial idiopática crônica, fibrosante e de caráter progressivo, ocorrendo principalmente em adultos idosos, predominantemente entre a sexta e sétima décadas de vida¹. No Brasil, a prevalência estimada é de 7,1 a 9,4 casos por 100.000 habitantes². É considerada grave, progressiva e irreversível, de causa desconhecida, com alta taxa mortalidade^{3,4}. O prognóstico da patologia é pouco promissor, visto sua sobrevida média de aproximadamente 3,8 anos. No entanto, alguns pacientes podem sucumbir à morte rápida dentro de seis meses⁶. A medida que a FPI avança e a função pulmonar deteriora, os pacientes acometidos apresentam sintomas progressivos de falta de ar, tosse e fadiga^{5,6}, sendo que o manejo desses sintomas se torna um desafio para a manutenção da qualidade de vida⁴. Os indivíduos portadores dessa doença respiratória crônica não possuem opções de tratamento de reversão, apenas contenção do declínio da função pulmonar e alguns casos necessitam de transplante pulmonar. Os casos em que o transplante pulmonar é contraindicado, inevitavelmente, sofrem declínio progressivo da função respiratória e morte⁵.

TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: Pirfenidona	Forma farmacêutica: cápsula gelatinosa dura	
Classe terapêutica: Outros produtos para o aparelho respiratório	Concentração: 267 mg	
Tempo de tratamento: uso contínuo	Posologia: primeira semana 1 cp 4x ao dia Segunda semana: 2 cp 4x ao dia Terceira semana: 3 cp 4x ao dia Quarta semana e contínuo: 12 cp ao dia (3.204 mg ao dia)	
Indicação em bula: Tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI).		
Registros: (X) ANVISA ⁶ (X) FDA ⁷ (X) EMA ⁸ (X) CANADÁ ⁹ (X) REINO UNIDO ¹⁰ (X) AUSTRÁLIA ¹¹		
Avaliação pela CONITEC: (X) NÃO AVALIADO () SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL () SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL		
Cuidados no armazenamento: (X) Não () Sim, qual?		
Receituário de controle especial: (X) Não () Sim, qual?		
Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	Não (X) Sim ()	



Possui investida judicial?	Não (X) Sim ()	Se sim, qual:
----------------------------	--------------------	---------------

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento¹² e receituário médico anexado aos autos (fls.28).

O NAT-Jus/SC salienta que segundo a bula do medicamento Esbriet® (pirfenidona) a dose diária recomendada para pacientes com FPI é de três cápsulas de 267 mg três vezes por dia, até o total de 2.403 mg/dia. **Doses acima de 2.403 mg/dia não são recomendadas¹².** Conforme receituário em anexo (fls. 28), a dose prescrita a partir da terceira semana é de 12 cápsulas ao dia (3.204 mg/dia).

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Aravena e colaboradores (2015)¹³ conduziram uma revisão sistemática com meta-análise, com o **objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da pirfenidona em relação a mortalidade, exacerbações agudas da doença e piora da FPI.** A meta-análise avaliou 623 pacientes no grupo tratamento e 624 no grupo placebo. **Os autores verificaram que a pirfenidona reduziu a mortalidade por todas as causas e a mortalidade causada pela FPI, quando comparada ao placebo, após a 52ª semana do tratamento, com um grau de evidência moderado.** Em relação ao desfecho progressão livre da doença, os autores verificaram que **a pirfenidona diminuiu a sobrevida livre de progressão da doença na 52ª semana do tratamento comparada ao placebo, com um grau de evidência moderado.** Para o desfecho exacerbação aguda da FPI, foi observado que **a pirfenidona não foi capaz de melhorar a exacerbação aguda da doença, com baixo grau de evidência.** Em relação à piora da FPI, a meta-análise apontou que a pirfenidona produziu melhora nos quadros de piora da doença, com um grau de evidência moderado. Quanto à capacidade vital forçada (CVF), os resultados apontaram que a pirfenidona diminuiu o risco de redução de 10% na capacidade vital forçada, com um grau de evidência moderado. Quanto ao desfecho mudança na distância percorrida no teste dos 6 minutos, os resultados indicaram que a pirfenidona aumentou a distância percorrida neste teste com relação ao placebo, com uma qualidade de evidência alta. **Os autores concluíram este estudo sugerindo que o tratamento com pirfenidona está associado a benefícios clinicamente relevantes e baixo risco de eventos adversos severos, porém, no que se refere à exacerbação aguda da doença, foi observado que este fármaco não foi capaz de reduzir o risco de exacerbação da FPI²⁰.** O NAT-Jus/SC julga importante salientar que para o desfecho de sobrevida livre de progressão, os autores não discutiram, bem



como não concluíram acerca do resultado desfavorável na diminuição da sobrevida livre de progressão nos pacientes tratados com o medicamento pirfenidona.

Fleetwood e colaboradores (2017)¹⁴ realizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede, acerca das opções de tratamento para a FPI. Os autores **comparam diretamente a eficácia dos tratamentos com medicamentos antifibróticos (pirfenidona e nintedanibe) e N-acetilcisteína**. Os resultados obtidos, em relação aos desfechos clínicos de capacidade vital forçada (CVF) e mortalidade, foram considerados para esta meta-análise. Os estudos clínicos randomizados indicaram que, em relação ao placebo, ambos, **pirfenidona e nintedanibe retardaram o declínio na CVF por mais de um ano**. Entretanto, não houve evidência de uma diferença de eficácia entre pirfenidona e nintedanibe, neste desfecho. **Os pacientes tratados com pirfenidona também apresentaram menor risco de sofrer piora da CVF ($\geq 10\%$) ao longo de um ano**, e não houve evidências conclusivas de diferença entre os tratamentos com nintedanibe e placebo. **A pirfenidona reduziu a mortalidade em relação ao placebo ao longo de um ano**. Não houve evidência de diferença na taxa de mortalidade, comparando o nintedanibe com placebo, ou N-acetilcisteína com placebo. **Como conclusão, as análises primárias de evidência disponíveis neste estudo indicaram que ao longo de um ano, o tratamento com os medicamentos pirfenidona ou nintedanibe foram efetivos para redução do declínio da função pulmonar, sendo que a pirfenidona demonstrou capacidade de redução da probabilidade de declínio no percentual previsto da CVF em $\geq 10\%$ dos pacientes, quando comparada ao placebo no primeiro ano de tratamento**. Além disso, os autores deste estudo declararam possuir conflito de interesse com laboratórios farmacêuticos, o que sugere que os resultados do mesmo sejam interpretados com cautela¹².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando as informações emitidas pelo médico assistente que relata que o autor é “portador de Fibrose pulmonar idiopática (FPI) CID10 J84.1”; considerando que a doença do autor já apresenta estado avançado e terminal, com diagnóstico há um ano apresentando perda funcional pulmonar nos últimos meses; considerando que o medicamento ora pleiteado, tem indicação prevista em bula para o tratamento da FPI com dose máxima aprovada de 2.403mg/dia; com base nas plataformas que o Núcleo utiliza, os estudos citados ao longo desta nota técnica sugerem que os benefícios buscados com o tratamento pleiteado possivelmente superam os riscos, para o caso concreto do autor. Entretanto, cabe salientar que os



estudos recomendaram interrupção do tratamento em caso de progressão da doença (declínio $\geq 10\%$ da CVF) no período de 12 meses após o início do tratamento. Além disso, a dose a ser utilizada a partir da terceira semana, excede a dose máxima recomendada em bula, sendo possível desta forma o aumento na frequência das reações adversas previstas para o medicamento.

REFERÊNCIAS

1. Cottin, V., et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev*, 23: 193-214, 2014.
2. Martinez, J.B.; Pereira, C.A. Quantos pacientes com fibrose pulmonar idiopática existem no Brasil?. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 41(6): 560-562, 2015.
3. Martinez, J.B., et al. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 41(5):454-466, 2015.
4. Rajala, K., et al. End-of-life care of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Palliat Care*, 15(1):85, 2016.
5. Lindell, K.O., et al. The palliative care needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A qualitative study of patients and family caregivers. *Heart Lung*, 46(1): 24-29, 2017.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351496519201517/?substancia=7559>. Acesso em: 26/02/2018.
7. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-pirfenidone-160809-pi.pdf>. Acesso em: 26/02/2018.
8. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://www.canada.ca/en/sr.html?st=s&q=pirfenidone&_charset=UTF-8&num=10&st1rt=1&s5bm3ts21rch=x&wb-srch-sub=&as_q=&langs=en&cdn=canada. Acesso em: 26/02/2018.
9. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://google2.fda.gov/search?q=pirfenidone&client=FDAGov&site=FDAGov&lr=&proxystylesheet=FDAGov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=*. Acesso em: 26/02/2018.
10. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/search>. Acesso em: 26/02/2018.
11. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=pirfenidone&btnG=Search&mid=>. Acesso em: 26/02/2018.
12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Esbriet®. Bula do Profissional. Bulário eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=27848912016&pIdAnexo=4210497. Acesso em: 23/02/2018.
13. Aravena C et al. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10(8): e0136160. doi:10.1371/journal.pone.0136160, 2015.
14. Fleetwood K et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm*. 23(3-b Suppl):S5-S16, 2017.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário - NAT-Jus/SC
Portaria nº 643, de 12/07/2017
Convênio TJSC/SES/SC nº 174/2015