

NOTA TÉCNICA Nº 1145/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5011109-65.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 01/06/2022
- 1.5. Data da Resposta: 10/06/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 26/09/1958 – 63 anos
- 2.2. Sexo: masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Fibrose Pulmonar – CID J84.1

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

Nintedanibe ou Perifenidona

- 4.2. Princípio Ativo e Registro na ANVISA:

Medicamento	Princípio Ativo	Registro Anvisa
Ofev 150 mg	ESILATO DE NINTEDANIBE	1036701730028
Esbriet 267mg	PIRFENIDONA	1010006630017

- 4.3. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS e se existe Genérico ou Similar:

Medicamento	Disponível no SUS	Genérico ou Similar
--------------------	--------------------------	----------------------------

Ofev 150 mg	Não	Não
Esbriet 267mg	Não	Não

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

4.5. Custo da tecnologia:

Medicamento	Preço Máximo ao Governo	Preço Máximo ao Consumidor
Ofev 150 mg	R\$ 14.404,24	R\$ 24.456,34
Esbriet 267mg	R\$ 8.849,02	R\$ 15.589,71

4.6. Laboratório/apresentação

Medicamento	Laboratório	Apresentação
Ofev 150 mg	BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.	150 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 60
Esbriet 267mg	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.	267 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 270

4.7. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CEMED. Referência junho de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.8. Recomendações da CONITEC:

A pirfenidona: Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião do plenário, no dia 06/12/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a **não incorporação** do pirfenidona para o tratamento da FPI.

Nintedanibe: Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião do plenário, no dia 06/12/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a **não incorporação** do nintedanibe para o tratamento da FPI.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Fibrose pulmonar idiopática é uma doença rara cuja incidência varia de 7 a 16 casos em 100.000 pacientes nos Estados Unidos (1). A etiologia é desconhecida e varia desde causas familiar, passando por síndrome de Hermansky-Pudlak (autossômico recessivo com problemas de albinismo cutâneo) até telomeropatias (mutação genética) (1).

Os fatores de risco são diversos, vão desde o tabagismo, exposição à poeira de origem mineral, metálico, madeireiro e orgânico. Algumas vezes, aspiração de refluxo gastroesofágico pode levar às lesões que levam à fibrose idiopática. (1)

Geralmente, a doença se inicia em paciente acima de 50 anos, com incidência maior acima de 60 anos. Raramente começa antes dos 50 anos de idade. Quando se suspeita dessa doença em paciente com menos de 50 anos, biópsia pulmonar (transbrônquica, a céu aberto ou guiado por tomografia) deve ser realizada. (1).

Uma série de medidas como vacinação, monitoramento periódica da função pulmonar, uso de agentes farmacológicos para tratar a hipertensão pulmonar e oxigênio suplementar (2).

Nintedanibe foi estudado como tratamento antifibrótico para portadores de fibrose pulmonar idiopática num ensaio clínico, onde foi demonstrado a eficácia no retardamento da evolução da doença, medido na perda menor de função pulmonar comparado ao grupo que tomou placebo, num estudo que durou 24 meses (3). O artigo fala em diferença (estatística), mas não especifica se essa mudança reflete sobre a real qualidade de vida (capacidade de realizar exercício) e não teve diferença sobre a mortalidade.

Há outros estudos que pontuam que o uso de nintedanibe leva a um declínio mais lento da função pulmonar, mas o ganho (ou a perda menor) em função pulmonar não se traduz em termos clínicos na melhora funcional, na prática (cerca de 100ml/ano, numa magnitude que pode variar de 2 litros a 4 litros, dependendo da estatura do paciente e a sua capacidade vital forçada) (4).

De qualquer forma, é uma doença progressiva que leva o paciente a óbito, o uso de nintedanibe não altera o curso da doença e não melhora a evolução, apenas posterga a evolução (4).

Pirfenidona foi estudada e em algumas pesquisas conseguiu retardar a perda funcional pulmonar na forma de capacidade vital forçada (CVF) queda de 8,0% no grupo que tomou pirfenidona contra placebo, cuja perda da CVF foi 12,4% e diminuiu a taxa de mortalidade de todas as causas: 16,5% no grupo pirfenidona contra 31,8% do grupo placebo, em 52 semanas (5).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: vide acima

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

A médica do autor não anexou exames de imagens e provas funcionais para melhor avaliação da gravidade do quadro, tampouco relatou se o paciente foi tabagista ou se expôs a ambientes ou inalantes de risco.

É necessário ressaltar que o nintedanibe ou a pirfenidona não são medicações milagrosas. Há um efeito para se diminuir a progressão da doença, mas não impedir a progressão totalmente, ou seja, será um investimento que não vai alterar a mortalidade, portanto de baixo custo-efetividade. (3 e 4).

Há uma crença de que a diferença estatística demonstrada entre o grupo que usou a medicação e o grupo que usou o placebo (3) seja uma diferença clinicamente significativa também. A média de diferença de perda na capacidade vital forçada (algo como a capacidade pulmonar de movimentar o ar que respira para realizar as tarefas do dia-a-dia) entre os que tomaram a medicação nintedanibe e os que não tomaram nos estudos realizados variou de 94 mL e 125mL, em favor dos que tomaram a medicação (4), sendo que a capacidade vital forçada pode variar de 2,5 L a 4 L. Ou seja, um fenômeno típico de significância estatística, porém não necessariamente importante para o quadro clínico do paciente. Isso significa que do ponto de vista bioético, alocar um recurso de R\$ 21.000,00

mensais (R\$ 252.000,00 anuais) para o paciente que provavelmente não sentirá melhora clínica impactante, é um custo-efetividade baixo, não sendo justificável para um esforço extra-orçamentário e não justificável aos patrocinadores do Sistema Único de Saúde, que somos todos nós.

Nintedanibe foi avaliado pela CONITEC e considerado que, apesar da evidência atual mostrar benefício em termos de retardo na progressão da doença, ou seja, no declínio da função pulmonar medida em termos da capacidade vital forçada (CVF), a evidência quanto à prevenção de desfechos críticos tais como mortalidade e exacerbações agudas é de baixa qualidade e estão associadas a um perfil de segurança com um grau importante de incidência de reações adversas e descontinuações, o que torna o balanço entre o riscos e benefícios para o paciente, desfavorável à incorporação do medicamento (4).

Assim como nintedanibe, a pirfenidona não é medicação que cura a doença fibrose pulmonar idiopática. Em alguns estudos (5), mostra um efeito estatisticamente significativo para retardar a queda da função do pulmão e diminuir a mortalidade de todas as causas (não conseguiu filtrar melhor as outras causas da morte como infecção, falência cardíaca e outras doenças que poderiam provocar a morte, ou se filtrar essas causas, o efeito da pirfenidona se torna tão pequeno que é preferível colocar todas as outras causas juntas). Ademais, a capacidade vital forçada pode variar de 2,5 L a 4,5 L na população masculina. 8% de perda (pirfenidona) comparada à perda de 12,4% do grupo placebo, seria de 4,4% (5). 4,4% significa 110mL a 198mL. Do ponto de vista clínico não é muito significativo.

A CONITEC estudou pirfenidona e analisou os ensaios clínicos. Chegou à conclusão de que o custo efetividade de pirfenidona é baixa, não recomendando a sua incorporação no SUS (6). Isto é, se gastaria grande recurso para um efeito modesto.

Medidas de suporte como vacinação anti-influenza, antipneumocócia, oxigênio suplementar, reabilitação respiratória com fisioterapia e exercícios físicos assistidos e supervisionados por profissionais habilitados são medidas efetivas. (6).

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

(X) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1- Talmadge E King, Jr, MD. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Revisado em 15/03/2021. www.uptodate.com

[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=usual%20intersticial%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=3~51&usage_type=default&display_rank=3#H13566484)

[fibrosis?search=usual%20intersticial%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=3~51&usage_type=default&display_rank=3#H13566484](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=usual%20intersticial%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=3~51&usage_type=default&display_rank=3#H13566484)

2- Talmadge E King, Jr, MD. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. www.uptodate.com

[https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-pulmonary-](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=usual%20intersticial%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=2~51&usage_type=default&display_rank=2)

[fibrosis?search=usual%20intersticial%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=2~51&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=usual%20intersticial%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=2~51&usage_type=default&display_rank=2)

3- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators. **Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases**. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31566307.

4- [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio Nintedanibe FPI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Nintedanibe_FPI.pdf)

5- 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. Epub 2011 May 13.

6 - [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio Pirfenidona FPI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Pirfenidona_FPI.pdf)

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP