

Parecer Técnico nº 03/2017

Julho2017

Título: Uso de drogas antifibróticas (nintedanib e pirfenidona) no tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática – FPI.

Demandantes: Associação de Pneumologia e Tisiologia do Estado de Mato Grosso; Indústria Farmacêutica Roche.

RESUMO

CONTEXTO: A Fibrose Pulmonar Idiopática-FPI é um tipo de pneumonia intersticial crônica fibrosante, de causa desconhecida, associada à piora funcional respiratória progressiva e taxas elevadas de mortalidade. O tratamento da FPI ainda é limitado e desafiador. Diretrizes médicas aconselham o manejo de FPI por meio de medidas não farmacológicas (oxigênio suplementar, reabilitação pulmonar), transplante de pulmão e tratamento farmacológico. Recentemente tal tratamento foi suplementado pelas drogas antifibróticas, nintedanib e pirfenidona, que visam melhorar o quadro patológico e promover aumento no tempo de sobrevida dos pacientes.

MÉTODOS: Com o objetivo de recuperar evidências de eficácia e segurança de nintedanib e pirfenidona no tratamento de FPI foi realizada uma pesquisa sistematizada utilizando, principalmente as bases de dados Pubmed, Cochrane e CRD. Deu-se preferência a estudos de revisões sistemáticas com e sem metanálise. Foram ainda considerados os documentos da American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Sociedade Respiratória Japonesa (JRS), American Thoracic Association (ALAT) e do National Guideline Clearinghouse (NGC) que tratam de protocolos de tratamento da FPI em diversos

países, bem como a Diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012). A *posteriori* foi realizada a análise de impacto orçamentário da provável incorporação de drogas antifibróticas para tratamento de fibrose pulmonar idiopática no SUS no âmbito de Mato Grosso.

CONCLUSÃO: As evidências atualmente disponíveis sugerem que a pirfenidona apresenta eficácia no risco de morte por todas as causas, bem como no risco de morte por FPI em 1 ano, sendo capaz de reduzir o risco de agravamento do quadro de dispneia, em comparação com placebo. No que tange ao nintedanib os estudos demonstram retardo na progressão da FPI quando comparado ao placebo e redução significativa no risco de exacerbações agudas. Ambas as drogas parecem ser bem toleradas.

RECOMENDAÇÃO: Embora os estudos apontem para relativa eficácia e segurança das drogas antifibróticas, a Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica não recomendou a incorporação destas na lista estadual de medicamentos de Mato Grosso pelas seguintes razões: as medidas de efeito que falam a favor da eficácia e segurança de antifibróticos foram obtidas em comparação com placebo ou provenientes de evidência indireta; os custos para sua implementação no SUS em esfera estadual apresentam-se impraticáveis. Em muitos casos, o tratamento de doenças raras como a FPI apresentam custo individual elevado, dificultando seu financiamento por parte da gestão estadual. Entretanto, o princípio do SUS de universalidade é um objetivo que deve ser continuamente reivindicado até que essas novas tecnologias se tornem viáveis e acessíveis a toda a população brasileira.

1-Questão de avaliação

A questão da avaliação foi elaborada utilizando a estratégia PICO com a seguinte estrutura:

P: Portadores de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).

I: Nintedanib ou Pirfenidona.

C: Placebo ou comparadores ativos utilizados no tratamento da FPI até o advento dos antifibróticos.

O: Sobrevida global / Sobrevida livre de progressão / Mortalidade/ Declínio na Capacidade Vital Forçada (FVC%)/ Eventos adversos.

S: Revisão sistemática com ou sem metanálise.

2-Metodologia

Utilizando a questão de pesquisa apresentada no item anterior foi realizada busca bibliográfica, com o intuito de recuperar evidências de eficácia e segurança da intervenção nas principais bases de dados. Para tanto foram utilizados termos de busca controlados que se encontram detalhados no apêndice I.

As bases de dados utilizadas foram: Pubmed, Cochrane e CRD. Deu-se preferência a estudos de revisões sistemáticas com e sem metanálise. A base de dados Micromedex (*Drugdex Healthcares Series*) e *Up to date* foram utilizadas para recuperar informações sobre a tecnologia e o agravo analisados.

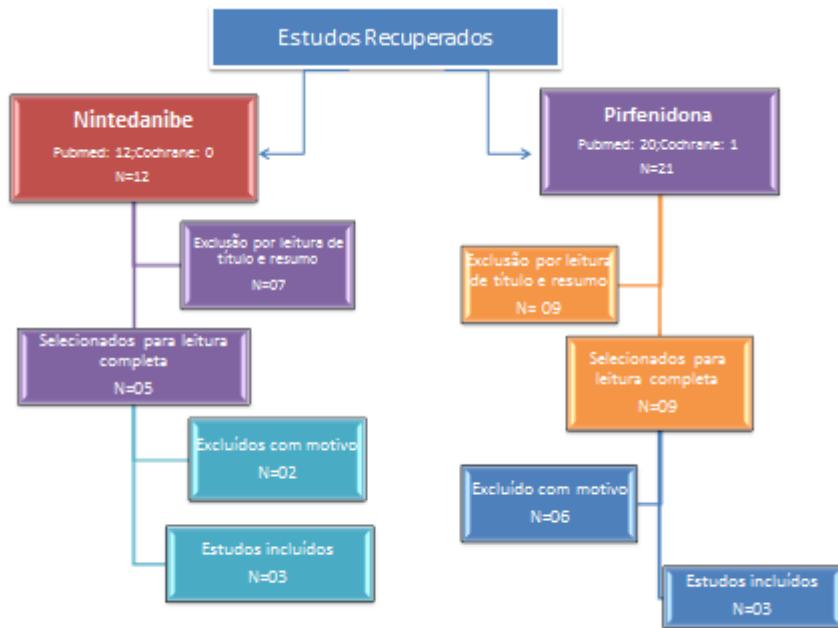
A busca foi realizada por dois técnicos independentes de forma sistematizada. A triagem dos artigos recuperados foi realizada com base na leitura de títulos e resumos.

Os estudos excluídos foram listados explicitando-se o motivo da exclusão conforme apêndice II. Já os artigos selecionados para o estudo foram sistematizados e submetidos à avaliação crítica da evidência aplicando-se a ferramenta AMSTAR (vide apêndice III).

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção da proposta aqui apresentada¹.

A figura 1 representa o fluxograma de seleção dos estudos.

Figura 1- Fluxograma para seleção de estudos incluídos neste parecer.



3-Do agravio

A fibrose pulmonar idiopática é um tipo de pneumonia intersticial crônica fibrosante, de causa desconhecida, associada à piora funcional respiratória progressiva e taxas elevadas de mortalidade². Ela ocorre primeiramente em adultos mais velhos (>50 anos), caracterizada pelo aumento de dispneia e perda progressiva da função pulmonar. Pacientes com fibrose pulmonar idiopática tem grave comprometimento da qualidade de vida e reduzida tolerância ao exercício³.

Os dados de prevalência estimados variam de acordo com a definição de caso estabelecida. Nos Estados Unidos, a prevalência estimada tem uma variação entre 14 e 27,9 casos por 100.000 habitantes, usando uma definição de caso mais restrita, e entre 42,7 e 63 casos por 100.000 habitantes usando uma definição de caso mais abrangente. A prevalência estimada na Europa varia de 1,25 a 23,4 por 100.000 habitantes. A incidência anual de fibrose pulmonar idiopática nos Estados Unidos foi estimada de 6,8 a 8,8 por 100.000 habitantes usando uma definição de caso restrita e 16,3 a 17,4 por 100.000 habitantes usando definição de caso mais abrangente, enquanto que na Europa a variação de incidência anual foi de 0,22 a 7,4 por 100.000 habitantes⁴.

É consenso que esse mal acomete mais homens que mulheres, e é mais comum depois da quinta década de vida e sua incidência, prevalência e mortalidade aumentam ao longo dos

anos. Os sintomas marcantes incluem tosse seca e irritante com falta de ar progressiva. Após o diagnóstico, é esperado uma sobrevida de aproximadamente 3 (três) anos de vida⁵.

No Brasil, foi realizado estudo de análise de dados de incidência e mortalidade disponíveis no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), relativos ao período de 1996 a 2010. Foi observada uma elevação progressiva dos dois parâmetros ao longo do período. No ano de 2010, a incidência de fibrose pulmonar idiopática foi de 4,48 casos por 1.000.000 de habitantes, enquanto a mortalidade foi de 12,11 óbitos por 1.000.000 de habitantes. Não sendo possível fazer análise direta sobre dados de prevalência da doença no Brasil devido à carência de dados nacionais⁶.

Diagnóstico/ Prognóstico

O diagnóstico da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) postula uma avaliação clínica cautelosa com exclusão de outras doenças pulmonares intersticiais; exame de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e biópsia pulmonar cirúrgica. Por vezes o diagnóstico da FPI pode ser feito sem a biópsia; entretanto esta se faz necessária em pacientes com menos de 50 anos de idade quando os resultados da TCAR forem inconclusivos⁵.

Quando é realizada a biópsia, a presença do padrão histopatológico de pneumonia intersticial em pelo menos um espécime é necessária para que se faça um diagnóstico definitivo⁵. As características histológicas para o diagnóstico de pneumonia intersticial usual são: marcada fibrose/distorção arquitetural, com ou sem faveolamento, em distribuição predominantemente subpleural/paraseptal; envolvimento heterogêneo do parênquima pulmonar por fibrose; focos fibroblásticos; ausência de achados atípicos ou sugestivos de outro diagnóstico⁷.

Variáveis clínicas basais no momento do diagnóstico predizem a sobrevida dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Estas variáveis incluem idade, gravidade dos sintomas, duração da doença, características radiológicas e fisiologia pulmonar⁵.

Patogênese

Estudos atuais apontam que a fibrose pulmonar idiopática é uma doença “epitelial-fibroblástica”. É caracterizada pela lesão com perda de células epiteliais e reparo tecidual anormal, resultando em reposição de tecido funcional normal, acúmulo anormal de

fibroblastos e miofibroblastos, deposição de matriz extracelular e distorção da arquitetura com resultado na falha respiratória⁸.

Conceitos atuais da patogênese de fibrose pulmonar idiopática implicam a combinação de predisposição genética e fatores relacionados à idade combinado com o desencadeamento de lesões epiteliais que podem levar ao estresse/lesão/apoptose celular. Potenciais desencadeadores (fatores de risco) que tem sido implicado na patogênese da doença incluem tabagismo, lesão causada por refluxo gástrico, infecções virais, exposição ambiental/ocupacional a poeiras inorgânicas (metal, madeira, sílica) e poluição do ar⁷.

Sinais e Sintomas

Os sinais e sintomas mais frequentes em indivíduos com FPI são: tosse seca, persistente e irritante; dispneia de esforço progressiva sem explicação; crepitações inspiratórias bibasilares secas ou semelhantes a “velcro”^{2,5}. Nesta população a prevalência de depressão e ansiedade é significativa e pode estar correlacionada a um maior grau de dispneia e limitação funcional².

Tratamento

Por muito tempo a FPI foi entendida como uma entidade inflamatória e fibrosante, consequentemente era tratada com corticoides, imunossupressores, n-acetilcisteína e interferon. Foram também utilizados sildenafil, bosentana, ambrisentana, imatinib, etanercept, varfarina e everolimo. Entretanto, as evidências clínicas não demonstram que essas drogas sejam realmente eficazes no manejo da FPI².

A FPI foi reconhecida como uma ordem clínica individualizada a pouco menos de uma década; e, embora muito se tenha avançado em sua compreensão nesse período há ainda diversas lacunas e desafios a serem vencidos. Nesses termos ainda não há um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento desta doença no SUS. Entretanto há diretrizes de tratamento de sociedades médicas internacionais e nacionais que são abordadas no item “6” deste parecer.

4-Das tecnologias

4.1-Nintedanib

Tipos: Medicamento

Descrição: Nintedanib pertence ao grupo farmacológico dos inibidores de tirosina quinase, atuando como inibidor intracelular de múltiplos alvos dessa enzima / receptor farmacológico⁹. O mecanismo de ação envolve sua interação ao sítio de ligação intracelular do ATP nos receptores do Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGFR), além de antagonizar os receptores do Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGFR) e os receptores do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGFR), resultando no bloqueio da auto fosforilação desses receptores e a inibição da cascata de sinalização celular subsequente. Por conseguinte, inibe a fosforilação da proteína quinase B (AKt) e da quinase regulada por sinal extracelular (ERK1/2). O VEGF estimula a angiogênese e PDGF estimula a proliferação de fibroblastos. Desta forma, a ação do nintedanib resulta na redução da proliferação, migração e sobrevivência de fibroblastos e também atenua potencialmente a angiogênese no pulmão¹⁰.

Indicação aprovada pela Agência nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI).

Indicação do proponente

Solicitado para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI).

Apresentação e Posologia

Nome comercial: Ofev® (Esilato de Nintedanib) - Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Apresentado na forma de cápsulas moles de 100 mg e 150 mg: embalagem com 60 cápsulas.

A dose recomendada é de 150 mg duas vezes ao dia, administrados em intervalos de 12 horas.

Contraindicações e precauções: O medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida ao nintedanib, amendoim, soja ou a qualquer excipiente do produto e durante a gravidez. Está classificado na categoria D de risco na gravidez, de acordo com o *Food and Drug Administration*- FDA. Na categoria D existe evidência de risco para os fetos humanos, mas os benefícios em certas situações, como nas doenças graves ou em

situações que põem em risco a vida, e para as quais não existe outra alternativa terapêutica, para os quais fármacos seguros não podem ser utilizados ou são ineficazes, podem justificar seu uso durante a gravidez, apesar dos riscos. Podemos considerar os medicamentos e substâncias incluídas nessa categoria como de prescrição com Alto Risco¹¹.

Precauções: Risco aumentado de hemorragia visto que a inibição de VEGFR pode estar associada a essa condição. Nos estudos INPULSIS com nintedanib, a frequência de pacientes que apresentaram eventos adversos de sangramento foi ligeiramente maior no braço nintedanib (10,3%) do que no braço placebo (7,8%). Epistaxe não grave foi o evento de sangramento mais frequente. Portanto, os pacientes com risco conhecido para sangramento, incluindo pacientes com predisposição hereditária para sangramento ou pacientes que recebem uma dose completa de tratamento anticoagulante, não foram incluídos nos estudos INPULSIS. Dessa forma, esses pacientes devem ser tratados com nintedanib somente se o benefício esperado superar o risco potencial.

Reações Adversas

As principais reações adversas associadas ao uso de nintedanib são apresentadas no quadro 1.

Quadro 1-Reações adversas associadas ao nintedanib conforme frequência.

Frequência Reações Adversas	Descrição das reações adversas
Reações muito comuns ($\geq 1/10$)	Diarreia, náuseas, dor abdominal, aumento de enzimas hepáticas.
Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Vômitos, aumento de alanina aminotransferase (ALT) aumento de aspartato aminotransferase (AST) aumento gama glutamiltransferase (GGT), diminuição de apetite e perda de peso.
Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Aumento de fosfatase alcalina (FA) sanguínea, hiperbilirrubinemia e hipertensão.

4.2. Pirfenidona

Tipos: Medicamento.

Descrição: A pirfenidona pertence ao grupo farmacológico dos antifibróticos. É uma pequena molécula que exibe ação anti-inflamatória e antifibrótica^{12,13}. Apesar de não possuir o mecanismo de ação totalmente elucidado, os estudos apontam que ela reduz o Fator de Crescimento Transformador β (TGF-β), o Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF), o Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF), assim como o Fator de Necrose Tumoral α (TNF α), a interleucina 1β (IL-1β) e a proteína quimiotática de monócitos^{13,14}. Além disso, a pirfenidona exibe propriedades antioxidantes (varredura de Espécies Reativas de Oxigênio- EROS), que contribui para seu efeito anti-inflamatório e estes por sua vez, podem contribuir para alguns dos seus efeitos antifibróticos¹⁵.

Indicação aprovada pela ANVISA

Tratamento da fibrose pulmonar idiopática – FPI.

Indicação do proponente

Tratamento da fibrose pulmonar idiopática – FPI.

Apresentação e Posologia

Nome comercial: Esbriet® (Roche).

Apresentado na forma de cápsulas gelatinosas duras de 267 mg em frasco com 270 cápsulas.

O plano posológico recomendado pelo fabricante é expresso na tabela 1.

Tabela 1- Esquema posológico para pirfenidona segundo bula do fabricante.

Dias	Manhã	Tarde	Noite	Total de cápsulas diárias
Dias 1 a 7	1	1	1	3
Dias 8 a 14	2	2	2	6
Dias 15 em diante	3	3	3	9

Contraindicações: Contraindicada em pacientes com histórico de alergia à pirfenidona ou a algum dos excipientes, histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona; doença do fígado grave ou terminal; doença do rim grave ou terminal que requer diálise; se estiver fazendo uso de fluvoxamina, que é um medicamento utilizado no tratamento de depressão e de transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

Reações adversas

As reações adversas vinculadas ao uso de pirfenidona são detalhadas no quadro 2.

Quadro 2- Reações adversas associadas ao uso de pirfenidona segundo frequência.

Tipo de reação adversa	Muito comum	Comum
1. Infecções e infestações.	Infecções de garganta ou vias respiratórias.	Infecção urinária.
2. Distúrbios de anorexia (falta de apetite), redução de peso	Distúrbios do metabolismo e da nutrição.	Redução do apetite.
3. Distúrbios psiquiátricos	Insônia.	
4. Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, tontura.	Disgeusia (alteração do paladar), sonolência, cansaço.
5. Distúrbios vasculares	Fogacho	
6. Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos.	Tosse, falta de ar.	Tosse produtiva (com expectoração).
7. Distúrbios gastrintestinais.	Náuseas, diarreia, dispepsia, vômitos, doença do refluxo gastroesofágico, constipação.	Desconforto estomacal, dor abdominal superior, distensão abdominal, dor abdominal, flatulência, desconforto abdominal, gastrite.
8. Distúrbios hepatobiliares		Gama glutamil transferase (GGT), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) aumentadas.
9. Distúrbios da pele e tecido subcutâneo.	Erupção cutânea Comum: reação de fotossensibilidade (excesso de sensibilidade à luz solar, geralmente com sintomas de queimadura), prurido (coceira), eritema (vermelhidão), pele seca, rash macular (múltiplas manchas de cor avermelhada), rash com prurido (vermelhidão com coceira), erupção cutânea erimatosa (erupção cutânea com vermelhidão).	
10. Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo.	Artralgia (dor nas articulações).	Mialgia (dor muscular).
11. Distúrbios gerais e condições do local de	Astenia (fraqueza), dor no peito.	

administração.		
12. Dano por envenenamento e complicações de procedimento.		Queimadura de sol.

Reações adversas Pós-comercialização

Além das reações adversas identificadas a partir de estudos clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de pirfenidona: Distúrbios do sangue e sistema linfático(agranulocitose); Distúrbios de sistema imunológico (angioedema); Distúrbios hepatobiliares (bilirrubina aumentada em combinação com ALT e AST aumentadas).

5-Evidências

5.1-Nintedanib

Rochwerg B. et al (2016)¹⁶

Os autores do artigo “**Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Network Meta-Analysis**” conduziram uma revisão sistemática com metanálise cujo objetivo foi realizar uma comparação de tratamento múltiplo com base em uma metanálise de rede (NMA) considerando comparações diretas e indiretas de 10 intervenções de tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI).

Os pacientes incluídos para o estudo foram os que tinham Fibrose Pulmonar Idiopática, maiores de 18 anos com um “n” total de 5.694 pacientes adultos.

O placebo foi utilizado como comparador direto. Figuraram como comparadores indiretos os seguintes medicamentos: ambrisentana, bosentana, imatinib, macitentano, N-acetilcisteína, nintedanib, pirfenidona, sildenafil, prednisona / azatioprina / terapia tripla¹ de N-acetilcisteína e antagonista da vitamina K.

Os desfechos avaliados foram mortalidade e a taxa de eventos adversos graves.

Os resultados encontrados nos estudos para mortalidade e segurança foram:

Mortalidade: Os resultados demonstram menor mortalidade associada ao tratamento com sildenafil em comparação com ambrisentana (NMA OR 0,12; 95% IC 0,01-0,78), terapia tripla (NMA OR 0,02; 95% IC 0,01-0,30) e antagonistas de vitamina K (VKA) (NMA, OR

¹ Terapia tripla-N-acetilcisteína+azatioprina+prednisona.

0,05; 95% IC 0,01-0,37). Da mesma forma, a pirfenidona está associada a uma redução na mortalidade quando comparado ao ambrisentana (NMA OR 0,28; 95% IC 0,07-0,93, terapia tripla (NMA OR 0,05; 95% IC 0,01-0,44) e VKA (NMA OR, 0,10; 95% IC 0,02-0,47. O Nintedanib reduz a mortalidade quando comparado à terapia tripla única (NMA OR 0,05).

Este estudo não identificou diferença significativa ao comparar o sildenafil com a pirfenidona (NMA OR 0,44; 95% IC 0,08-2,28) ou nintedanib (NMA OR 0,42; 95% IC 0,07-2,13) ou ao comparar a pirfenidona com o nintedanib (NMA OR 0,95; 95% IC 0,36-2,24).

A terapia tripla é significativamente pior do que a maioria das intervenções, incluindo imatinibe (NMA OR 16,00; 95% IC 1,43-730,7, N-acetilcisteína-NAC monoterapia (NMA OR 11,84; 95% IC 1,19-480,3) e placebo (NMA OR 12,52; 95% IC 1,58-444,4), além dos listados acima. A VKA também foi associada a uma maior mortalidade em comparação com imatinibe (NMA OR 7,92; 95% IC, 1,17-65,39).

Quanto aos efeitos adversos a terapia tripla mostrou um aumento significativo em comparação com a bosentana (NMA OR 4,94; 95% IC, 1,52-17,70), imatinib (NMA OR 4,35; 95% IC 1,05-20,05, macitentan (NMA OR 4,74; 95% IC 1,18-20,63, nintedanib (NMA OR 4,35; 95% IC 1,36-15,47), pirfenidona (NMA OR 4,17; 95% IC 1,29-14,51, pouca certeza na evidência), sildenafil (NMA OR 4,91; 95% IC 1,11-22,48) e placebo (NMA OR 4,15; 95% IC 1,43-12,88).

A conclusão dos autores sugere nintedanib, pirfenidona e sildenafil como os três tratamentos com a maior probabilidade de reduzir a mortalidade na Fibrose Pulmonar Idiopática. Já a ambrisentana, VKA e terapia tripla estão associadas a danos e não apresentaram benefício demonstrado. No entanto, dadas as limitações e a baixa certeza na evidência para a maioria das comparações, as conclusões devem ser interpretadas com cautela.

Loveman E. et al (2015)¹⁷

Os autores deste estudo de metanálise em rede tiveram como objetivo avaliar sistematicamente a eficácia clínica dos tratamentos para a Fibrose Pulmonar Idiopática e apresentar os achados de uma metanálise de rede (NMA) dos principais resultados.

O artigo utilizou como desfecho o declínio na capacidade vital forçada (FVC%) previsto.

Os resultados apontaram que apenas a pirfenidona e o nintedanib produzem uma desaceleração estatisticamente significante da taxa de declínio da FVC em comparação com o placebo (OR <1 com 95% de intervalo).

Os dois tratamentos foram comparados indiretamente usando o placebo como o comparador comum, e os resultados indicam que o nintedanib é estatisticamente significativamente melhor do que a pirfenidona no declínio lento da FVC (OR 0,67, 95% IC 0,51- 0,88).

A comparação indireta de nintedanib e pirfenidona indica que a pirfenidona está associada a probabilidades ligeiramente mais baixas de declínio em FVC% previsto de $\geq 10\%$ em comparação com nintedanib, mas que isso não é significativo (OR 1,21, 95% IC 0,86-1,72).

Para as exacerbações agudas: tanto o nintedanib como a pirfenidona possuem estimativas pontuais favoráveis, no entanto, apenas o OR para nintedanib atinge significância.

Quanto a Mortalidade:

Na comparação indireta, a pirfenidona está associada a menores probabilidades de mortalidade por todas as causas em relação ao nintedanib, mas isso não é significativo (OR 1,39, 95% IC 0,70-2,82). Resultados semelhantes foram observados para a mortalidade respiratória.

O estudo concluiu que os efeitos benéficos do tratamento foram demonstrados em todos os principais resultados para duas intervenções incluídas. Na comparação indireta, o nintedanib foi associado com resultados significativamente melhores ao diminuir o declínio na FVC do que a pirfenidona e essa descoberta foi robusta em análises de sensibilidade. As taxas de mortalidade mostraram tendências a favor da pirfenidona, mas estas não foram estatisticamente significativas.

Canestaro WJ et. al. (2016)¹⁸

Os autores deste estudo tiveram como objetivo avaliar e quantificar a eficácia e danos de tratamentos farmacológicos disponíveis para Fibrose Pulmonar Idiopática por meio de uma metanálise de rede a partir de uma perspectiva bayesiana.

A população do estudo foi de 6.865 participantes com idade média entre 54 a 71 anos, predominantemente masculina e ex-tabagista.

O estudo usou como desfecho: mortalidade respiratória e de todas as causas que foram avaliados via *odds ratio*.

O placebo foi utilizado como comparador direto. Já pirfenidona; nintedanib; imatinibe; N-acetilcisteína; interferon 1B; bosentana; varfarina; macitentan; etanercept; ambrisentan; azatioprina; NAC + azatioprina; colchicina comparadores indiretos.

Os resultados do estudo segundo desfecho assumido foram:

FVC

A pirfenidona (OR 0,15; IC 0,03-0,65), o nintedanib (OR 0,17; IC 0,03-0,70) e a varfarina(OR 0,21; IC 0,04-0,98) mostraram uma significativa vantagem de tratamento em relação à terapia de combinação de n-acetilcisteína (NAC) e azatioprina (AZA).

Declínio FVC ≥ 10%: pirfenidona (OR 0,52; IC 0,41-0,67) e nintedanib (OR 0,61; IC 0,34-0,89) apresentaram um efeito comparado a placebo.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre pirfenidona versus imatinibe (OR 0,47; IC 0,19-1,10); pirfenidona versus nintedanib (OR 0,86; IC 0,6-1,20) e nintedanib versus imatinibe (OR 0,55; IC 0,23-1,24) no declínio FVC.

A análise confirmou que a pirfenidona e o nintedanib, em comparação com vários outros tratamentos estudados para Fibrose Pulmonar Idiopática, proporcionam desaceleração significativa da taxa de progressão da doença medida pela taxa de declínio da FVC ao longo de um período de um ano.

Embora o nintedanib e a pirfenidona reduzam o risco de declínio na função pulmonar para pacientes com IPF, seus impactos na mortalidade em longo prazo ainda não está claro.

No caso da Fibrose Pulmonar Idiopática que é uma condição rara e com alta carga de doença, o risco de usar um ponto final de substituição pode valer o benefício de fornecer um tratamento para os pacientes.

5.2-Pirfenidona

Spagnolo P et. al. (2010)¹⁹

Os autores deste estudo de revisão sistemática tiveram como objetivo avaliar a eficácia de agentes não esteroides no tratamento de pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática.

As intervenções estudadas foram qualquer agente reconhecido não corticosteroide, administrado quer como um agente único ou em combinação com corticosteroides e / ou imunossupressores versus placebo ou corticosteroides com / sem imunossupressores.

Foram utilizados como desfechos primários a sobrevida global (SO) e sobrevida livre de progressão (PFS) e como desfechos secundários a alteração absoluta ou percentual prevista da linha de base no pulmão, à função medida como capacidade vital (VC) ou capacidade vital forçada (FVC).

Os resultados da pesquisa foram:

Eficácia do interferon gama-1beta

A combinação das estimativas dos estudos incluídos não apresentaram significância estatística na diferença na mortalidade entre interferon e placebo (HR 0,88, IC 95%: 0,47-1,64). Os resultados não fornecem provas que o interferon é mais eficaz do que o placebo. Estudos isolados observaram que a terapia com interferon gama-1beta não afetou significativamente a sobrevida sem progressão (HR 0,9, IC de 95%: 0,6-1,2), nem tampouco à mudança na FVC.

Eficácia de pirfenidona

Estimativa sumária baseada nos estudos CAPACITY 1, CAPACITY 2 e Taniguchi 2010 sugere que a pirfenidona reduz o risco de progressão em 30% (HR 0,70, IC 95% 0,56-0,88) quando comparado ao placebo.

Com base nos dados disponíveis o estudo concluiu que, a pirfenidona parece melhorar a sobrevida sem progressão e, em menor grau, a função pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. São necessários mais dados sobre a sobrevida global e a qualidade de vida com esse tratamento. Dos agentes avaliados nesta revisão, o interferon gama-1B não demonstrou afetar a sobrevivência. Outros agentes avaliados em estudos únicos ou não forneceram provas de um benefício ou precisam ser avaliados em ensaios clínicos randomizados maiores.

O nível de evidência disponível para outras drogas, incluindo varfarina, bosentana, imatinib e etanercept, é insuficiente para permitir qualquer conclusão firme sobre o seu uso na prática clínica.

Rochwerg B et. al (2016)¹⁶

Os autores deste estudo de revisão sistemática com Metanálise de rede Bayesiana tinham como objetivo o de avaliar os efeitos de diferentes tratamentos para Fibrose Pulmonar Idiopática sobre a mortalidade e eventos adversos graves (SAEs). O desfecho primário avaliado foi a mortalidade; já os secundários, eventos adversos graves. Os comparadores indiretos foram: ambrisentana, bosentana, imatinibe, macitentano, N-acetilcisteína, nintedanib, pirfenidona, sildenafil, prednisona / azatioprina / terapia tripla de N-acetilcisteína e antagonista da vitamina K) em comparação com uma das outras intervenções ou placebo.

Foram avaliados 19 ensaios clínicos envolvendo 5.694 adultos, sendo a pesquisa focada em pacientes com comprometimento leve ou moderado em Fibrose Pulmonar Idiopática.

Os resultados encontrados no estudo para mortalidade foram:

- ✓ Menor mortalidade associada ao tratamento com Sildenafil em comparação com ambrisentana (OR, 0,12; 95%, IC, 0,01-0,78); Terapia tripla (OR, 0,02; 95% IC, 0,01-0,30); Antagonistas de vitamina K (OR 0,05; 95% de IC, 0,01-0,37).
- ✓ Pirfenidona possui benefício de mortalidade quando comparado a ambrisentana (OR, 0,28; 95% IC, 0,07-0,93); Antagonista da Vit K (OR 0,10; 95% IC 0,02-0,47).

- ✓ Nintedanib é benéfico em termos de mortalidade quando comparado à terapia tripla única (OR 0,05).
- ✓ Não foi encontrada diferença significativa ao comparar indiretamente o sildenafil com a pirfenidona (OR 0,44; 95% IC 0,08-2,28); nintedanib (OR 0,42; 95% IC 0,07-2,13); pirfenidona com o nintedanib (OR 0,95; 95% IC, 0,36-2,24).
- ✓ Terapia tripla é significativamente pior do que a maioria das intervenções, incluindo imatinib (OR, 16,00; 95% IC 1,43-730,7); NAC monoterapia (OR 11,84; 95% IC, 1,19-480,3); placebo (OR 12,52; 95% IC 1,58-444,4). Antagonista da vitamina K também foi associada a uma maior mortalidade em comparação com imatinib (OR 7,92; 95% IC 1,17-65,39).
- ✓ A análise sugeriu nintedanib, pirfenidona e sildenafil com maior probabilidade de reduzir a mortalidade na fibrose pulmonar idiopática.
- ✓ Em análise de subgrupo Nintedanib e pirfenidona possuem maior probabilidade de serem eficazes em comparação com outras intervenções.

Quanto aos eventos adversos os resultados foram:

Na terapia tripla houve aumento significativo nos SAEs em comparação com o bosentana (OR 4,94; 95% IC 1,52-17,70); imatinib (OR 4,35; 95% IC 1,05-20,05); macitentan (OR 4,74; 95% IC 1,18-20,63); nintedanib (OR 4,35; 95% IC 1,36-15,47); pirfenidona (OR 4,17; 95% IC 1,29-14,51), sildenafil (OR 4,91; 95% IC 1,11-22,48); placebo (OR 4,15; 95% IC 1,43-12,88).

A análise sugeriu que bosentana, macentídeo e sildenafil apresentavam o menor risco de SAEs. Já VKA e terapia tripla foram as duas intervenções com maior probabilidade de causar SAEs. A análise de subgrupos, excluindo dois ensaios de sildenafil com apenas 6 meses de acompanhamento, demonstraram resultados muito semelhantes.

Ambrisentana, VKA e terapia tripla estão associadas a danos e não apresentaram benefício.

O estudo concluiu que o tratamento da FPI é mais eficaz com nintedanib e pirfenidona em comparação com outros tratamentos, enquanto nenhuma diferença significativa foi observada ao comparar essas duas intervenções.

Os autores ressaltam que devido à baixa qualidade na evidência, a conclusão deve ser interpretada com cautela, sendo necessários estudos cabeça a cabeça para refutar ou confirmar os resultados.

Aravena C. et al (2015)²⁰

Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da pirfenidona em vários fatores clínicos como mortalidade, exacerbações agudas e piora da Fibrose Pulmonar Idiopática (IPF), bem como resultados fisiológicos na IPF.

Os desfechos considerados foram: mudança em todas as causas de mortalidade, mudança na mortalidade relacionada ao IPF, Sobrevida sem progressão (PFS); Diminuição da Capacidade Vital Forçada (FVC); piora da fibrose pulmonar idiopática; exacerbação aguda; alteração no teste de distância caminhada de seis minutos (6MWT); efeitos adversos e na análise de subgrupo foi avaliado o piora do IPF. Já o comparador foi o placebo.

Os resultados encontrados para o desfecho mortalidade foram:

A pirfenidona em comparação com o placebo diminuiu a mortalidade por todas as causas (RR: 0.53 IC 0.32-0.88, I²: 0%), bem como a mortalidade relacionada ao IPF (RR: 0.32, IC 0.14-0.75; I²: 0%) na semana 52.

Sobrevida sem progressão (PFS): a pirfenidona diminuiu a PFS na semana 52 (RR: 0,83 IC 0,74-0,92, I²: 0%) em comparação com o placebo.

Exacerbação aguda: a pirfenidona não melhora a exacerbação aguda do IPF com um RR de 0,59 (IC 0,19-1,84, I²: 73%);

Piora da fibrose pulmonar idiopática: a pirfenidona melhora o que se chama de “piora da FPI” que se caracteriza por um resultado composto que incluiu exacerbação aguda do IPF, morte relacionada ao IPF, transplante pulmonar ou internação respiratória (RR de 0.84 (IC 0.74-0.85, I²: 0%)).

Diminuição da Capacidade Vital Forçada (FVC): a pirfenidona diminui o risco de mudança > 10% da FVC com RR 0,63 (IC 0,47-0,85%, I²: 53%);

Alteração no teste de distância caminhada de seis minutos (6MWT): a pirfenidona melhora a distância de 6MWT com um RR de 0.74 (IC 0.64-0.86, I²: 0%);

Quanto aos eventos adversos os resultados foram:

A pirfenidona não está associada a eventos adversos graves RR: 1,02 (IC 0,93-1,11, I²: 2%); no entanto registrou-se eventos como fotossensibilidade (RR: 4.92; IC 2.10-11.53, I²: 57%) e alterações nas aminotransferases (RR: 2.26; IC 1.33-3.83, I²: 23%) com uma frequência maior que no grupo placebo.

O estudo concluiu que o uso da pirfenidona deve ser altamente considerado. No entanto, este medicamento não diminui o risco de exacerbação aguda. São necessárias mais evidências oriundas de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs).

6. Outros documentos considerados

6.1. Diretriz da American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Sociedade Respiratória Japonesa (JRS) e American Thoracic Association (ALAT).

O comitê formado por representantes das seguintes instâncias: American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Sociedade Respiratória Japonesa (JRS) e American Thoracic Association (ALAT) elaboraram uma diretriz da prática clínica para tratamento da fibrose pulmonar idiopática^{21,22}.

Para este trabalho consideraram os seguintes desfechos: mortalidade; progressão da doença; exacerbação aguda; eventos adversos; eventos adversos graves; qualidade de vida; falta de ar / pontuação de dispneia Borg; saturação de oxigênio; função (medida com mudança na distância de caminhada de 6 minutos).

Como conclusão o referido comitê não recomenda, em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI): o uso de anticoagulação por meio de varfarina; uso de imatinib; terapia de combinação de N-acetilcisteína, azatioprina, prednisona; uso de ambrisentana; sildenafil; bosentana e nem tampouco N-acetilcisteína em monoterapia. Os seguintes tratamentos são recomendados pelo comitê: pirfenidona e nintedanib e uso regular de antiácido^{21,22}.

6.2. Diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012)

Em 2012 a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia publicou uma diretriz brasileira de Doenças Pulmonares Intersticiais abordando diagnóstico e tratamento dessas condições. Como recomendação final no que diz respeito à fibrose pulmonar idiopática (FPI) o documento apresenta:

- Para diagnóstico de FPI deve combinar dados clínicos e achados característicos na avaliação de macroscopia pulmonar, através do TCAR.
- Não há tratamento farmacológico específico para a FPI.
- O tratamento de comorbidades e terapia paliativa devem ser valorizados.

Em relação à FPI, o documento ressalta ainda que a varfarina é ineficaz e apresenta riscos associados; o sildenafil não tem um papel definido no tratamento de FPI; antitussígenos habituais são ineficazes no controle da tosse de pacientes com FPI; Inibidores de recaptação da serotonina devem ser prescritos para o tratamento de depressão associada a FPI; a oxigenoterapia em pacientes com hipoxemia em repouso é altamente recomendada²³.

6.3. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Idiopathic pulmonary fibrosis.

Diagnóstico e manejo de suspeita de fibrose pulmonar idiopática.

O National Guideline Clearinghouse (NGC), publicou o Guidline *Idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis*, em junho de 2013, com objetivo de oferecer recomendações sobre o diagnóstico e a prestação de cuidados a pessoas com fibrose pulmonar idiopática, desde a suspeita inicial da doença, com as seguintes recomendações: para reabilitação pulmonar: a avaliação inclui um teste de caminhada de 6 minutos (distância percorrida e saturação de oxigênio medida por oximetria de pulso) e uma avaliação da qualidade de vida. Para cuidados de suporte: deve ser adaptada à gravidade da doença, taxa de progressão, preferência da pessoa, e devem incluir: informação e apoio; alívio dos sintomas; gestão de comorbidades e retirada de terapias suspeitas de ineficácia. As intervenções farmacológicas modificadoras de doença: pirfenidona. Já para n-acetilcisteína os benefícios são incertos. Não são recomendados os seguintes medicamentos: ambrisentana, azatioprina, bosentana, co-trimoxazole, micofenolato de mofetila, prednisolona, sildenafil e varfarina. Se não houver contraindicações absolutas,

encaminhar para discussão e avaliação de transplante de pulmão. Não recomendar rotineiramente a ventilação mecânica²⁴.

7. Conclusão

A FPI é uma doença pulmonar debilitante, de etiologia desconhecida, heterogênea, de curso clínico imprevisível e fatal. Até o momento poucas opções terapêuticas se mostraram eficazes no seu tratamento de forma a retardar sua progressão e possibilitar maior sobrevida.

De acordo com as evidências disponíveis, das drogas até o momento usadas no manejo clínico da FPI, apenas os antifibróticos como nintedanib e pirfenidona apresentaram resultados promissores.

Entretanto, não foram localizados estudos bem desenhados que comparem diretamente nintedanib a pirfenidona; sendo as comparações com placebo ou comparações indiretas. Fato este que reduz a certeza nas estimativas para muitas comparações. Ademais parâmetros como gravidade da doença pode dificultar a extração dos resultados benéficos de ensaios clínicos para a população com FPI de Mato Grosso.

O impacto orçamentário, sob a perspectiva do SUS em Mato Grosso, apresentado na sequência deste parecer, demonstra que a incorporação de qualquer um dos antifibróticos é inviável economicamente.

8. Recomendação

Considerando que as duas drogas em estudo, **Nintedanib e Pirfenidona**, são as únicas que possuem ação contra a FPI, tanto melhorando a taxa de mortalidade como a taxa de progressão da doença.

Considerando que as drogas em grifo são novas no mercado brasileiro; assim, ainda não temos avaliações de longo prazo (5 anos).

Considerando a qualidade da evidência não tão robusta, evidências muitas vezes indiretas.

Considerando a falta de estudos comparando diretamente as duas intervenções **Nintedanib** e **Pirfenidona**, o que dificulta a avaliação sobre qual delas teria a melhor relação custo/benefício ou custo/eficácia, para auxiliar na tomada de decisão do Gestor.

Considerando a análise de viabilidade econômica de uma possível incorporação dessas drogas no SUS em Mato Grosso.

Sendo assim, com base na qualidade da evidência; no balanço entre riscos e benefícios dos antifibróticos estudados e nos custos envolvidos, a Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do estado de Mato Grosso **NÃO RECOMENDA** a **INCORPORAÇÃO** de nintedanib e/ou pirfenidona para tratamento da FPI na relação estadual de medicamentos.

Referências

- 1- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos– 3. ed., revisada e atualizada – Brasília. Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 2-Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima ML, Rufino R. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. J Bras Pneumol. 41 (5): 454-466. 2015.
- 3- Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coek C, et. al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory Research. 16: 116. 2015.
- 4- Nalysnyk L, Cid-Ruzata J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. Eur Respir Rev. 21: 126, 355-361. 2012.
- 5- Swigris JJ, Brown KK. Fibrose pulmonar idiopática: uma década de progressos. J Bras Pneumol. 32 (3): 249-260. 2006.
- 6-Baddini-Martinez J, Pereira CA. Quantos pacientes com fibrose pulmonar idiopática existem no Brasil? J Bras Pneumol. 41 (6): 560-561. 2015.

7- Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part I: Epidemiology, Pathogenesis and Diagnosis. *Expert Rev Respir Med.* 11(5): 343-359. 2017.

8- Gharaee-Kermani M1, Gyetko MR, Hu B, Phan SH. New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential role for stem cells in the lung parenchyma and implications for therapy. *Pharm Res.* 2007 May; 24 (5):819-41.

9- Richeldi, L.; du Bois, R. M.; Raghu, G.; Azuma, A.; Brown, K. K.; Costabel, U.; Cottin, V.; Flaherty, K.R.; Hansell, D.M.; Inoue, Y.; Kim, D.S.; Kolb, M.; Nicholson, A.G.; Noble, Paul. W.; Selman, M.; Taniguchi, H.; Brun, M.; Le Mauf, F.; Girard, M.; Stowasser, S.; Schlenker-Herceg, R.; Disse, B.; Collard, H. R. M. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med* 370 (22): 2071-2082. 2014.

10- Wollin,L.; Wex,E.; Pautsch, A.; Schnapp, G.; Hostettler, K. E.; Stowasser, S.; Kolb, M. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; In press | DOI: 10.1183/09031936.00174914.

11- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010. RENAME 20010/ Ministério da Saúde. 2 ed. Brasília. 2011.

12- King TEJr, 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: 2083–2092.

13- Kumar, N.; Price L.C.; Montero M. A.; Dimopoulos, K.; Wells, A. U.; Wort, J.S. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *Eur. Respir. J.* 46: 1214–1217. 2015.

14- Schaefer CJ, Ruhrmund DW, Pan L, Seiwert SD, Kossen K. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur. Respir. Rev.* 20 (120): 85–97. 2011.

15- Giri, S.N.; Leonard, S.; Shi, X.; Margolin S.B.; Vallythan, V. Effects of pirfenidona on the generation of reactive oxygen species in vitro. *J. Environ Pathol Toxicol Oncol*, 18(30); 19-23.1999.

16- Rochwerg B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, Brozek J, Beyene J, Schünemann H. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2016 Feb 3;14:18. doi: 10.1186/s12916-016-0558-x. PubMed PMID: 26843176; PubMed Central PMCID: PMC4741055.

17- Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015 Apr 18;15:37.

18- Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest.* 2016 Mar;149(3):756-66.

19- Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, D'Amico R, Richeldi L. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD003134

20- Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Aug 26;10(8):e 0136160. doi: 10.1371/journal.pone.0136160.e Collection 2015. Review. Erratum in: *PLoS One.* 2015;10(10):e0140288. PubMed PMID: 26308723; PubMed Central PMCID: PMC4550327.

21-.Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Cuello Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, et. al. ATS, ERS, JRS, and ALAT. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 192 (2):e3-19. 2015.

22-.National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2015 Jul 15. [cited 2017 May 26]. Available: <https://guideline.gov>

23-Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. v.38, Suplemento 2, p.S1-S133 Junho 2012. Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_209_71_completo_SUPL02_JBP_2012_.pdf. Acesso em 29, maio 2017.

24- National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2013 Jun 01. [cited 2017 May 29]. Available: <https://guideline.gov>

Declaração de conflito de interesse: a equipe de elaboração, redação e revisão declara não haver qualquer conflito de interesse em relação às tecnologias aqui envolvidas.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Grupo de Trabalho: Elisângela Saturnino de Souza Almeida; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Luci Emília Grzybowski de Oliveira; Maria do Carmo Souza; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

Revisão Técnica: Helder Cassio de Oliveira; Clóvis Botelho.

Consultor Técnico: Clóvis Botelho.

Apêndice I- Estratégia de busca dos artigos

Base	Descriptor	Observações
Nintedanib		
Pubmed	"nintedanib"[Supplementary Concept] AND "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp]	Data: 30/05/2017 Estudos recuperados: 82 Metanálise: 5 Revisão sistemática :12
Cochrane Library	"idiopathic pulmonary fibrosis" and nintedanib	Data: 06/06/2017 Estudos recuperados: 58 Metanálise: 0 Revisão sistemática: 0 Ensaios clínicos: 58.
Pirfenidona		
Pubmed	("pirfenidone"[Supplementary Concept] AND (("pirfenidone"[Supplementary Concept] OR "pirfenidone"[All Fields] OR "esbriet"[All Fields]) AND ("pirfenidone"[Supplementary Concept] OR "pirfenidone"[All Fields] OR "deskar"[All Fields]))) AND ("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh] AND ((idiopathic pulmonary fibrosis"[MeSH Terms] OR ("idiopathic"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "idiopathic pulmonary fibrosis"[All Fields] OR ("idiopathic"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields] AND "fibroses"[All Fields]) OR "idiopathic pulmonary fibroses"[All Fields]) AND ("idiopathic pulmonary fibrosis"[MeSH Terms] OR ("idiopathic"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "idiopathic pulmonary fibrosis"[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "fibroses"[All Fields] AND "idiopathic"[All Fields]))))	Data: 30/05/2017 Estudos recuperados: 166 Metanálise: 8 Revisão sistemática:20
Cochrane Library	pirfenidone and idiopathic pulmonary fibrosis	Data: 06/06/2017 Estudos recuperados: 122 Metanálise: 0

		Revisão sistemática: 1 Ensaios clínicos: 117. ATS: 4
--	--	--

Apêndice II- Lista dos artigos excluídos

Estudo	Motivo
Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Brown KK. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. <i>Respir Med</i> . 2016 Apr;113:74-9.	O estudo não é uma revisão sistemática com metanálise. Trata-se de uma análise conjunta dos ensaios TOMORROW e INPULSIS.
Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, Pelling K, Quaresma M, Lasky JA. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respir Res</i> . 2015 Sep 24;16:116.	O estudo não é uma revisão sistemática com metanálise. Trata-se de uma análise conjunta dos ensaios TOMORROW e INPULSIS.
Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, Glaspolo 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. <i>Eur Respir J</i> . 2016 Jan.	O estudo não é uma revisão sistemática com metanálise. Trata-se de uma análise de dados agrupados de três ensaios de fase III. CAPACITY (estudos 004 e 006) e ASCEND (estudo 016).
Cottin V. The role of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respir</i> . Epub 2013 Apr 16.	O estudo não é uma revisão sistemática com metanálise. Trata-se de uma Revisão de Literatura.
Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE Jr, Leff JA, Noble PW, Sahn SA, du Bois RM. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Respirology</i> . 2014 Jul.	O estudo não é uma revisão sistemática com metanálise. Trata-se de estudo de coorte
J Potts, D Yogaratnam Pirfenidone: A Novel	O estudo não é uma revisão sistemática com

Agent for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis 2013 Março	metanálise.
Hilberg O, Simonsen U, du Bois R e Bendstrup E. Pirfenidona: efeitos significativos do tratamento na fibrose pulmonar idiopática. Clin Respir J 2012; 6: 131-143.	O estudo não é uma revisão sistemática com metanálise.
Fabrizio Luppi, Paolo Spagnolo, Stefania Cerri, and Luca Richeldi The big clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. 2012 Setembro.	O estudo não é uma revisão sistemática com metanálise.

Apêndice III – Avaliação Crítica da Evidência

Estudo	Análise crítica da evidência
Rochwerg B et. al. (2016)	Ferramenta: AMSTAR Pontuação: 8/11
Aravena C et. al. (2015)	Ferramenta: AMSTAR Pontuação: 10/11
Spagnolo P et. al. (2010)	Ferramenta: AMSTAR Pontuação: 9/11
Loveman E et. al. (2015)	Ferramenta: AMSTAR Pontuação: 5/11
Canestaro WJ et. al. (2016)	Ferramenta: AMSTAR Pontuação: 7/11

Análise de impacto orçamentário da provável incorporação de drogas antifibróticas para tratamento de fibrose pulmonar idiopática no SUS no âmbito de Mato Grosso.

Contextualização

A Sociedade de Pneumologia e Tisiologia de Mato Grosso considerando que, a fibrose pulmonar idiopática (FPI) apresenta altas taxas de mortalidade e que existem no mercado farmacêutico drogas antifibróticas com potencial para reduzir o progresso dos danos na função pulmonar em 50% e ocorrências de exacerbações em 68%, melhorando, assim a qualidade de vida dos pacientes com FPI, solicita que a Secretaria Estadual da Saúde de Mato Grosso se prepare para o reconhecimento da FPI e o fornecimento de antifibróticos para casos confirmados.

Paralelamente a empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. fabricante do antifibrótico denominado pirfenidona, de nome comercial Esbriet solicitou a inclusão desta tecnologia na lista estadual de medicamentos de Mato Grosso sob as seguintes alegações:

- Redução de 48% no risco de morte por todas as causas em comparação com placebo (HR: 0,52; IC 95%: 0,31-0,87; p =0,01).
- Redução de 68% no risco de morte por FPI em 1 ano em comparação com placebo (HR: 0,32; IC 95%: 0,14-0,76; p=0,006).
- Redução em 25% o risco de agravamento do quadro de dispneia em comparação com placebo (HR: 0,75; IC 95%: 0,60–0,93; p=0,007).

Diretrizes de sociedades médicas nacionais e internacionais reconhecem que o tratamento de pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) é limitado. Tais documentos desaconselham o uso de anticoagulação por meio de varfarina; uso de imatinib; terapia de combinação de N-acetilcisteína, azatioprina, prednisona; uso de ambrisentana; sildenafil; bosentana e N-acetilcisteína em monoterapia, dentre outros. Já os tratamentos recomendados são pirfenidona e nintedanib; uso regular de antiácido e a oxigenoterapia em pacientes com hipoxemia em repouso.

O parecer técnico nº03 /2017 aduz que as duas drogas antifibróticas atualmente disponíveis, nintedanib e pirfenidona correspondem aos únicos tratamentos farmacológicos

que parecem ter real eficácia na desaceleração da taxa de progressão da doença e impactos na mortalidade quando comparados ao placebo¹.

As evidências científicas atualmente disponíveis não conseguiram provar superioridade entre os tratamentos com nintendanib e pirfenidona no manejo da FPI.

Assim, o objetivo desta análise foi o de avaliar as consequências financeiras para o estado de Mato Grosso de uma possível incorporação de antifibróticos para tratamento de FPI no SUS no âmbito de Mato Grosso.

1. Metodologia

1.1-O modelo utilizado no impacto orçamentário (IO)

A análise de impacto orçamentário para o estado de Mato Grosso de uma possível incorporação de antifibróticos na fibrose pulmonar idiopática (FPI) foi gerada por intermédio de modelagem estática no programa *Microsoft Excel* para um horizonte temporal de 5 anos.

As diretrizes para impacto orçamentário do Ministério da Saúde foi um instrumento norteador na construção do presente trabalho².

1.2-Delimitação da população de interesse

Com o objetivo de povoar o modelo com o cálculo aproximado da população elegível para tratamento com antifibróticos foi considerado a população residente em Mato Grosso, bem como a prevalência, incidência e mortalidade para FPI^{3,4,5}.

Não foram localizados estudos publicados de incidência, prevalência e mortalidade de FPI específico para a população brasileira, nem tampouco para a de Mato Grosso. Desta forma a estimativa de Martinez e Pereira (2015) para incidência e prevalência de FPI no Brasil, calculados com base em estudos internacionais, especialmente americanos, foram considerados⁴.

A população elegível foi calculada com base nos dados discriminados na tabela 1.

Tabela 1-Dados utilizados para povoar o modelo de impacto orçamentário.

Descrição	Dado	Fonte
População residente em Mato Grosso	3.035.122 habitantes	IBGE. Censo 2010 ³
Prevalência de FPI	7,1 a 9,4/100.000habitantes*	Martinez, JB; Pereira,

		CA (2015) ⁴
Incidência de FPI	3,5 a 5,1/100.000 habitantes*	Martinez, JB; Pereira, CA (2015) ⁴
Mortalidade por FPI	12,11/1.000.000 habitantes	Rufino, FL et. al. (2013) ⁵

*Para fins de cálculo foi utilizado a mediana.

Desta forma a população elegível foi calculada através da seguinte fórmula:

$$População(eleita) = (Pop\ Mt \times P_{fpi}) + (I.FPI) - (M_{fpi})$$

Onde:

Pop_{MT}-População residente em Mato Grosso.

P_{fpi}-Prevalência de fibrose pulmonar idiopática.

I_{fpi}-Incidência de fibrose pulmonar idiopática.

M_{fpi}- Mortalidade por fibrose pulmonar idiopática.

1.3. Custos

Considerando que as análises foram feitas sob a perspectiva do SUS a intenção seria utilizar os preços praticados na administração pública disponíveis no banco de preços público, especificamente a média ponderada. No entanto neste banco, até a presente data, não foram localizados registros para a pirfenidona.

Assim, tanto para o nintedanib como para a pirfenidona foram assumidos o preço máximo de venda ao governo⁶.

Ponderou-se ainda a posologia recomendada em bula para cada droga. No caso da pirfenidona a dose recomendada é de 3 cápsulas de 267mg três vezes ao dia perfazendo 2403mg/dia⁷. No entanto nos primeiros 15 dias de tratamento recomenda-se o seguinte esquema: dias 1 a 7: uma cápsula, três vezes por dia (801 mg/dia); dias 8 a 14: duas cápsulas, três vezes por dia (1602 mg/dia)⁷.

Já a dose recomendada para o nintedanib é 150 mg duas vezes ao dia, administrada em intervalos de 12 horas⁸.

Foram considerados apenas os custos diretos com a aquisição das tecnologias propostas conforme a tabela 2.

Tabela 2-Custo unitário de antifibróticos, segundo Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Medicamento	Custo unitário (R\$)
Nintedanib	203,93
Pirfenidona	27,82

1.4. Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade multivariada no programa *Microsoft Excel* variando simultaneamente o custo da tecnologia e a população elegível em 20% para mais e para menos, e posteriormente variando população e custo em 20% para mais e para menos.

1.5. Taxa de implantação da tecnologia

Pressupomos uma taxa de implantação gradativa de 30% no primeiro ano e de 35%, 40%, 50% e 60% nos anos subsequentes. Tal pressuposto se baseia no fato do diagnóstico da FPI ser por vezes complexo, exigindo tomografia computadorizada de alta resolução, exame patológico e por vezes biópsia⁹.

1.6 Impacto Orçamentário (IO)

O impacto orçamentário foi calculado multiplicando-se a população elegível pelo custo e taxa de implantação.

Por não haver até o momento um tratamento farmacológico no SUS para tratamento específico de FPI, o impacto orçamentário não incorporou custos do tratamento convencional. Desta forma o impacto orçamentário incremental correspondeu ao impacto com a introdução das tecnologias propostas: nintedanib(opção 1) e pirfenidona(opção 2).

2. Resultados

2.1. População

O uso do método epidemiológico permitiu estimar a população alvo para as drogas antifibróticas em trezentos e quarenta e três indivíduos conforme demonstrado na figura 1.

Figura 1 – População elegível para drogas antifibróticas em Mato Grosso, segundo dados epidemiológicos.



2.2. Custos

Considerando apenas os custos diretos com as tecnologias propostas calculou-se o custo da dose diária, bem como o custo anual de cada tratamento conforme expresso na tabela 3.

Tabela 3-Custo com medicamento segundo Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Droga	Custo unitário (R\$)	Custo da dose diária (R\$)	Custo anual (R\$)
Nintedanib (opção 1)	203,93	407,86	148.868,90

Pirfenidona (opção 2)	27,82	250,38	87.883,38*
-----------------------	-------	--------	------------

*Deste total foram descontados R\$ 250,38 referente a 9 cápsulas a menos utilizadas nas primeiras 2 semanas de tratamento.

2.3. Impacto orçamentário

O impacto orçamentário de uma possível incorporação de nintedanib ou pirfenidona no Sistema Único de Saúde em âmbito estadual para os próximos cinco anos pode ser visto na tabela 4.

Tabela 4-Impacto orçamentário (IO) de incorporação de nintedanib, segundo modelagem estática.

Impacto Orçamentário		
Ano	Opção 1-Nintedanib	Opção 2- Pirfenidona
Ano 1	15.318.609,81	9.043.199,80
Ano 2	17.871.711,45	10.550.399,77
Ano 3	20.424.813,08	12.057.599,74
Ano 4	25.531.016,35	15.071.999,67
Ano 5	30.637.219,62	18.086.399,60

2.4. Análise de sensibilidade

Variando simultaneamente a taxa de implantação e a população eleita em 20% obtivemos a estimativa de menor impacto orçamentário (considerando a menor taxa de implantação e a menor população) e de maior impacto (considerando a maior taxa de implantação e a maior população) para cada ano conforme a tabela 5.

Tabela 5- Impacto orçamentário para drogas antifibróticas conforme análise de sensibilidade bivariada (variação de população e taxa de implantação).

Ano	Nintedanib		Pirfenidona	
	Menor valor	Maior valor	Menor valor	Maior valor
Ano 1(R\$)	9.789.619,00	22.080.235,00	5.779.211,00	13.034.863,00
Ano 2(R\$)	11.421.222,00	25.760.274,00	6.742.413,00	15.207.340,00
Ano 3(R\$)	13.052.825,00	29.440.314,00	7.705.615,00	17.379.817,00
Ano 4(R\$)	16.316.031,00	36.800.392,00	9.632.018,00	21.724.772,00
Ano 5(R\$)	19.579.238,00	44.160.470,00	11.558.422,00	26.069.726,00

Resultados muito semelhantes foram encontrados quando variamos em 20% (para mais e para menos) os parâmetros custos e população eleita, simultaneamente conforme visto na tabela 6.

Tabela 6- Impacto orçamentário para drogas antifibróticas conforme análise de sensibilidade bivariada (variação de população e custos).

Ano	Nintedanib		Pirfenidona	
	Menor valor	Maior valor	Menor valor	Maior valor
Ano 1(R\$)	9.789.527,00	22.257.785,00	5.779.153,00	13.077.045,00
Ano 2(R\$)	11.421.115,00	25.967.416,00	6.742.345,00	15.256.552,00
Ano 3(R\$)	13.052.702,00	29.677.047,00	7.705.538,00	17.436.060,00
Ano 4(R\$)	16.315.878,00	37.096.308,00	9.631.922,00	21.795.075,00
Ano 5(R\$)	19.579.054,00	44.515.570,00	11.558.306,00	26.154.090,00

3. Conclusão

O impacto no orçamento para a Secretaria Estadual da Saúde de Mato Grosso em decorrência da adoção de um programa que garante acesso a antifibróticos a pacientes com fibrose pulmonar idiopática é estimado em R\$ 9.043.199,80 no primeiro ano podendo chegar a R\$ 18.086.399,60 no quinto ano se o medicamento escolhido for pirfenidona. Já se a opção for nintedanib o IO estimado é de R\$ 15.318.609,81 no primeiro ano e de R\$ 30.637.219,62.

Procurou-se aqui auxiliar o gestor na tomada de decisão pela incorporação ou não de um antifibrótico no tratamento de FBI informando qual seria o impacto no orçamento de tal conduta.

4. Limitações

O estudo de impacto orçamentário não leva em consideração o custo da doença e de possíveis complicações; nem tampouco o custo social da fibrose pulmonar idiopática.

Autoria: esta análise foi realizada por Kelli Carneiro de Freitas Nakata .

Declaração de conflito de interesse: a autora declara não haver qualquer conflito de interesse com relação à doença e medicamentos envolvidos neste trabalho.

Referências

- 1-Mato Grosso. Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica. Parecer nº03/2017. Eficácia e segurança de antifibróticos para tratamento de fibrose pulmonar idiopática.
- 2-Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p. : il.
- 3-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Estatística de Gênero[acesso em 14 jun 2017]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/apps/snig/v1/index.html?loc=0,51&cat=2,-2,-3,128&ind=4707>
- 4-Baddini-Martinez J; Pereira CA. Quantos pacientes com fibrose pulmonar idiopática existem no Brasil? J Bras Pneumol. 2015;41(6):560-562. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v41n6/pt_1806-3713-jbpneu-41-06-00560.pdf.
- 5-Rufino RL, Costa CH, Accar J, Torres FR, Silva VL, Barros NP. Incidence and mortality of interstitial pulmonary fibrosis in Brazil. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:A1458–A1458.
- 6-Câmara de Regulação – CMED. Secretaria Executiva. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). Atualizada em 22/05/2017. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2017-05-22.pdf/8e662c57-3c77-4100-b2e6-f611a4d1bda5.

7-Esbriet. [Bula]. Winchester, Estados Unidos: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 12/07/2016.

8-Ofev. [Bula]. Alemanha: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda. Farm.

9-Baddini-Martinez J; Baldi BG; Costa CH da; Jezler S; Lima MS; Rufino R. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. J Bras Pneumol. 2015;41(5):454-466. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v41n5/pt_1806-3713-jbpneu-41-05-00454.pdf.