

Pirfenidona para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI)

Nº 420

Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	5
2.	A DOENÇA.....	7
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	7
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	12
2.3.	TRANSPLANTE DE PULMÃO.....	14
3.	A TECNOLOGIA	15
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	17
4.1.	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....	17
4.2.	AVALIAÇÃO CRÍTICA DA DEMANDA	18
4.3.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	19
A.	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	19
B.	EFICÁCIA	23
C.	ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS	26
D.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA - GRADE	27
5.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	31
5.1.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	33
5.2.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO:.....	34
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	35
6.1.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO:.....	38
7.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	39
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	40
9.	IMPLEMENTAÇÃO	40
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	43
12.	CONSULTA PÚBLICA	43
12.1.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	44
12.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	46
12.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	46
12.4.	CONTRIBUIÇÃO DA EMPRESA DEMANDANTE.....	47
12.5.	CONTRIBUIÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA	57
12.6.	AVALIAÇÃO GERAL DA RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	59
12.7.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	60
12.8.	AVALIAÇÃO GERAL DA RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	62



12.9. AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	63
13. DELIBERAÇÃO FINAL.....	64
14. DECISÃO	64
15. REFERÊNCIAS.....	65
ANEXO I. ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE –	69
ANEXO II . FLUXOGRAMA PRISMA - EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	72
ANEXO III . FLUXOGRAMA PRISMA - ESTUDOS ECONÔMICOS	74



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pirfenidona

Indicação: Fibrose pulmonar idiopática

Demandante: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

Contexto: A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma crônica específica da pneumonia intersticial fibrosante progressiva de causa desconhecida, que corresponde ao padrão histológico e radiológico da pneumonia intersticial usual (PIU). É uma doença limitada aos pulmões e ocorre primariamente acima dos 50 anos sendo caracterizada pela piora progressiva da função pulmonar em associação com a deterioração da qualidade de vida e um mau prognóstico. No SUS estão disponíveis apenas cuidados paliativos para o tratamento da doença e o transplante de pulmão. Estima-se que no Brasil, mais de 8 mil novos pacientes por ano sejam afetados pela doença.

Pergunta: O uso de pirfenidona é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com FPI?

Evidências científicas: Cinco estudos clínicos randomizados abordam o tratamento da FPI. Todos os estudos possuem limitações quanto aos critérios inclusão e exclusão, tempo de seguimento e desfechos. O principal desfecho clínico, declínio da CFV, mostrou uma redução significativa ao longo do seguimento dos estudos com a utilização da pirfenidona (evidência moderada). Em relação a progressão da doença (declínio da CVF $\geq 10\%$) os estudos demonstraram diferença significativa entre a pirfenidona e o placebo (evidência moderada), embora com variabilidade de critérios para a definição da medida. Os dados de mortalidade que incluíram os 5 estudos demonstram um benefício, porém a diferença não foi significativa (evidência moderada). O mesmo em relação a sobrevida livre de progressão. O medicamento não apresentou efeito significativo na redução da incidência de exacerbações agudas na FPI (evidência muito baixa). Eventos adversos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, porém, as reações adversas de natureza cutânea foram mais frequentes no grupo pirfenidona.

Avaliação econômica: A análise de custo-utilidade e custo-efetividade resultaram em R\$ 85.987,00 por ano de vida salvo e R\$ 356.534,00 por ano de vida livre de progressão. O modelo apresentou limitações que geram incertezas quanto à sua validade.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário calculado foi de R\$ 181.054.506,00. No entanto, a análise subestimou a prevalência, incidência e o acesso ao medicamento.

Experiência Internacional: O medicamento é aprovado condicionalmente para uso em pacientes com FPI pelo NICE, CADTH, PBAC, SMC e pela Inframed.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram detectadas tecnologias no horizonte tecnológico.

Recomendação preliminar da CONITEC: A CONITEC, em sua 72ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de outubro de 2018, recomendou preliminarmente pela não incorporação da pirfenidona



para fibrose pulmonar idiopática no SUS considerando que embora os estudos indiquem benefícios do medicamento em relação ao declínio da CVF predita frente ao placebo, não há evidências conclusivas quanto a eficácia do medicamento em estabilizar a progressão da doença, prevenir episódios de deterioração aguda ou hospitalizações assim como não há evidência robusta de benefícios em termos de mortalidade. A análise econômica apresentada e a análise de impacto orçamentário apresentaram limitações importantes que atribuíram elevada incerteza quanto as estimativas reais de custo-efetividade e de impacto orçamentário.

Consulta pública: Foram recebidas 53 contribuições técnico-científicas e 143 contribuições de experiência ou opinião com 94% de discordância da recomendação preliminar. Os fundamentos das discordâncias se basearam no benefício do medicamento em termos de mortalidade e sobrevida, melhora da qualidade de vida e validade do desfecho declínio da CVF como substituto à mortalidade e contribuições da empresa quanto a limitações apontadas nos estudos apresentados. A consulta pública não trouxe novas informações que permitissem mudar a recomendação inicial.

Deliberação final da CONITEC: 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. Foi considerado que embora seja observado o efeito do medicamento na redução do declínio da CVF, há um perfil de segurança desfavorável associado a um benefício incerto em relação à qualidade de vida, prevenção de exacerbações agudas e mortalidade. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 409/2018.

Decisão: Não incorporar o pirfenidona para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 88, publicada no DOU nº 247, seção 1, página 54, em 26 de dezembro de 2018.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é definida como uma forma crônica específica da pneumonia intersticial fibrosante progressiva de causa desconhecida, que corresponde ao padrão histológico e radiológico da pneumonia intersticial usual (PIU) (1). A doença é limitada aos pulmões e ocorre primariamente em homens idosos sendo caracterizada pela piora progressiva da dispneia e da função pulmonar em associação com um mau prognóstico (1,2) Como uma doença progressiva, a FPI deteriora seriamente a qualidade de vida relacionada a saúde (3).

A FPI é a mais comum entre todas as doenças intersticiais crônicas que acometem o pulmão possuindo uma história natural variável e imprevisível que compreende uma evolução progressiva do processo fibrótico com eventuais respostas terapêuticas. Seu curso, porém, na maioria das vezes, é inexorável rumo ao óbito por insuficiência respiratória, hipoxemia grave ou outras enfermidades relacionadas com a fibrose pulmonar (1,4). O declínio reflete a progressiva acumulação da matriz extracelular, que resulta na destruição arquitetural do pulmão (5). O prognóstico da FPI é terrível, com metade de todos os pacientes progredindo para a morte por insuficiência respiratória dentro de 3 a 5 anos a partir do diagnóstico inicial (6) com uma mediana de sobrevivência a partir do diagnóstico de 2 a 3 anos, variando de 27,4 meses para aqueles com doença severa (CVF <55% predito) a 55,6 meses para pacientes com doença leve (CVF ≥70% predito) (7).

A definição da FPI requer a exclusão de outras formas de doença pulmonar Intersticial (ILD) associada com exposição ambiental, medicamentos ou doença sistêmica (2), seus sintomas habituais são dispneia progressiva e tosse, que podem ser incapacitantes. O diagnóstico é frequentemente desconsiderado, sendo os sintomas atribuídos ao tabagismo, DPOC ou até mesmo ao envelhecimento. Ocasionalmente, a doença é detectada em fase assintomática. O exame físico demonstra estertores em velcro nas bases pulmonares em até 90% dos casos. O baqueteamento digital é observado em 30-40% dos casos. Achados de hipertensão pulmonar podem ser observados em fases tardias da doença (8). A incidência da doença aumenta com o avanço da idade, ocorrendo tipicamente na sexta ou sétima década de vida, sendo raros os casos em pacientes com menos de 50 anos. A doença é mais prevalente em homens e fumantes (2,8).



Não há estudos de larga escala avaliando a incidência e a prevalência da FPI que possibilitem estimativas formais.

A faixa da incidência da FPI foi estimada de forma conservadora em 3-9 casos por 100.000 por ano na Europa e na América do Norte(5). A incidência anual nos Estados Unidos foi de 7,9 novos casos por 100.000 pessoas-ano em 2005 e de 5,8 novos casos por ano em 2010(9). No Canadá, estimou-se a partir dos dados do Canadian Institute for Health Information (CIHI) uma incidência de 18,7 por 100.000 por ano em 2011(10).

Dados apontam para uma menor incidência no Leste asiático, 1,2-4,16 por 100 mil, e na América do Sul onde dois estudos brasileiros calcularam a taxa de incidência em 0,26 por 100 mil em 1996 e 0,48 por 100 mil em 2010(11).

Em um estudo norte-americano, a incidência da doença foi estimada em 10,7 casos por 100 mil ao ano em homens e 7,4 casos por 100 mil em mulheres. Um segundo estudo no mesmo país, que utilizou um grande conjunto de dados de assistência à saúde, estimou a incidência entre 6,8 a 16,3 por 100 mil habitantes por ano. No Reino Unido estima-se que a incidência seja cerca de 4,6 por 100 mil(2).

Estimativas de prevalência variam de 2 a 29 casos por 100 mil na população geral. (2) Nos Estados Unidos, em uma população de 18 a 64, dados de seguro de saúde estimaram a prevalência da FPI durante o período de 2004 a 2010 em 13,4 por 100.000 em 2005, aumentando para 18 por 100.000 no período de 2008 a 2010(9). No Canadá, a prevalência calculada para todas as idades foi de 41,8 por 100.000(10).

Baddini-Martinez & Pereira calcularam a incidência anual de casos no Brasil entre 3,5 a 5,1 casos por 100.000 habitantes e a prevalência entre 7,1 a 9,4 casos por 100.000 habitantes na população geral e 5,1-8,3 casos por 100.000(12) na população acima de 55 anos.

Em relação à mortalidade, dados da década de 80 mostraram que era maior no Reino Unido ($>1/100.000$) e menor na Alemanha e Estados Unidos ($<0,2/100.000$). Dados mais recentes chegaram a taxa de 4,68 (Suécia), 13,36 (Irlanda do Norte) por 100 mil utilizando-se de dados mais abrangentes, e de 4,64 e 8,28 por 100 mil respectivamente na Espanha e Suécia. Em relação ao Brasil, estudos demonstraram baixos níveis de mortalidade com um aumento de 0,65 por 100.000 em 1996 para 1,21 por 100.000 em 2010(11).



O prognóstico da FPI é ruim. Alguns estudos sugerem que a mediana do tempo de sobrevivência a partir do diagnóstico é de 2 a 3 anos. Sabe-se que o curso da doença é bastante variável e individualmente bastante difícil de ser previsto em um paciente(13) com alguns deles experimentando um rápido declínio, outros um progresso muito mais lento e há aqueles pacientes que apresentam períodos de relativa estabilidade intercalada com deterioração aguda na função pulmonar (fig. 1)(13,14). As características destes fenótipos estão descritos no quadro a seguir(15):

QUADRO 1. FENÓTIPOS DA FPI

Progressores lentos	Progressores rápidos	Pacientes que apresentam exacerbações agudas de sua FPI.
São a maioria dos pacientes e evoluem com uma deterioração lenta e progressiva da função pulmonar. No momento do diagnóstico relatam sintomas de duração superior a 24 meses, ou são aqueles que sobrevivem mais de 3 anos após o diagnóstico. Podem ter tempos de sobrevivência médios de até 6 anos; costumam mostrar uma diminuição sutil da CVF ou DLCO, com uma queda anual de aproximadamente 130 a 210 ml por ano; 5 a 20 % destes pacientes podem ter exacerbações que podem precipitar uma fase final da sua doença.	São a minoria de pacientes (entre 10 a 15%) que tem uma rápida deterioração dos sintomas e da função pulmonar. São aqueles pacientes que no momento do diagnóstico relatam sintomas de menos de 6 meses de evolução, com deterioração importante dos seus testes de função respiratória ou aqueles que mostram uma queda na CVF de mais do que 10% ou da DLCO de mais de 15% em 6-12 meses. Podem progredir à insuficiência respiratória em um período de alguns meses a 1 ou 2 anos. Comparado com o fenótipo de progressão lenta, nestes pacientes geralmente domina ainda mais o sexo masculino, história de tabagismo e apresentam diferente perfil de expressão gênica.	São aqueles pacientes que, independentemente do tipo de progressão, têm sua evolução alterada por episódios de exacerbações agudas. Embora possa levar a morte, inevitavelmente o leva a um degrau mais baixo de sua função pulmonar do que anteriormente estava.



A deterioração aguda em pacientes com FPI pode ocorrer a qualquer tempo, tendo causas diversas, tais como uma infecção viral ou ainda causa desconhecida, situação na qual é definida como exacerbação aguda. Este quadro não está bem esclarecido, possivelmente fatores como infecções virais ocultas ou poluição do ar com subsequente aceleração da resposta fibroliferativa podem estar envolvidos no processo(1,2,10).

A incidência de exacerbações agudas na FPI tem sido reportada de forma bem variada, isso vem ocorrendo devido a diferença nas populações estudadas, nas definições utilizadas ou na metodologia dos estudos(16). A incidência é estimada em 5 a 10% - podendo chegar a 20%(15) dos pacientes anualmente, e são as principais causas de hospitalização e morte(1,2,7,13).

Pacientes com uma exacerbação aguda tem uma redução significativa na mediana do tempo de sobrevivência(17) do que aqueles que não apresentaram a exacerbação (15,5 vs 60.6 meses do diagnóstico da FPI) e tem baixa taxa de sobrevivência em 5 anos (18,4% vs. 50%, respectivamente)(17) (13). As implicações no prognóstico são profundas e estima-se que 46% das mortes na FPI são precedidos por uma exacerbação aguda(16).

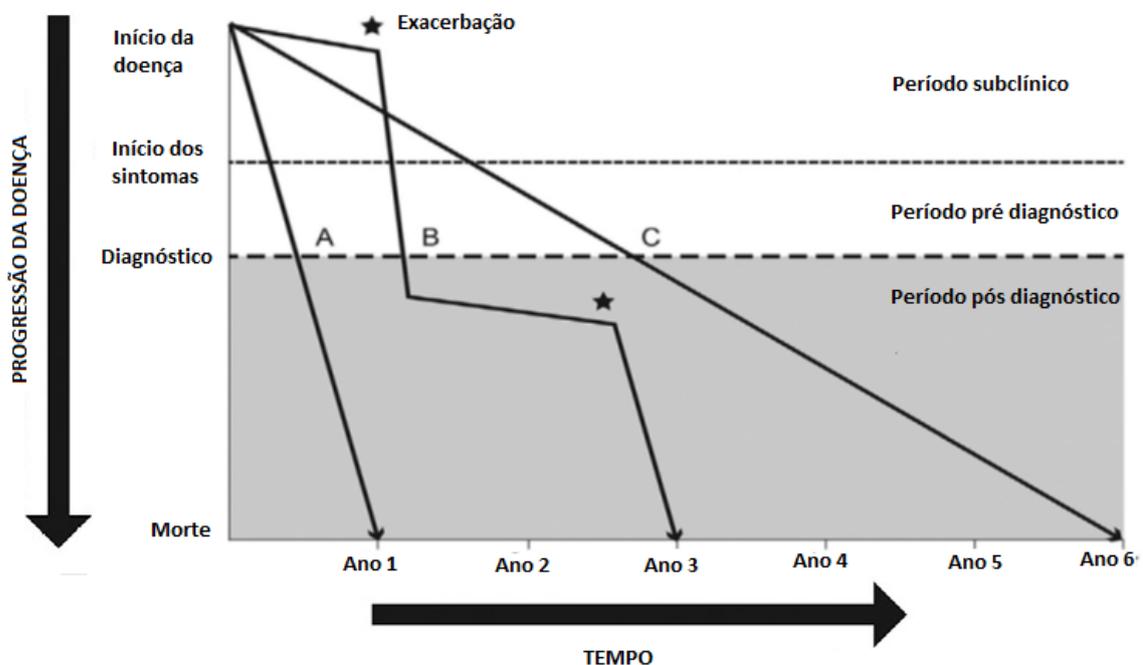


FIGURA 1. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO CURSO CLÍNICO DA FPI. A RAZÃO DE DETERIORAÇÃO PARA O FIM DA VIDA PODE SER RÁPIDA(A), LENTA(C) OU MISTA(B), COM PERÍODOS DE RELATIVA ESTABILIDADE INTERCALADA COM PERÍODOS DE DECLÍNIO AGUDO. LEY ET AL . 2011, ADAPTADO.



Muitas variáveis clínicas têm se mostrado importantes na FPI para prever a sobrevivência ou a mortalidade. No entanto, a acurácia destes preditores podem variar devido à natureza e variação no desenho dos estudos(5). Fatores como presença de comorbidades (enfisema, refluxo gástrico, hipertensão pulmonar(20)) foram associadas com um pior prognóstico da doença, sem no entanto, haver comprovação que o tratamento dessas tenham influência nos desfechos clínicos da FPI(13). A sobrevivência foi significativamente associada com o IMC (alto) que pode estar relacionada com mal nutrição ou elevado gasto de energia. Outros fatores são dispneia e uso de suplemento de Oxigênio(1,13,14) .

Padrão atípico da tomografia computadorizada (TC) de alta resolução para FPI, estabilidade ou melhora em CVF e/ou teste de capacidade de difusão pulmonar nos primeiros 6 meses após o diagnóstico e, paradoxalmente, tabagismo atual, foram correlacionados a um prognóstico favorável. O efeito do tabagismo pode estar relacionado a diferenças na gravidade da doença na manifestação entre os fumantes atuais(18).

Idade avançada, sexo masculino, gravidade de CVF, gravidade das anormalidades do teste de capacidade de difusão pulmonar no teste de função pulmonar (TFP), número elevado de focos fibroblásticos observado na biópsia pulmonar, dessaturação de oxihemoglobina durante um teste de caminhada de 6 minutos, incapacidade de recuperação normal da frequência cardíaca após exercícios, declínio em CVF nos primeiros 6 a 12 meses após o diagnóstico e exacerbações agudas foram associados a um prognóstico desfavorável(18).

A linha de base do teste de função pulmonar demonstra variada associação com a sobrevivência(5,19). Os testes de função pulmonar mais associados com o prognóstico são CVF, capacidade pulmonar total e DLCO. Pacientes com doença leve, moderada ou severa (categorizados respectivamente por % CVF predito: > 70, 55-69% e <55%) têm uma mediana do tempo de sobrevivência de 55,6, 38,7 e 27, 4 meses, respectivamente. Pacientes com doença leve, moderada ou severa (categorizados por DLco% predito: >50, 35-49% <35%, respectivamente) têm uma mediana de tempo de sobrevivência de 67,3, 47,8 e 31,3 meses(19).

Estudos apontam que um percentual predito da CVF é um indicador confiável, válido e responsivo da condição clínica em pacientes com FPI e que um declínio no percentual de 2 a 6 %, embora pequeno, representa uma diferença clinicamente importante (14). As Mudanças na CVF são superiores ao baseline da CVF como preditivos de mortalidade e possuem maior valor prognóstico que os dados de base(20,21). Um declínio da CVF entre 6 e 12 meses pode prever



a mortalidade ou necessidade do transplante (22). Um declínio absoluto de $\geq 10\%$ assim como um declínio marginal de 5-10% são preditivos de mortalidade, o que o que torna este desfecho um robusto marcador de prognóstico na FPI(figura 2)(5,13). No entanto, estes dados são úteis para estratificação do risco de mortalidade ou da gravidade da doença, mas não podem prever o risco de curto prazo da progressão da doença(23). Dessa forma, a mortalidade ainda é considerada como desfecho primário ideal em ensaios clínicos uma vez que não há desfechos substitutos bem estabelecidos(24)

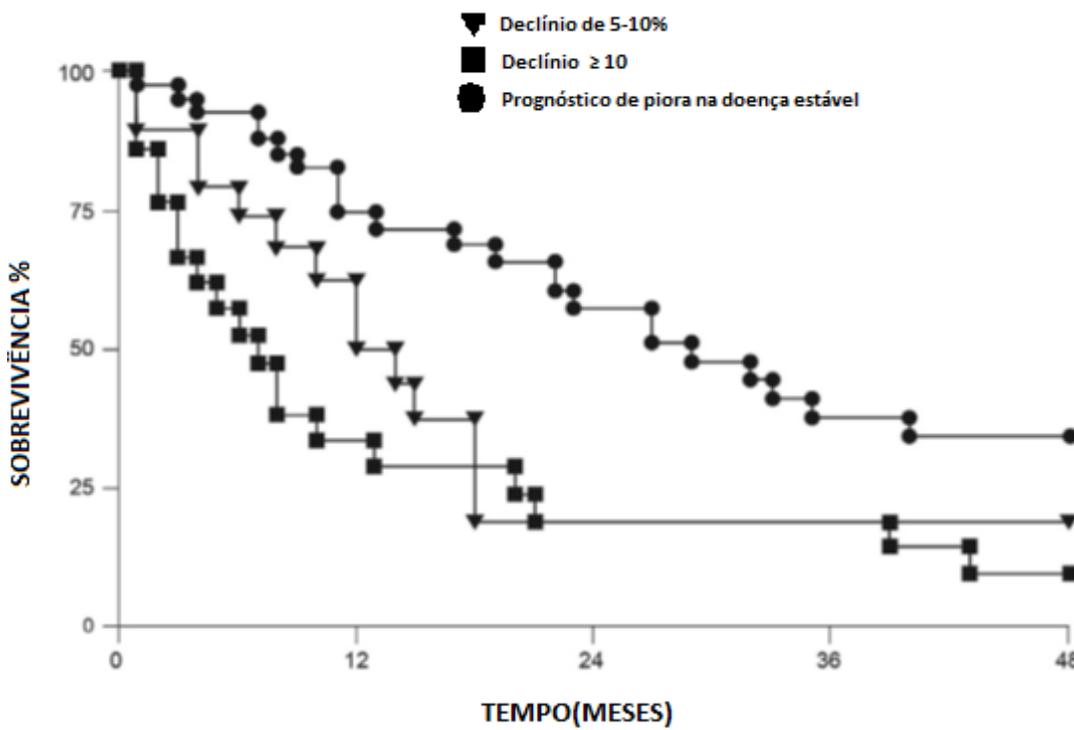


FIGURA 2. SOBREVIVÊNCIA(4 ANOS) EM RELAÇÃO A MAGNITUDE DA MUDANÇA SÉRIA NA CVF EM 6 MESES EM PACIENTES COM IPF. LEY ET AL, 2011. ADAPTADO .

2.2. Tratamento recomendado

O Ministério da Saúde do Brasil não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da FPI. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia, todos paliativos e transplante de pulmão. A atualização da Diretriz da ATS/ERS/JRS/ALAT(2) de 2015, faz as recomendações constantes na quadro 2 para o tratamento farmacológico da FPI.



QUADRO 2. RECOMENDAÇÕES ATS/ERS/JRS/ALAT PARA A FPI

Medicamento	Recomendação
varfarina	Recomendação forte contra o uso
Prednisona + Azatioprina + N-acetilcisteína	Recomendação forte contra o uso
Ambrisentana	Recomendação forte contra o uso
Imatinibe	Recomendação forte contra o uso
Nintedanibe	Recomendação condicional a favor do uso
Pirfenidona	Recomendação condicional a favor do uso
Macitentana, Bosentana	Recomendação condicional contra o uso
Sildenafil	Recomendação condicional contra o uso
Terapia com antiácido	Recomendação condicional a favor do uso
N- acetilcisteína (monoterapia)	Recomendação condicional contra o uso
Terapia para Hipertensão pulmonar (HAP) na FPI associada à HAP.	Recomendação condicional contra o uso .

De acordo com a Diretriz do NICE (atualizada em 2017) não há evidência conclusiva que o uso de quaisquer intervenções farmacológicas modificadoras da doença aumente a sobrevivência de pessoas com FPI. A diretriz recomenda o uso do nintedanibe e da pirfenidona (condicionada a preço, a condição de a pessoa possuir capacidade vital forçada entre 50% e 80% do valor predito e a descontinuidade do tratamento em caso de progresso da doença) . Em relação ao uso da ambrisentana, azatioprina, bosentana, cotrimoxazol, micofenolato de mofetil, prednisolona, sildenafil e warfarina a recomendação é para a não utilização. Há uma recomendação condicional ao uso da n-acetilcisteína cujos benefícios ainda são incertos e a recomendação de tratar as comorbidades de acordo com as melhores práticas(25).

Em estágios relativamente avançados da doença, os pacientes podem ter uma saturação basal de hemoglobina muito pouco alterada, mas cai de maneira evidente com o exercício e essa queda deve ser o parâmetro utilizado para a indicação de oxigenoterapia. Existem poucos dados



na literatura para dar suporte a esta indicação e pelo menos um estudo retrospectivo não encontrou vantagens na sobrevida, mas a experiência clínica é que a oxigenoterapia pode melhorar a capacidade de exercício e a qualidade de vida (15).

2.3. Transplante de pulmão

O transplante de pulmão é recomendado como segunda linha de tratamento para a FPI. Para pacientes com deterioração fisiológica progressiva apesar de tratamento clínico ideal ou que têm contraindicações para tratamento farmacológico, comprometimento funcional grave, dependência de oxigênio e/ou deterioração evolutiva, o transplante de pulmão é uma opção de tratamento possível(18).

As contraindicações incluem distúrbios extrapulmonares significativos (por exemplo, disfunção hepática, renal ou cardíaca) ou perfil psicossocial instável ou inadequado que pode influenciar negativamente a sobrevida. Muitos centros limitam os candidatos a transplante de pulmão a pessoas com menos de 65 anos de idade, embora os centros ofereçam cada vez mais transplantes para pacientes com 65 anos ou mais(18)



3. A TECNOLOGIA

Princípio Ativo: Pirfenidona

Tipo: MEDICAMENTO

A pirfenidona é um medicamento com propriedades anti-inflamatórias e antifibróticas que atua sobre os aspectos fibrótico crônico e inflamatório da FPI. Adicionalmente, reduz o acúmulo de células inflamatórias em resposta a vários estímulos. Também reduz a formação de fibroblastos e a produção de substâncias que promovem a inflamação. A pirfenidona diminui a proliferação de fibroblastos, produção de proteínas associadas à fibrose e ocitocinas e o aumento de biossíntese e acúmulo de matriz extracelular em resposta aos fatores de crescimento, como TGF- β e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR).

Nome comercial: ESBRIET®

Fabricante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Data da solicitação: 27/04/2018

Indicação aprovada na Anvisa: Indicado para o tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento da FPI

Posologia e Forma de Administração A dose recomendada é de 801 mg/dia (três cápsulas por dia), nos dias 1 a 7. Nos dias 8 a 14 a dose é de 1602 mg/dia (duas cápsulas, três vezes ao dia). Nos dias 15 em diante a dose é de 2403 mg/dia (três cápsulas, três vezes ao dia). Não são recomendadas doses acima de 2403 mg/dia.

Patente: Não possui proteção patentária para o princípio ativo.

Preço proposto para incorporação:

TABELA 1: APRESENTAÇÕES E PREÇOS PROPOSTOS PARA A INCORPORAÇÃO DA PIRFENIDONA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PF 18%)	Preço praticado em compras públicas***
Cápsulas gelatinosas duras de 267 mg	R\$ 20,53	R\$ 35,76	R\$ 27,80



*Preço apresentado pelo demandante. **LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 25/09/2018.

***Banco de preços em Saúde, acesso em 25/09/2018.

Contraindicações: O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a pirfenidona ou a qualquer dos excipientes, em pacientes com histórico de angioedema devido ao uso de pirfenidona, pacientes com insuficiência hepática grave ou terminal, insuficiência renal grave ou doença renal terminal com necessidade de diálise. Adicionalmente, o uso concomitante de fluvoxamina e pirfenidona está contraindicado.

Precauções: Provas de função hepática (ALT, AST e bilirrubinas) devem ser realizadas antes do início do tratamento com o medicamento e subsequentemente em intervalos mensais nos 6 primeiros meses e depois a cada 3 meses a partir de então. No caso de elevação significativa de aminotransferases hepáticas, a dose do medicamento deve ser ajustada ou o tratamento descontinuado. A exposição direta à luz solar deve ser evitada. Os pacientes devem ser orientados a reportar sintomas de fotossensibilidade ou erupção cutânea. Ajustes de dose ou descontinuação temporária de tratamento podem ser necessários nestes casos. Foram relatados alguns casos de angioedema tais como inchaço da face, lábios ou língua, que podem ser associados com dificuldade em respirar ou respiração ofegante em associação com o uso de pirfenidona no período de pós-comercialização, esses pacientes devem interromper imediatamente o tratamento. Em caso de tonturas deve-se avaliar um ajuste de dose ou interrupção do tratamento caso não ocorra melhoria ou ocorra agravamento dos sintomas.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da pirfenidona 267 mg para FPI, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

4.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com FPI.
Intervenção (tecnologia)	Pirfenidona.
Comparação	Sem restrição de comparadores.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia (mortalidade, SLP, piora da FPI), segurança (incidência de EAs) e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos. Estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e impacto orçamentário.

Pergunta: O uso de pirfenidona é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com FPI?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante selecionou treze referências: As metanálises Nathan *et al*, 2017; Ren *et al*, 2017; Aravena *et al*, 2015; Loveman *et al*, 2015; Fleetwood *et al.*, 2017; Os ensaios clínicos randomizados King *et al.*, 2014; Noble *et al.*, 2011; Taniguchi *et al.*, 2010 e Azuma *et al*, 2005 além dos ensaios combinados de ensaios clínicos Fisher *et al.*, 2017 Ley *et al.*, 2017 e Noble *et al.*, 2017



4.2. Avaliação crítica da demanda

Os estudos selecionados pelo demandante e a análise crítica destes, realizada pela Secretaria-Executiva da CONITEC, quanto aos critérios de elegibilidade são descritos no quadro abaixo.

QUADRO 3. ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE E AVALIAÇÃO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDO	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Nathan et al, 2017(26)	x	
Ren et al, 2017(27)	x	
Aravena et al, 2015(28,29)	x	
Loveman et al, 2015(30)		Trata-se de uma NMA
Fleetwood et al., 2017(31)		Trata-se de uma NMA
King et al., 2014(32)	x	
Noble et al., 2011(33)	x	
Taniguchi et al., 2010(34)	x	
Azuma et al, 2005(35)	x	
Fisher et al., 2017(36)		<i>Análise agrupada dos estudos ASCEND e CAPACITY</i>
Ley et al., 2017(37)	x	
Noble et al., 2017(38)	x	

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO. Com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.



4.3. Evidência Clínica

a. Características dos estudos

Cinco estudos clínicos randomizados selecionados na demanda de incorporação foram avaliados sendo um estudo clínico de fase II e quatro estudos clínicos de fase III. Dois destes estudos (CAPACITY) foram publicados em um único artigo.

Azuma, 2005 - SP2 (35) é um estudo duplo cego, randomizado, placebo-controlado com objetivo de avaliar a eficácia de pirfenidona em pacientes com FPI em pacientes japoneses. Os pacientes elegíveis possuíam entre 20 e 75 anos de idade, oxigenação adequada em repouso (pressão parcial do oxigênio [PaO₂] ≥70 mmHg) e SpO₂ ≤90% durante o esforço, no período de até um mês antes da inclusão no estudo.

O desfecho primário foi definido como mudança no menor SpO₂ durante o teste 6MET. Os desfechos secundários foram variações nos testes da função pulmonar durante o repouso (CV, PaO₂, DLCO e TCL), progressão da doença pelos padrões de high-resolution computed tomography, episódios de exacerbação aguda, variação nos marcadores séricos de dano de pneumócitos e variações nas medidas de qualidade de vida. Os pacientes foram randomicamente alocados nos grupos pirfenidona e placebo em uma proporção de 2:1.

No total 109 pacientes, sendo 73 no grupo pirfenidona e 36 no grupo placebo, foram incluídos no estudo entre novembro/2000 e janeiro/2001 dentre estes 109 pacientes, 107, sendo 72 no grupo pirfenidona e 35 no grupo placebo, foram avaliados para a eficácia.

No estudo as descontinuações foram de 37,9% no grupo pirfenidona e 27,9% no grupo placebo.

Limitações

- Pacientes selecionados deveriam ser capazes de fazer o teste de 6MET.
- Ensaio encerrado prematuramente devido a incidências de exacerbações
- Desfecho primário não validado.



Taniguchi et al. 2010 – SP3(34) é um estudo fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo conduzido em pacientes japoneses com FPI bem definida para determinar a eficácia e a segurança da administração oral de pirfenidona por um ano.

O diagnóstico da FPI foi de acordo com as diretrizes da ATS/ERS e a quarta versão da diretriz diagnóstica japonesa para FPI. TCAR dos pulmões foram revisadas por especialistas antes da randomização. Especialistas independentemente avaliaram as imagens de TCAR para confirmar e determinar o padrão da PIU. Em caso de dúvida, um terceiro radiologista influenciou a decisão final e o diagnóstico foi confirmado pela presença de padrão histológico da PIU na biopsia cirúrgica.

Pacientes elegíveis foram adultos (20 a 75 anos de idade) com diagnóstico de FPI com os seguintes critérios: dessaturação do oxigênio $\geq 5\%$ entre a SPO_2 de descanso e menor SPO_2 durante o 6MET, o menor SPO_2 durante 6MET de $\geq 85\%$ durante a inspiração do ar. Os critérios de exclusão foram: 1) um decréscimo dos sintomas durante os 6 meses anteriores, 2) Uso de imunossupressores e/ou corticosteróides orais na dose de >10 mg/dia durante os 3 meses anteriores. 3) Características clínicas de outra PIU que não a FPI; 4) evidência de conhecida coexistência de hipertensão pulmonar, asma, tuberculose, bronquiectasia, aspergilose e infecção respiratória grave.

Os pacientes foram alocados em três grupos: alta dose (1800 mg/dia), baixa dose (1200 mg/dia) e placebo em uma razão de 2:1:2, respectivamente, com um método minimização modificada, incluindo alguma alocação randomizada baseada no viés desenhado para balancear o baseline de SPO_2 .

A dose foi aumentada gradualmente da seguinte maneira: um comprimido uma vez ao dia por duas semanas, alta e baixa dose 600 mg e placebo, 0 mg/dia. Por mais duas semanas, dose de 1200 mg para o grupo de baixa dose e 600 mg para baixa dose e placebo, 0 mg/dia. Três comprimidos três vezes ao dia nas restantes 48 semanas (alta dose 1800 mg; baixa dose 600 mg/dia e placebo 0 mg/dia). Uso concomitante de corticosteróides (≤ 10 mg/dia) foi permitida durante o período do estudo. Uso concomitante de imunossupressores e outros agentes experimentais não foram permitidas.

O desfecho primário foi a mudança na CV do baseline na semana 52. Desfechos secundários foram tempo da sobrevivência livre de progressão e mudança na menor SPO_2 durante a 6MET. A progressão da doença foi definida por morte ou declínio da CV $\geq 10\%$ do



baseline. Quando os dados não puderam ser obtidos devido à piora no quadro do paciente, o caso foi classificado como progressão. Desfechos terciários foram teste de função pulmonar, exacerbações aguda, marcadores de pneumonia intersticial.

As descontinuações no estudo SP3 foram de 37% (40/108), 27,3%(15/55) e 29,8%(31/104) com a tendência mais elevada para o grupo de alta dose

Limitações

- O estudo mudou o desfecho primário no decorrer do estudo.
- Perda de dados.
- Os pacientes incluídos no estudo precisavam ser habilitados para realizar o 6MET no baseline de acordo com o protocolo.
- Falta de uma revisão central da patologia.

NOBLE et. al, 2011 – CAPACITY 004 e 006(33) Trata-se de dois estudos clínicos fase III concorrentes (004 e 006), randomizados, triplo cego e controlados por placebo. Ambos os estudos foram randomizados para pirfenidona oral ou placebo por um mínimo de 72 semanas em 110 centros na Austrália, Europa e América do Norte. No estudo 004, 435 pacientes foram randomizados em uma razão de 2:1:2 (174 para o grupo pirfenidona 2403 mg/dia; 87 para pirfenidona 1197 mg/dia e 174 para placebo). No estudo 006, 344 pacientes foram randomizados em uma razão de 1:1, (171 no grupo pirfenidona 2403 mg/dia e 173 para o grupo placebo).

Pacientes elegíveis foram aqueles com idade ente 40 a 80 anos com um diagnóstico de FPI nos 48 meses anteriores e sem nenhuma evidência de aumento nas medidas da gravidade da doença neste período. Os critérios de inclusão nos estudos foram CVF prevista de ao menos 50%, capacidade de difusão predita do monóxido de carbono (DLco) de ao menos 35%, ambos, CFV predito e DLco de 90% ou menos, e distância do teste de caminhada de seis minutos (6MWT) de ao menos 150 metros. Em pacientes mais jovens que 50 anos e aqueles não cumpriam o critério do protocolo para FPI definitiva confirmada por uso da TCAR foram requeridas biópsia mostrando pneumonia intersticial usual.

O Desfecho primário foi mudança na porcentagem da CVF predita do baseline na semana 72. Desfechos secundários foram CFV categórico (escala 5 níveis), sobrevivência livre



de progressão (tempo até o confirmado declínio de 10% na porcentagem predita da CVF, 15% de declínio na porcentagem predita do DLco ou morte), piora na FPI(tempo até a exacerbação aguda, morte, transplante de pulmão, ou hospitalização por problemas respiratórios), distância 6MWT, porcentagem predita da DLco, e fibrose atestada pelo TCAR (apenas o estudo 006). A mortalidade foi pré-especificada como um desfecho exploratório.

Limitações do estudo

- Sem uma revisão central da patologia
- Pacientes não poderiam ter um aumento das medidas de gravidade
- Mortalidade foi avaliada como desfecho exploratório
- Um desfecho importante, incidência de exacerbações agudas não foram explorados.
- Pacientes com grau de fibrose de leve a moderado.

King et. al, 2014 – ASCEND(32) Trata-se de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo cujo objetivo foi confirmar o efeito da pirfenidona na progressão da doença em pacientes com FPI. O estudo foi conduzido em nove países em pacientes com idade entre 40 e 80 anos e que tivessem recebido um diagnóstico de FPI centralizado. O critério diagnóstico foi baseado em guias e consensos publicados e achados de TCAR que indicaram ambas, definitiva ou possível pneumonia intersticial usual, mais tarde confirmada por biópsia cirúrgica pulmonar. Outro critério de elegibilidade incluído foi uma taxa de 50 a 90% da CVF predita, uma taxa de 30 a 90% da capacidade predita de difusão do monóxido de carbono, uma razão do volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) para a CVF de 0,80 ou mais e um distância no teste de caminhada de 6 minutos de 150 metros ou mais.

Pacientes elegíveis foram randomizados para receber pirfenidona oral (2403 mg por dia) ou placebo por 52 semanas. Códigos para a randomização foram geradas por computador com o uso de um desenho bloco-permutável e a droga de estudo foi definida por um sistema interativo voz-resposta. Medicamentos, selecionados, concomitantes que são usados para o tratamento da FPI foram permitidos caso fossem usados para outras indicações.



O desfecho primário de eficácia foi a mudança do baseline na semana 52 na porcentagem do CFV predita na população em intenção de tratar. Um total de 555 pacientes foram selecionados, 278 para o grupo pirfenidona e 277 para o grupo placebo. Completaram o estudo 261 pacientes no grupo pirfenidona e 261 pacientes no grupo placebo. Descontinuaram prematuramente 55 pacientes no grupo pirfenidona e 39 pacientes no grupo placebo. Com uma adesão de 237 e 256 pacientes no grupo pirfenidona e placebo, respectivamente, receberam ao menos 80% da dose prescrita.

b. Eficácia

Na análise foram incluídos os estudos de fase II e III que avaliaram mortalidade, função pulmonar, sobrevida, sobrevida livre de progressão e desfechos de segurança.

Declínio na capacidade vital forçada

No estudo SP2, houve um declínio marginal na CV da linha de base até 6 meses no grupo placebo (-0,08 L), comparado com o grupo pirfenidona (-0,01 L; $p=0,0995$). No mês 9, a diferença no declínio da CV entre os grupos placebo (-0,13 L) e pirfenidona (-0,03 L) foi estatisticamente significativa ($p=0,0366$).

No estudo SP3, a média ajustada da mudança na CV baseada na ANCOVA foi -0,09L e 0,16 L em alta dose no grupo placebo, respectivamente, com uma diferença de 0,07 L ($p=0,0416$). Em adição, a média ajustada no grupo de baixa dose foi -0,08 L ($p=0,0394$). Nenhuma diferença significativa foi verificada entre os grupos de baixa e alta dose.

Nos estudos CAPACITY, o estudo 004, na semana 72, a pirfenidona 2403/dia reduziu significativamente a média do declínio em porcentagem da CVF predita comparada com o placebo (-8,0%(16,5) vs -12,4% (18,5)). Em relação ao estudo 006, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos (9,0% vs 9,6%).

No estudo ASCEND, a proporção de pacientes que não apresentaram nenhum declínio na CFV foi 22,7% vs 9,7% respectivamente, no grupo intervenção e no grupo controle. O declínio médio a partir do baseline foi de 235 ml no grupo pirfenidona e 428 mL no grupo placebo (diferença absoluta de 193 ml; diferença relativa de 45,1%; $P<0,001$).

Mudança na CVF $\geq 10\%$ na capacidade vital forçada

Os estudos tiveram critérios diferentes para em relação a este desfecho.



No estudo SP3, ocorreu um declínio maior ou igual a 10% em 13% dos pacientes no grupo pirfenidona e 36% no grupo placebo, o declínio foi verificado em 37, 21 e 54 pacientes, respectivamente, nos grupos de alta dose, baixa dose e placebo. No estudo ASCEND, na semana 52, o número de pacientes que tiveram um declínio maior que 10 pontos percentuais ou morreram no grupo pirfenidona foi menor que o no grupo placebo (16,5 % vs 31,8%). Nos estudos CAPACITY, na semana 72, o estudo 004 apresentou diferença significativa (14,4 IC95% 7,4 a 21,3; $p=0.001$) por sua vez o estudo 006 não apresentou diferença estatisticamente significativa (3,8 IC95% -2,7 a 10,2 $p=0,440$). Os dados agrupados dos dois estudos demonstraram diferenças entre os grupos em relação ao desfechos (9, 1 IC95% 4,3 a 13,9)

Exacerbações agudas

Apenas os estudos SP2 e SP3 relataram a incidência de exacerbações agudas. O estudo ASCEND apresentou o número de mortes ocorridas após ocorrência de exacerbações. Em SP2, a exacerbação aguda de FPI foi encontrada em 14% dos pacientes do grupo placebo (5/35) e em nenhum paciente do grupo pirfenidona durante os 9 meses ($p=0,0031$). No entanto, no estudo SP3, a incidência de exacerbações agudas durante o estudo ou dentro de 28 dias após o fim da estudo foi de seis (5,6%), três (5,5%) e cinco (4,8%) em alta dose, baixa dose e grupo placebo, respectivamente. Nenhuma diferença foi vista entre os três grupos.

Mortalidade

Apenas uma morte, após uma exacerbação aguda foi relatada no estudo SP2. no estudo SP3 não são relatados dados de mortalidade, a metanálise de Nathan, et al, 2017, informa uma mortalidade de 2,8% vs 3,8% (0,72; 0,16-3,21; $p=0,6648$). Nos estudos CAPACITY, a mortalidade por todas as causas e mortalidade associada a FPI demonstraram um favorecimento a pirfenidona nos dados agrupados dos dois estudos, no entanto a diferença não foi estatisticamente significativa: 27 (8%) vs. 34 (10%) RR 0, 77 (0,47–1,28; $p=0,315$) para mortalidade por todas as causas e 18 (5%) vs 28 (8%) RR 0, 62 (0,35–1.13), $p=0,117$).

No estudo ASCEND a análise de todas as causas de mortalidade não mostrou, diferença significativa (4% vs 7,2%; HR 0,55; IC95% 0.26-1,15; $P=0,10$).

Sobrevivência livre de progressão

O estudo SP2 não relatou o desfecho. No estudo SP3 a distribuição da Sobrevivência livre de progressão foi comparada entre a alta dose e grupos placebos com o teste long-rank e



uma diferença significativa foi encontrada ($p=0,0280$). Em adição, uma diferença significativa marginal foi encontrada na distribuição entre a baixa dose e o grupo placebo (0,0655).

Nos estudos CAPACITY, a pirfenidona 2403 mg/dia prolongou a sobrevivência livre de progressão no estudo 004 , com 36% de redução no risco de morte ou progressão da doença. No estudo 006 não houve diferença significativa. A análise agrupada, a pirfenidona prolongou em 26% a sobrevivência comparada ao placebo.

Quando comparada ao placebo, a pirfenidona demonstrou reduzir o risco relativo de morte ou progressão da doença em 43% (HR 0,57; IC95% 0.43-0.77; $P<0.001$) no estudo ASCEND.

Eventos adversos

No estudo SP2 , 98,6% dos pacientes tratados com pirfenidona apresentaram alguma reação adversa. As mais frequentes foram fotossensibilidade (43,8% vs 0); desconforto estomacal(30,1% vs 8,3%); anorexia (31,5% vs 5,6%), tonturas(23,3% vs 16,7%) e elevação das aminotransferases(27,4% vs 8,3%). As reações adversas foram responsáveis por 15,1% das descontinuações.

Nos estudos SP3 100% dos pacientes em uso da pirfenidona apresentaram alguma reação adversa no grupo de alta dose, contra 98,2 % no grupo de baixa dose e 99,1% no grupo placebo. A fotossensibilidade foi o evento mais relatado com 51,4% no grupo de alta dose, 52,7% no grupo de baixa dose e 22,4 % no grupo placebo seguida de nasofaringite (49,5%; 54,5% e 65,4%, respectivamente), elevação das transaminases (22,9%;21,8% e 9,3%, respectivamente); anorexia (16,5%; 10,9% e 3,2%, respectivamente). No grupo de alta dose esses eventos foram responsáveis por 13,9% das descontinuações (16,4% no grupo de baixa dose e 6,7% no grupo placebo). Fotossensibilidade correspondeu a 2,8% dos abandonos no grupo de alta dose e 3,6% no grupo de baixa dose (zero eventos no grupo placebo).

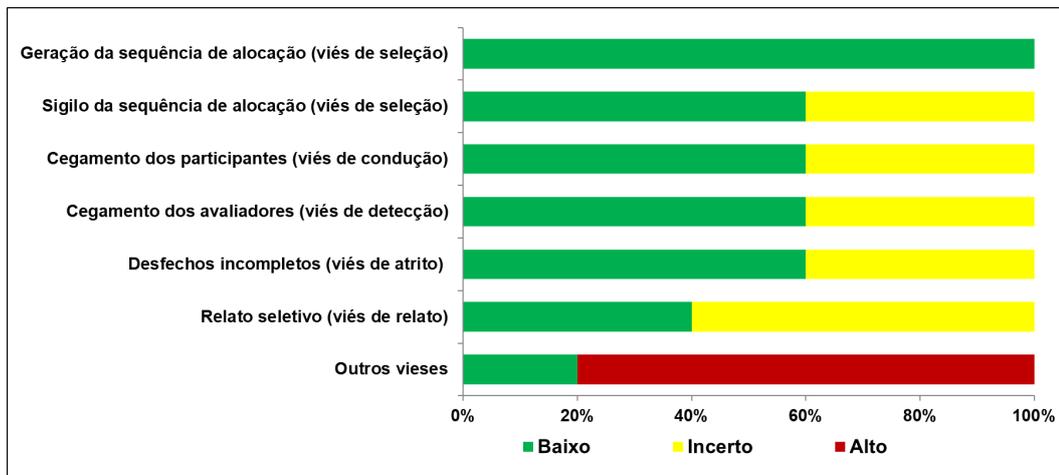
Nos estudos CAPACITY quase todos os pacientes em ambos os estudos apresentaram ao menos um evento adverso. A análise agrupada dos dados do grupo pirfenidona 2403 mg/ dia demonstrou uma incidência relativa 1,5 vezes maior em relação ao placebo. Os principais eventos foram náuseas (36% vs 17%), Rash cutâneo (32% vs 12%). Dispepsia (19% vs 7%)Tonturas (18% vs 10%), vômitos (14% vs 4%) e fotossensibilidade (12% vs 2%). Eventos adversos foram responsáveis por 15% das descontinuações comparados ao 9%.



Os eventos adversos mais comuns relatados no estudo ASCEND, foram distúrbios gastrintestinais e dermatológicos, estes mais predominantes no grupo pirfenidona.

c. Análise do risco de viés

FIGURA 3. ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS





d. Avaliação da qualidade da evidência - GRADE

A análise feita pelo demandante da qualidade da evidência foi considerada alta para os desfechos mortalidade, sobrevida livre de progressão, função pulmonar e perfil de segurança. Não ficou clara a metodologia utilizada na avaliação, dessa forma, uma nova avaliação pela ferramenta GRADE foi elaborada conforme quadro 4:

Bibliografia: Ren H, Wang K, Yang H, Gao L. Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis. Saudi Med J. September de 2017;38(9):889–94; Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS One. 2015;10(8):e0136160; King TEJ, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 29 de maio de 2014;370(22):2083–92. 33. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet Lond Engl. 21 de maio de 2011;377(9779):1760–9; Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. abril de 2010;35(4):821–9; Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1o de maio de 2005;171(9):1040–7; Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet Respir Med. janeiro de 2017;5(1):33–41.

QUADRO 4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pirfenidona	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Mudança na Capacidade Vital Forçada > 10% (progressão da doença) (seguimento: média 52 semanas)											
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	166/858 (19.3%)	260/764 (34.0%)	RR 0.62 (0.50 para 0.77)	129 menos por 1.000 (de 78 menos para 170 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA



Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pirfenidona	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Mortalidade (todas as causas) (seguimento: média 52 semanas)											
5	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	41/804 (5.1%)	59/764 (7.7%)	RR 0.68 (0.46 para 1.01)	25 menos por 1.000 (de 1 mais para 42 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Mudança na sobrevivência livre de progressão (seguimento: média 72 semanas)											
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	302/786 (38.4%)	322/728 (44.2%)	RR 0.84 (0.75 para 0.94)	71 menos por 1.000 (de 27 menos para 111 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Exacerbação aguda (seguimento: média 52 semanas)											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	grave ^d	grave ^f	grave ^b	nenhum	7/458 (1.5%)	12/416 (2.9%)	RR 0.50 (0.22 para 1.14)	14 menos por 1.000 (de 4 mais para 23 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA



Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pirfenidona	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Eventos adversos (seguimento: média 72 semanas)											
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	412/858 (48.0%)	311/764 (40.7%)	RR 1.02 (0.93 para 1.11)	8 mais por 1.000 (de 28 menos para 45 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Eventos adversos - cutâneos (seguimento: média 72 semanas)											
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^d	não grave	não grave	forte associação	164/858 (19.1%)	31/764 (4.1%)	RR 4.92 (2.10 para 11.53)	159 mais por 1.000 (de 45 mais para 427 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Hospitalizações - todas as causas (seguimento: média 52 semanas)											
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	139/623 (22.3%)	151/624 (24.2%)	HR 0.91 (0.70 para 1.19)	19 menos por 1.000 (de 39 mais para 66 menos)	⊕⊕○○ BAIXA



CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **HR:** Hazard Ratio

- a. A mudança na capacidade vital forçada não foi um desfecho primário nos estudos, sendo avaliados declínio + morte. Nos estudos CAPACITY não houve revisão central da patologia. Os dados referentes ao estudo ASCEND incluem mortes, pois o estudo não relatou separadamente o desfecho, no entanto, não influenciou excessivamente o resultado.
- b. IC95% inclui tanto benefício quanto nenhum benefício.
- c. Foi um desfecho secundário nos estudos. Não há padronização relativa a definição da FPI.
- d. Evidência de heterogeneidade
- e. O desfecho não é relatado nos estudos originais. Trata-se de uma análise post-hoc.
- f. Em relação ao estudo ASCEND, foram relatadas as mortes provocadas por exacerbações agudas.



5. Avaliação Econômica

A análise de custo-efetividade foi o tipo de análise econômica selecionada, já que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde no tratamento de pacientes com FPI. Um modelo de Markov foi elaborado para estimativa de custos e desfechos dos tratamentos comparados. O modelo acompanhou os pacientes com FPI, iniciando o tratamento, ao longo do curso natural da doença até o final de suas vidas. As transições dos pacientes em diferentes estados estão representadas na Figura 4. No modelo, os pacientes iniciam o tratamento com pirfenidona, BSC ou nintedanibe. Esses pacientes podem permanecer em estado livre de progressão - definida como os pacientes que não tiveram declínio confirmado de 10% ou mais da capacidade vital forçada predita em % (CVF% pred), redução maior ou igual a 50 metros no teste de esforço - ou apresentar progressão da doença, com a ocorrência de um dos eventos citados anteriormente, com exceção da morte. Além disso, todos os pacientes podem progredir para a morte a partir de qualquer estado do modelo.

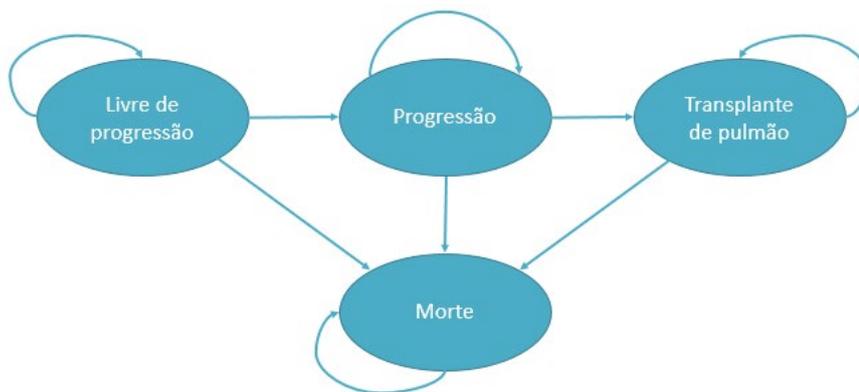


FIGURA 4: MODELO

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:



QUADRO 5. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado.
2. Tecnologia/intervenção	pirfenidona	Adequado.
3. Comparador	Melhores cuidados de suporte/nintedanibe	Parcialmente adequado. O modelo utilizou como comparador, embora que apenas a título de ilustração, uma tecnologia que não está disponibilizada no SUS.
4. População-alvo	Pacientes adultos com FPI de moderada a grave	Inadequado. Embora o demandante não tenha restringido a população alvo da incorporação, o modelo exclui pacientes com doença leve.
5. Desfecho	Anos de vida salvos e anos de vida livres de progressão salvos.	Adequado.
6. Horizonte temporal adequado	Até o fim da vida (lifetime)	Adequado.
7. Duração de cada ciclo	3 meses	Adequado.
8. Taxa de desconto	5% (para resultados clínicos e econômicos)	Adequado.
9. Perspectiva	SUS	Adequado.
10. Modelo	Markov	Adequado.
11. Tipos de custos	– Custo de tratamento; – Custo de manejo da doença; – Custo de manejo de eventos adversos; – Custo do fim da vida.	Adequado.
12. Custo anual dos medicamentos de acordo com a dose	O custo unitário do medicamento foi de R\$ 20,53 alcançando um custo anual de R\$ 66.517,20	Adequado.
13. Busca por evidência	Descrito no item Busca de evidências	Adequado.



14.Origem dos dados econômicos	Preço de Medicamento proposto, SIGTAP para procedimentos.	Adequado.
15.Origem dos dados de efetividade	Dados de eficácia foram extraídos dos estudos ASCEND, CAPACITY, RECAP, SP3,	Apresentadas. O estudo RECAP é um estudo aberto que não foi apresentado na seção sobre evidências.
16.Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 85.987,00 por ano de vida salvo e R\$ R\$ 356.534,00 por ano de vida livre de progressão.	Adequado.
17.Análise de sensibilidade	Análise sensibilidade probabilística	Inadequado. Não informou os parâmetros variados.
18.Resultado das análises de sensibilidade	A sensibilidade probabilística, 100 % das iterações a pirfenidona encontra-se no primeiro e no quarto quadrante do plano de custo-utilidade.	Parcialmente adequado.

TABELA 3 RAZÃO CUSTO EFETIVIDADE

	Pirfenidona	BSC	Incremental (vs. BSC)
Custo total	R\$ 213.268	R\$ 34.729	R\$ 178.539
LY	6,64	4,56	2,08
PFLY	1,95	1,45	0,50
RCEI (R\$ / LY)			R\$ 85.987

O resultado da avaliação econômica resultou em uma RCEI de R\$ 85.987 reais por anos de vida e 356.534 por anos de vida livres de progressão.

5.1. Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística considera a avaliação de variação de diversos parâmetros por vez. As distribuições de todos os parâmetros foram selecionadas de acordo com



as recomendações de Briggs *et al.*, para incorporação de incertezas nos parâmetros estimados no modelo de custo-efetividade. A análise considerou 1.000 simulações.

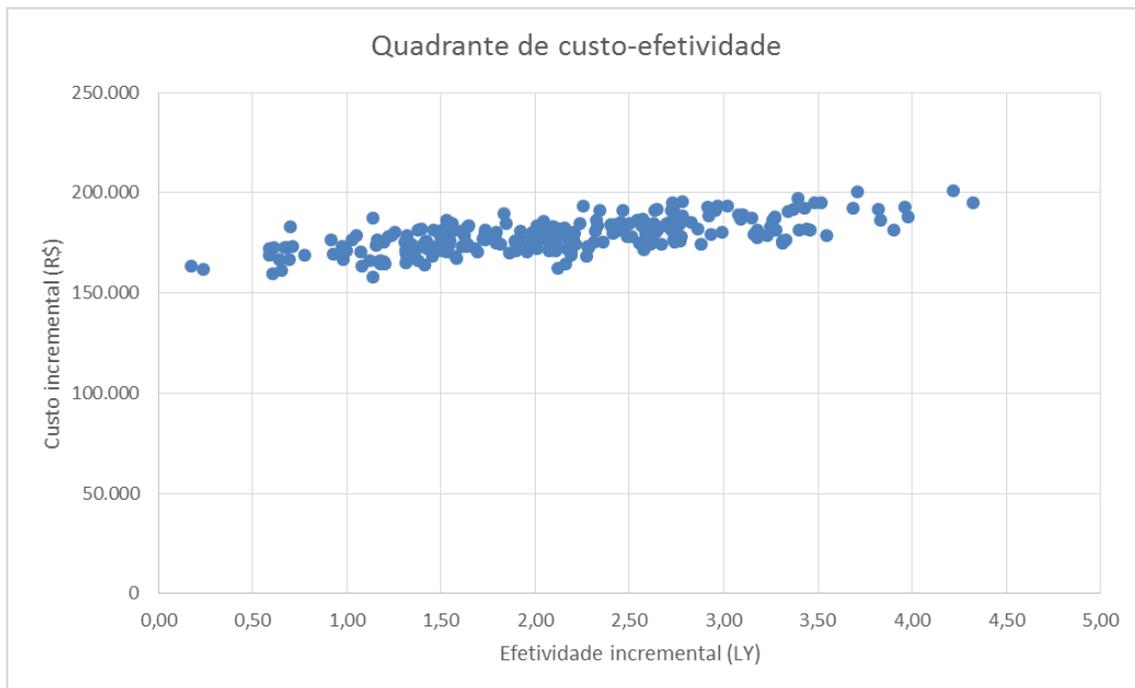


FIGURA 5 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

Considerando as simulações, 100% de todos os resultados se apresentaram no quadrante de maior eficácia e maior custo (Figura 5), o que suporta os resultados obtidos na análise determinística. Portanto, os resultados confirmam maior eficácia de pirfenidona em comparação a BSC em todas as simulações realizadas.

5.2. Limitações do estudo:

A população utilizada na avaliação econômica está em desacordo com a população alvo do pedido de incorporação que é toda a população com FPI. Os estudos foram realizados com populações entre 40-80% do valor previsto para a FPI. O que deveria ser levado em conta na avaliação.

Episódios de exacerbações agudas reconhecidamente levam a um pior prognóstico, o modelo não levou em conta esse pressuposto não assumindo a possibilidade de piora decorrente do agravamento da doença.



Interrupção ocasionada pela queda da CVF abaixo do ponto de corte recomendado em diretrizes internacionais também não foram considerados na avaliação. O modelo considera que os pacientes com uma queda na CVF acima de 10% do valor predito se mantêm no modelo.

Os parâmetros selecionados para a análise de sensibilidade probabilística não foram informados.

A avaliação utilizando-se o nintedanibe como comparador foi utilizada de forma ilustrativa já que se trata de um cenário hipotético, onde o mesmo estaria incorporado ao SUS. Desta forma, as considerações relacionadas ao medicamento foram excluídas das análises.

6. Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário do uso da pirfenidona para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática no SUS considerou mulheres e homens adultos, aplicando-se suas respectivas prevalências. A população prevalente foi aplicada a proporção de pacientes com FPI moderada a grave, a taxa de pacientes tratados no SUS e aqueles elegíveis ao tratamento (pacientes que receberam o diagnóstico de FPI) (quadro 6). Assumiu-se uma taxa de diagnóstico de 47%. Essa porcentagem foi resultado de um estudo realizado pela Roche no ano de 2016 em alguns países da Europa: Alemanha, França, Itália, Reino Unido e Espanha.

QUADRO 6 DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL

	2019	2020	2021	2022	2023
População brasileira adulta	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796
Mulheres	79.864.499	80.977.586	82.056.386	83.099.693	84.106.692
Homens	75.769.042	76.799.422	77.796.219	78.757.956	79.684.104
Prevalência - Mulheres (p/ 100 mil hab.) (4)	13	13	13	13	13
Prevalência teórica	25.536	25.887	26.227	26.555	26.871
FPI moderada/grave	70%	70%	70%	70%	70%
Pacientes no SUS	75%	75%	75%	75%	75%
Pacientes elegíveis (Premissa)	47%	47%	47%	47%	47%
Pacientes com FPI no SUS	6.301	6.388	6.471	6.552	6.630
Novos pacientes no SUS	6.301	87	84	81	78

Foi adotado um *market share* com base em informações disponíveis nos cinco principais mercados europeus: Reino Unido, França, Alemanha, Itália e Espanha.



QUADRO 7 MARKET SHARE

<i>Market-share</i> referência	2019	2020	2021	2022	2023
Pirfenidona	0%	0%	0%	0%	0%
BSC	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Market-share</i> pós incorporação	2019	2020	2021	2022	2023
Pirfenidona	10%	20%	30%	40%	50%
BSC	90%	80%	70%	60%	50%

Para a análise do impacto da incorporação da pirfenidona no SUS, apenas foi considerado o preço proposto para aquisição do medicamento. O custo foi ponderado conforme a taxa de descontinuação do tratamento, ano a ano, que por sua vez baseou-se em dados de tempo de tratamento da pirfenidona.

QUADRO 8 CUSTO ANUAL PONDERADO DO MEDICAMENTO

Ano de acompanhamento	Pacientes em tratamento	Custo anual ponderado
Ano 1	73,4%	R\$ 42.830,91
Ano 2	52,2%	R\$ 30.462,81
Ano 3	36,1%	R\$ 21.051,38
Ano 4	24,4%	R\$ 14.242,12
Ano 5	16,2%	R\$ 9.471,37

O custo incremental no primeiro ano seria em torno de R\$ 27 milhões, e estima-se um impacto em cinco anos de R\$ 181 milhões com a incorporação de pirfenidona no tratamento de pacientes com FPI, como detalhado no quadro 10.

QUADRO 9 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 2019-2023

Impacto Orçamentário	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Referência	R\$ 0					
Pós Incorporação	R\$ 26.987.998	R\$ 39.131.017	R\$ 41.661.508	R\$ 39.032.570	R\$ 34.241.413	R\$ 181.054.506
Incremental	R\$ 26.987.998	R\$ 39.131.017	R\$ 41.661.508	R\$ 39.032.570	R\$ 34.241.413	R\$ 181.054.506

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade foi realizada para variar a taxa de diagnóstico ano a ano durante os cinco anos analisados no impacto orçamentário. Como o número de pacientes



diagnosticados foi uma premissa determinada por especialistas, optou-se por realizar uma variação de + 10% do valor base utilizado, com o intuito de avaliar o impacto dessas alterações no resultado final.

As populações elegíveis obtidas pela variação de + 10% dos diagnosticados estão apresentadas nas Tabela 10 e Tabela 11.

QUADRO 10 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – POPULAÇÃO ELEGÍVEL (-10% DOS PACIENTES ELEGÍVEIS).

	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL
Prevalência teórica	25.536	25.887	26.227	26.555	26.871	
Elegíveis	5.671	5.749	5.824	5.897	5.967	
Novos no SUS	5.671	78	75	73	70	
Incremental	24.289.198	R\$ 35.217.916	R\$ 37.495.357	R\$ 35.129.313	R\$ 30.817.272	R\$ 162.949.055

QUADRO 11 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – POPULAÇÃO ELEGÍVEL (+10% DOS PACIENTES ELEGÍVEIS).

	2019	2020	2021	2022	2023	TOTAL
Prevalência teórica	25.536	25.887	26.227	26.555	26.871	
Diagnosticados	6.931	7.026	7.119	7.208	7.293	
Elegíveis	6.931	95	92	89	86	
Incremental	R\$ 29.686.798	R\$ 43.044.119	R\$ 45.827.659	R\$ 42.935.827	R\$ 37.665.554	R\$ 199.159.956

Ao variar a taxa de pacientes diagnosticados com FPI em mais 10%, o custo incremental no primeiro ano passa a ser de aproximadamente R\$ 29 milhões, e em cinco anos, um valor acumulado de R\$ 199 milhões com a incorporação. No caso de variação -10%, o primeiro ano apresentaria um impacto de R\$ 24 milhões e R\$ 163 milhões acumulados em 5 anos.

Adicionalmente, foi calculado um cenário alternativo considerando 100% dos pacientes do SUS e um *market share* de 100% já no primeiro ano, o resultado está disposto a seguir:

QUADRO 12 CENÁRIO ALTERNATIVO 100% DO SUS E MARKET SHARE DE 100%

	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Impacto orçamentário	R\$ 359.839.972	R\$ 260.873.449	R\$ 185.162.257	R\$ 130.108.566	R\$ 91.310.434	R\$ 1.027.294.679



6.1. Limitações do estudo:

O cálculo da população no estudo de impacto orçamentário pressupôs que apenas pacientes com FPI moderada a grave fariam uso do medicamento, excluindo pacientes com a doença leve que também foram populações dos estudos clínicos selecionados. Algumas suposições provocaram a subestimação da população elegível nos cálculos do IO: A prevalência assumida para a doença é aceitável, no entanto, o pressuposto de que ela permanecerá constante vai de encontro aos objetivos do tratamento que seria aumentar a sobrevida do paciente. Embora não existam dados robustos sobre a incidência da doença, uma taxa de 0,22/100.000 como apresentado, não pode ser considerada adequada, pela discrepância com taxas nacionais e internacionais. O demandante considerou apenas os pacientes que fariam uso do medicamento no SUS, dentre os quais apenas uma parcela seria elegível. Não é possível considerar que portadores da doença que utilizem a saúde suplementar não terão acesso ao medicamento, devido ao caráter universal do sistema de saúde. Por fim, o demandante considerou para os cálculos do custo anual, o custo ponderado conforme a taxa de descontinuação do tratamento, ano a ano, que por sua vez baseou-se em dados de tempo de tratamento da pirfenidona. No entanto, a informação ao ser inserida no modelo de impacto orçamentário leva a suposição que ocorrerá redução no número de pacientes em uso do medicamento e não um acréscimo como seria o esperado. O custo anual parte de um valor de R\$ 359.839.972 no primeiro ano para R\$ 91.310.434 no 5 ano. Essa premissa foi considerada inadequada

O demandante utilizou um *market share* de 10% no primeiro ano chegando a 50% ao final do período de 5 anos. Uma vez que este seria o medicamento disponibilizado no SUS, sem nenhum outra opção, a estimativa poderia estar subestimada.



7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence – NICE(39)

A pirfenidona é recomendada como opção para o tratamento da FPI em adultas nas seguintes condições: CVF entre 50% e 80%, desconto do preço e o tratamento é suspenso em caso de evidência de progressão da doença. (um declínio absoluto de 10% ou mais na CVF prevista em qualquer período de 12 meses).

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH(41)

O CADTH recomendou em 2015 que a pirfenidona fosse incluído para o tratamento da FPI obedecendo aos critérios e condições: FPI leve a moderada, definida como CVF maior ou igual a 50% do valor previsto; doença estável, definida como CVF não decresce em um valor menor que ou igual a 10% durante um período prévio de 12 meses. e que o tratamento fosse descontinuado se o CVF absoluta sofresse um declínio de pelo menos ≥ 10 dentro de um intervalo de 12 meses.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC/Australia(42)

O PBAC recomenda a pirfenidona sob as seguintes condições: CVF maior ou igual a 50% do valor predito para idade, gênero e peso. O paciente deve ter uma razão volume expiratório forçado VEF/CVF de 0,7 ou maior no momento em que o tratamento foi iniciado; capacidade de difusão para o monóxido de carbono corrigido por hemoglobina igual ou maior que 30% no momento que o tratamento com o medicamento foi iniciado e não ter doença intersticial pulmonar devido a outras causas

Scottish Medicines Consortium - SMS/Escócia(43)

O Scottish Medicines Consortium aprovou o uso do medicamento em pacientes com uma CVF predita menor ou igual a 80%.

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. - Infarmed/PORTUGAL (44)

Avaliação positiva com restrição de indicação terapêutica para o subgrupo de doentes com CVF entre 50% e <80%.



8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e CortellisTM, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI). Utilizaram-se os termos “idiopathic pulmonary fibrosis”, “idiopathic interstitial pneumonia”, “usual interstitial pneumonia”, “fibrosing alveolitis”, “pulmonary fibrosis” e “lung fibrosis”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada.

Assim, as pesquisas apontaram não haver tecnologias novas ou emergentes para fibrose pulmonar idiopática no horizonte tecnológico considerado nesta análise.

9. IMPLEMENTAÇÃO

Caso o medicamento pirfenidona para tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática seja incorporado ao SUS, este será disponibilizado pelo Componente Especializado/ Básico/ Estratégico da Assistência Farmacêutica e as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com Fibrose Pulmonar Idiopática terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar, mediante PCDT, sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.



10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança da pirfenidona para tratamento da FPI foram abordados em cinco estudos clínicos. Um estudo de fase II (SP2) e quatro estudos de fase III (SP3, CAPACITY 004, CAPACITY 006 e ASCEND). Os estudos apresentados possuem diferenças importantes quanto aos critérios de inclusão e exclusão, tempo de seguimento e desfechos. O principal desfecho, declínio da CVF foi apresentado em termos de volume nos estudos SP2, SP3 e ASCEND e em porcentagem do valor predito nos estudos CAPACITY, em todos os estudos foi possível inferir uma redução significativa no declínio da CVF ao longo do seguimento dos estudos (evidência moderada). Embora considerado um importante preditor de mortalidade, a relação entre a redução do declínio da CVF e mortalidade é incerta.

Em relação a progressão da doença (declínio da CVF $\geq 10\%$) os estudos demonstraram diferença significativa entre a pirfenidona e o placebo (evidência moderada), embora com variabilidade de critérios para a definição da medida utilizada que incluiu outros parâmetros tais como morte, transplantes e variação da DLCO predita.

Os dados de mortalidade que incluíram os 5 estudos demonstram benefício quando comparados os grupos pirfenidona e placebo, porém a diferença não é significativa (evidência moderada). Cabe ressaltar que foram incluídos dados de estudos com diferentes tempos de seguimento (36 semanas a 72 semanas). O mesmo pode ser dito em relação a sobrevida livre de progressão (evidência baixa).

O medicamento não apresentou efeito significativo na redução da incidência de exacerbações agudas na FPI (evidência muito baixa). A maioria dos estudos não relataram exacerbações agudas mesmo que esse seja considerado um desfecho crítico que uma vez ocorrendo leva o paciente a uma piora e prognóstico bastantes ruins.

No geral, os eventos adversos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Porém, reações adversas de natureza cutânea foram mais frequentes no grupo pirfenidona.

A análise de custo-efetividade resultou em uma RCEI de R\$ 85.987 reais por anos de vida salvos e 356.534 por anos de vida livres de progressão. O modelo tem como população pacientes com doença moderada a grave e excluem pacientes com doença leve (CFV predita $>70\%$). Os estudos apresentados selecionaram uma população de pacientes com a CVF predita de 40 a 80% e não apresentam os resultados estratificados de acordo com a gravidade da doença, o que insere importante incerteza ao modelo em relação a qual estágio da doença o paciente seria



mais beneficiado. Destaca-se que o modelo é limitado por não considerar o pior prognóstico para aqueles que apresentam uma exacerbação aguda embora inclua a probabilidade de ocorrência do evento. Dados de sobrevida e mortalidade apresentaram variações entre os estudos partindo de evidências com tempo de observação bem diferentes. Mesmo a análise agrupada dos dados, mostram uma incerteza quanto ao real benefício destes parâmetros.

Apenas a análise de sensibilidade probabilística foi realizada, porém, não foi acompanhada da relação dos parâmetros avaliados, não permitindo julgar a adequabilidade da análise e dos parâmetros inseridos no modelo.

A análise de impacto orçamentário resultou, para um período de 5 anos, em um impacto incremental de R\$ 181.054.506. Porém a análise apresentou limitações graves. Embora seja uma doença rara e haja escassez de dados epidemiológicos sobre a doença, o que adiciona ao modelo incertezas e limitações, as estimativas utilizadas foram muito baixas e consideram que a prevalência se mantenha constante durante os 5 primeiros anos de incorporação ao sistema de saúde. Somam-se a esta limitação o fato de que não estão descritos os critérios de elegibilidade considerados para a utilização do medicamento e também a restrição de acesso apenas aos usuários SUS quando toda a população deveria ser considerada. O *market share* utilizado pode não se concretizar na prática, uma vez que não há outra tecnologia disponível no SUS para tratamento da FPI. Considerando um *market share* de 100% já no primeiro ano e a inclusão de todos os pacientes, sem distinção entre a saúde suplementar ou SUS, e mantendo-se os demais parâmetros inalterados, o impacto calculado seria de R\$ 1.027.294.679 ao longo de 5 anos. A suposição de que o custo do tratamento vai ser reduzido ao longo dos 5 anos, devido ao abandono do tratamento é inadequada e vai de encontro aos objetivos do tratamento.



11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 71ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de outubro de 2018, recomendou preliminarmente pela não incorporação da pirfenidona para fibrose pulmonar idiopática no SUS. A plenária considerou que os estudos apresentaram benefícios em relação a um declínio menor, em termos de volume ou porcentagem do volume, e no declínio absoluto $\geq 10\%$, da capacidade vital forçada predita da pirfenidona frente ao placebo. No entanto, não há evidências quanto a eficácia do medicamento em estabilizar a progressão da doença, prevenir episódios de deterioração aguda ou hospitalizações assim como não há evidência robusta de benefício em termos de mortalidade. A análise econômica apresentada e a análise de impacto orçamentário apresentaram limitações importantes que atribuíram elevada incerteza quanto as estimativas reais de custo-efetividade e de impacto orçamentário.

12. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 65/2018 entre os dias 23/10/2018 e 12/11/2018. Foram recebidas 53 contribuições técnico-científicas e 143 contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da CONITEC e d) categorização das unidades de significado.

A seguir, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://conitec.gov.br>).



12.1. Contribuições técnico-científicas

O formulário para contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário e (5) outros aspectos além dos citados.

Perfil dos participantes

Das 53 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, a maior parte foi proveniente do estado de São Paulo (n = 23), seguida do Rio de Janeiro (n=6) e Minas Gerais (n= 5)

Ainda em relação à origem das contribuições, os profissionais de saúde (n= 48), contemplaram a maioria das contribuições, seguidos de familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 1) e interessado no tema (n= 1). Empresa fabricante da tecnologia, Instituição de ensino e sociedade médica contribuíram com uma participação cada. As contribuições da empresa demandante e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia foram tratadas em um tópico específico.

Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 30 alusivas às evidências clínicas sobre fibrose pulmonar idiopática . No entanto, somente foram consideradas as contribuições que apresentaram alguma argumentação técnico-científica. As contribuições se basearam nos fundamentos representados a seguir que já haviam sido abordados no relatório preliminar:

Validade do desfecho declínio da CVF

“É de conhecimento, e aceito como desfecho substitutivo a perda de CVF em detrimento a mortalidade em trabalhos relacionados a FPI. Existem estudos de sobrevida pós comercialização de pirfenidona, como sendo eficaz para o mesmo.<https://www.jmcp.org/doi/full/10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s17><http://err.ersjournals.com/content/24/135/58>”



“A prerrogativa de que a CVF não seria um bom parâmetro para a avaliação de evolução da doença é um equívoco. Inicialmente este parâmetro era questionado, principalmente por não haver nenhum tipo de tratamento que alterasse a evolução da doença. Por isso, não havia forma de dizer quem evoluía mais e porquê. A partir dos estudo da pirfenidona (droga em questão) e do nintedanibe (droga que também se optou pela não incorporação), os 6 estudos que embasaram a aprovação deste quesito NO MUNDO TODO,, junto com outros estudo que foram apresentados depois disso, mostraram que os paciente que tinham menos CVF morreram mais. Desta forma, este parâmetro e validado para avaliação evolutiva”

Inviabilidade do uso do parâmetro de mortalidade

“A colocação de que o parâmetro da mortalidade deveria ser utilizado para determinar a melhor eficácia é de inviável realização nas doenças raras. Um estudo apresentado por King et al demonstrou que o número de pacientes necessários para apresentar uma redução na mortalidade em 25% de HR 0,75 seria de mais de 2.500 pacientes, acompanhados por 3-5 anos, o que torna inviável em termos de custo. Para avaliação da redução de mortalidade em 25% com um HR maior (0,9) este número deveria ser de 17.000 pessoas. TOTALMENTE inviável”

Eficácia em termos de sobrevida

“Existem evidências clínicas robustas que comprovam que pirfenidona reduz a queda da capacidade vital dos pacientes com FPI e, conseqüentemente, reduz a mortalidade. Os dados são consistentes e o produto foi aprovado na Anvisa, na FDA e na EMEA com esses dados. Atualmente, ela é usada no mundo todo para reduzir a progressão da doença”

“No estudo "Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis" com a referência J Manag Care Spec Pharm. 2017 Mar;23(3-b Suppl):S17-S24, foi verificado que a pirfenidona tem a possibilidade de aumentar e média da sobrevida dos pacientes em 2,47anos (IC95% 1,26-4,17). Ou seja, você pode adicionar a uma sobrevida média de 3 anos, mais 2,47 anos. No estudo "Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis



Treatments com a referência "J Manag Care Spec Pharm. 2017 Mar;23(3-b Suppl):S5-S16" foi demonstrado que o há uma aumento da sobrevida dos pacientes que usam pirfenidona. No recente artigo publicado na revista do registro de pacientes com FPI da Europa [The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis] publicado na Respiratory Research 2018 - 28;19(1):141, foi apresentado graficamente o significativo ganho de sobrevida."

12.2. Avaliação Econômica

Dentre as contribuições, foram identificadas 13 alusivas à avaliação econômica sobre a fibrose pulmonar idiopática. Apenas 7 faziam referência à avaliação econômica, no geral alegando que o medicamento tem um custo mais baixo dentre as outras drogas antifibróticas. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

"O medicamento tem alto custo, mas ainda assim apresenta valores mais baixo que o outro antifibrótico que se encontra no mercado. E a concorrência é sempre bem-vinda, pois fazem com que baixem os custos. E se levar em consideração os custos de internações devido a insuficiência respiratória, principalmente em UTI, os custos com Pirfenidona ficam bem abaixo dos custos das internações, pois a Pirfenidona diminui risco de exacerbações infecciosas da doença, diminuem a tosse persistente. E quando são prescritos numa fase mais inicial da doença, a Pirfenidona diminui ou retarda o uso de oxigênio domiciliar. E por um custo menor, pode proporcionar melhor sobrevida e qualidade de vida ao paciente com Fibrose Pulmonar Idiopática."

As empresa demandante submeteu novos cálculos e apresentou novas premissas para o modelo que estão elencados no tópico específico.

12.3. Análise de Impacto Orçamentário

Foram identificadas 14 contribuições referentes à análise de impacto orçamentário. No entanto, exceto pela contribuição da empresa demandante, houve a argumentação que a incorporação do medicamento implicaria em economia, uma vez que já existe uso considerável dos recursos na assistência ao paciente e o benefício alcançado com o uso do medicamento se



traduziria em menos custos diretos e indiretos com o tratamento da doença e suas complicações. A empresa demandante apresentou o impacto orçamentário reestruturado com novos cálculos.

12.4. Contribuição da empresa demandante.

Evidência Clínica

Capacidade vital forçada

A empresa demandante em sua contribuição, ressaltou a importância da CVF como desfecho primário de eficácia para o tratamento da FPI sendo amplamente utilizada em ensaios clínicos por refletir o impacto geral do curso clínico da doença uma vez que já foi demonstrado que a redução da CVF está diretamente associada a mortalidade, tanto para redução de 10%, quanto para reduções mais sutis de 5-10% sendo este desfecho, válido e aceito por várias agências internacionais em suas avaliações como substituto à mortalidade, frente à associação direta entre o efeito positivo do tratamento na mudança de CVF e a melhora dos resultados de mortalidade.

Mortalidade

Através de uma análise combinada das populações que receberam placebo nos ensaios CAPACITY e INSPIRE, demonstrou-se que as taxas de mortalidade dos pacientes com FPI em um e dois anos foram de 6,6% e 13,7%, respectivamente – Figura 1 (17).O tratamento com pirfenidona demonstrou redução de 65% no risco de morte na semana 52 e 52% na semana 72, comparado ao placebo. Esta análise de mortalidade foi realizada através de uma meta-análise dos dados dos ensaios clínicos ASCEND, CAPACITY, SP2 e SP3, utilizando o método Bayesiano, conforme recomendado por Turner e colaboradores (19).

A análise de mortalidade apresentada no estudo de Nathan et al, 2017 foi baseada apenas nos resultados dos estudos ASCEND e CAPACITY e não incluiu os estudos SP2 e SP3. A metanálise em questão, informou uma série de limitações quanto a generalização dos resultados tais como confiança nas estimativas realizadas no início e ao final das 72 semanas uma vez que o número de pacientes em risco foi se reduzindo ao longo do tempo além do que



o estudo pode estar sujeito a viés inerente as regras de censura diferentes utilizadas nos estudos.

Eficácia e segurança a longo prazo

O estudo clínico aberto RECAP foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo da pirfenidona em pacientes com FPI. Dos 1.334 pacientes incluídos nos ensaios clínicos de fase III ASCEND e CAPACITY, 1.058 (81,6%) participaram desta extensão, que os acompanhou desde o recrutamento, em setembro de 2008, a junho de 2015. As avaliações foram realizadas semanalmente via telefone e com avaliação presencial clínica e laboratorial no recrutamento, nas semanas 2, 4, 6, 12 e então em intervalos de 12 semanas. Em todas as visitas foram registradas a ocorrência de eventos adversos, o uso de medicações concomitantes e a adesão ao tratamento. Ainda, a CVF foi avaliada no recrutamento, na semana 12 e a partir de então, em intervalos de 24 semanas. A mediana de exposição à pirfenidona foi de 88 semanas (>0-349 semanas) e a dose diária média foi de 2.091,1 mg (desvio padrão: 507,5). Durante o tempo de acompanhamento do estudo RECAP, demonstrou-se que a sobrevida mediana de pacientes que receberam o tratamento com pirfenidona a longo prazo foi de 72,2 meses). Um total de 56,4% dos pacientes apresentou eventos adversos graves, sendo os mais incidentes FPI (23,0%), pneumonia (6,3%) e dispneia (5,1%). A ocorrência de reações cutâneas graves foi detectada em menos de 2% dos pacientes . Após 6 anos de comercialização na Europa, o EMA retirou a pirfenidona da lista de medicamentos de monitoramento adicional por considerar que o seu perfil de segurança já está bem estabelecido (20).

O RECAP(45) é um estudo de extensão aberto e não controlado que teve como objetivo obter dados de segurança de longo prazo para pirfenidona em pacientes com FPI. Os resultados devem ser vistos com cautela devido aos vários vieses inerentes as características do estudo, principalmente em relação aos dados de eficácia observados. É importante observar que os dados do estudo RECAP demonstram uma elevada taxa de descontinuação. Ao fim do seguimento, 50,66% dos pacientes haviam descontinuado, por algum motivo que não o óbito, o tratamento. Dados de descontinuação fornecidos pela empresa, demonstram, baseados no estudo RECAP, que ao final do 5º ano de tratamento, apenas 24,4% dos tratados permanecerão em uso da pirfenidona.



Avaliação Econômica

O demandante apresentou considerações quanto as limitações apontadas no relatório preliminar. As informações estão dispostas a seguir:

Preço Proposto para Incorporação

O preço inicialmente proposto para a incorporação de Esbriet® (pirfenidona) foi de R\$ 5.542,41. Após a avaliação preliminar, a PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. apresentou um novo preço proposto para incorporação, de R\$ 3.562,98, o qual corresponde a uma redução de 55% frente ao preço fábrica ICMS 0% atual e de 36% frente ao preço inicialmente proposto.

Análise de Custo-Efetividade

Uma nova análise de custo-efetividade foi realizada após a revisão do preço proposto para incorporação. Utilizando-se a metodologia descrita no relatório técnico apresentado no processo de submissão, estimou-se que a razão de custo efetividade incremental da pirfenidona, comparado ao placebo, é de R\$ 56.756 por ano de vida ganho e de R\$ 235.330 por ano de vida livre de progressão ganho.

	Pirfenidona	Tratamento de suporte	Incremental
Custo	R\$ 152.574	R\$ 34.729	R\$ 117.845
AVGs	6,64	4,56	2,08
AVLPGs	1,95	1,45	0,50
RCEI (custo por AVG)	R\$ 56.756		
RCEI (custo por AVLPG)	R\$ 235.330		

QUADRO 13 RESULTADOS DA NOVA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Notas: AVG: ano de vida ganho; AVLPG: ano de vida livre de progressão ganho; RCEI: razão de custo-efetividade incremental



Análise de Sensibilidade Probabilística

Foram apresentados os parâmetros e respectivas variações utilizadas no dossiê da empresa que estão descritos no quadro 14. Foram feitas 1000 simulações de Monte-Carlo para garantir a robustez da análise. Após a revisão do preço proposto para incorporação, a análise de sensibilidade probabilística demonstrou que os resultados de todas as simulações se concentraram no quadrante de maior efetividade e maior custo e que houve uma baixa variação da razão de custo-efetividade incremental após as mil simulações de Monte-Carlo realizadas.

Parâmetro	Distribuição	Justificativa
Mortalidade relacionada à FPI	Beta	Variação dos valores entre zero e 1.
Número de comprimidos de pirfenidona por dia	Normal	Variação dos valores entre zero e 9.
Custos unitários e uso de recursos	Gamma	Valores que podem variar acima de zero, sem limite superior definido.
Probabilidade de hospitalização por ciclo	Beta	Variação dos valores entre zero e 1.
Sobrevida global, sobrevida livre de progressão e tempo de tratamento	Normal multivariada	Permite a correlação de dados de sobrevida.
Probabilidade de receber um transplante de pulmão e mortalidade pós-transplante	Beta	Variação dos valores entre zero e 1.

QUADRO 14 PARÂMETROS ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

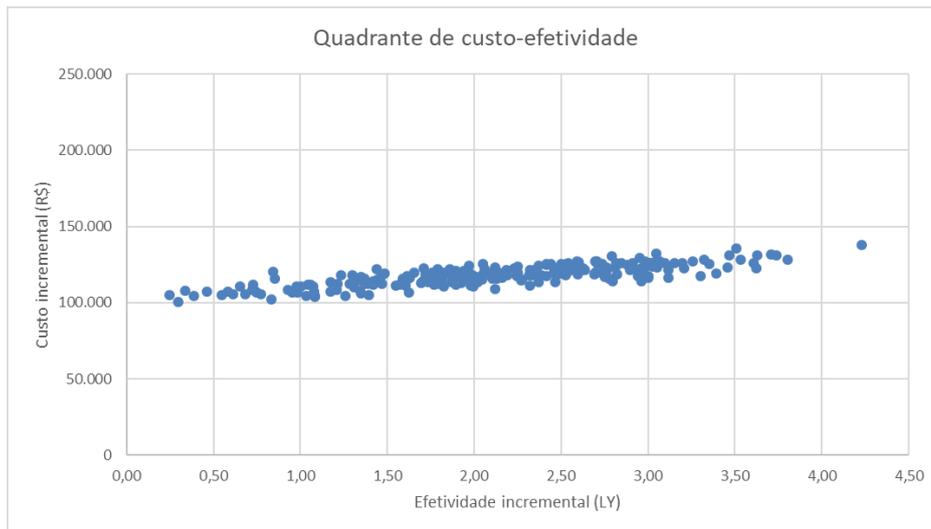


FIGURA 6 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

Justificativas às limitações da Análise de Custo-Efetividade

Modelagem:

A análise de custo-efetividade foi conduzida a partir de um modelo que simulou o curso clínico de um paciente com FPI. Foi adotado o modelo de sobrevida particionada devido a cronicidade da doença, conforme os estados utilizados por Loveman e colaboradores. Os parâmetros que direcionaram a transição dos pacientes entre os estados de saúde foram o declínio da CVF; 10% e no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD; 50m), por serem os principais desfechos validados para representar o prognóstico, qualidade de vida e mortalidade de pacientes com FPI. Para reduzir as incertezas atribuídas ao modelo, foram utilizados dados dos ensaios clínicos CAPACITY, ASCEND e RECAP nesta simulação. Ainda que todas as modelagens possuam limitações, o modelo apresentado foi desenvolvido a partir dos melhores dados disponíveis sobre a eficácia da pirfenidona, comparada ao placebo, em ensaios clínicos randomizados, conforme reportado na revisão sistemática da literatura conduzida previamente à sua construção. É uma limitação geral das avaliações econômicas que elas se restrinjam às características metodológicas dos ensaios clínicos das tecnologias avaliadas; portanto, assim como nos demais estudos de custo-efetividade realizados em diferentes indicações, neste modelo apresentado devem ser levadas em consideração todas as definições adotadas nos ensaios clínicos. Para avaliar a influência de possíveis vieses nesta análise de custo-efetividade foi realizada uma validação do modelo com fontes alternativas. Nos dados de sobrevida global, não há dados alternativos para a pirfenidona, como reportado na revisão sistemática da



literatura apresentada; entretanto, as projeções para o braço comparador (tratamento de suporte) foram comparadas aos registros de Strand e colaboradores, cujo resultado é similar aos dos estudos CAPACITY e ASCEND . Para sobrevida livre de progressão e tempo de tratamento em ambos comparadores e para sobrevida global da pirfenidona, após validação interna entre os dados modelados e os dos ensaios clínicos, os resultados demonstraram-se semelhantes tanto para ASCEND (52 semanas), quanto para CAPACITY (72 semanas).

População:

Uma vez que a modelagem foi conduzida a partir dos ensaios clínicos CAPACITY, ASCEND e RECAP, todos os dados clínicos utilizados correspondem aos perfis de pacientes incluídos nestes estudos. O estudo CAPACITY incluiu pacientes com CVF>50% e o estudo ASCEND incluiu pacientes com CVF entre 50 e 90% . Devido a história natural progressiva e ao **curso clínico imprevisível** da FPI, a CVF acima de 80% não indica que o paciente possuirá menor risco de progressão da doença. Além disso, foi demonstrado que não há diferenças estatisticamente significativas entre o risco anualizado de morte ou de declínio de CVF>10% em pacientes com CVF inicial maior ou menor que 80%. Na análise agrupada dos ensaios clínicos ASCEND e CAPACITY, foi demonstrado resultado similar na taxa de declínio da CVF em um ano em todos os subgrupos pré-especificados para a CVF na linha de base.

A média da CVF nos estudos ASCEND e CAPACITY foi de 70,3% (48%-136%) da porcentagem predita. Os estudos ASCEND e CAPACITY não foram desenhados para avaliação de subgrupo por porcentagem predita da CVF o que pode inserir viés à análise. Os dados representados no estudo de Nathan et al, (2016) inferem que 73% dos pacientes testados nestes três estudos com a pirfenidona encontravam-se na faixa de CVF entre <65% e 80%. Portanto, é possível considerar que a população com CFV entre 50% e 80% mais representativa da população do estudo. Devido ao curso clínico imprevisível, a CVF não pode prever o risco de progressão a curto prazo(23), mas uma vez que a literatura relaciona a faixa da CVF predita a um maior risco de mortalidade e uma pior qualidade de vida, não é possível de desconsiderar a importância desta característica da população do estudo nas análises efetuadas.



	ASCEND (study 016)		CAPACITY (study 004)		CAPACITY (study 006)		População agrupada	
	Pirfenidona	Placebo	Pirfenidone	Placebo	Pirfenidona	Placebo	Pirfenidona	Placebo
População	278	277	174	174	171	173	623	624
FVC% pred	68.1 (48–91)	68.0 (49–91)	73.0 (52–124)	73.6 (48–136)	74.5 (50–108)	70.3 (52–128)	71.1 (48–124)	70.3 (48–136)
CVF predita	Pirfenidona (n)				Placebo (n)			
<65	205				224			
65–≤80	272				230			
>80	146				170			

QUADRO 15 POPULAÇÃO DOS ESTUDOS ASCEND E CAPACITY POR % CVF PREDITA.

Exacerbações e Piora de prognóstico:

O modelo de custo-efetividade leva em consideração, dentro dos seus respectivos estados de saúde, a incidência de episódios e exacerbação e suas devidas complicações. Nos ensaios clínicos CAPACITY, foi avaliado como desfecho a piora da FPI definida como tempo até a ocorrência de exacerbação aguda, morte, transplante de pulmão ou hospitalização por causas respiratórias) (11). A partir destes resultados os parâmetros descritos na Tabela 5 foram incluídos no modelo para refletir a piora de prognóstico dentro dos estados de saúde.

Parâmetro	Pirfenidona	Tratamento de Suporte
Taxa de hospitalização em 3 meses	5,2%	5,4%
Probabilidade de hospitalização por ciclo	5,0%	5,2%
Duração média da hospitalização	8 dias	16 dias

Hospitalizações, ocorrência de hospitalizações e piora de prognóstico



Os desfechos relacionados à hospitalização foram discutidos em uma análise *post-hoc* que não permite certezas a respeito do benefício do medicamento em relação a esse parâmetro. Quanto a inclusão das exacerbações agudas no modelo, o que se pode constatar é que embora estas complicações estejam incluídas e contabilizadas, uma vez que a exacerbação ocorra, o paciente entrará em um pior estado de saúde, onde se considera um maior risco de progressão e mortalidade, tais circunstâncias, não estão contempladas no modelo econômico.

Impacto orçamentário

Assumiu-se uma taxa de diagnóstico de 47%, segundo um estudo realizado pela Roche em 2016 na Alemanha, França, Itália, Reino Unido e Espanha. Independente da gravidade da doença e da cobertura do Sistema de Saúde Suplementar, uma vez que o acesso ao SUS é universal. Estimou-se que, em 2019, haverá um total de 9.069 pacientes diagnosticados com FPI no Brasil, alcançando a 10.278 pacientes em 2023, conforme reportado na Tabela 6.

Tabela 4 Prevalência da FPI por gênero e faixa etária Adaptado de Raghu e colaboradores (2006)

Faixa etária	Prevalência da FPI em homens (por 100 mil)	Prevalência da FPI em mulheres (por 100 mil)
18-34	0,8	0,9
35-44	2,2	5,9
45-54	10,8	11,3
55-64	18,7	23,3
65-74	50,0	29,3
≥ 75	87,9	48,4



TABELA 5 ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM PIRFENIDONA

Parâmetros	2019	2020	2021	2022	2023
População brasileira ≥ 18 anos (26)	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796
Prevalência de FPI por faixa etária e gênero, ajustada pela idade	Raghu e colaboradores (2006) (27), por gênero, por faixa etária, ajustadas pela idade				
Taxa de diagnóstico	47%				
Número de pacientes diagnosticados com FPI	9.069	9.361	9.660	9.966	10.278

Duração do tratamento

O tempo de duração do tratamento com pirfenidona foi extraído dos estudos ASCEND, CAPACITY E RECAP). Assumiu-se que os pacientes que deixassem o tratamento com pirfenidona, por causas diferentes da morte, passariam a receber apenas tratamento de suporte. As curvas de tempo até a descontinuação foram extrapoladas parametricamente através da distribuição de Weibull (Figura 5).

As taxas de pacientes que continuam em tratamento após 1-4 anos estão descritas no quadro 15.

QUADRO 16 DURAÇÃO DO TRATAMENTO

Tempo de tratamento	Proporção de pacientes que continuam em tratamento
Após 12 meses	73,4%
Após 24 meses	52,2%
Após 36 meses	36,1%
Após 48 meses	24,4%

Custos de tratamento

Foi considerado o custo de aquisição da pirfenidona, segundo o preço proposto para incorporação – R\$ 3.562,98, 55% menor do que preço fábrica. Portanto, de acordo com a posologia da pirfenidona, estimou-se que o custo anual de tratamento será de R\$ 37.530,10 por



paciente. Neste modelo o custo anual de tratamento foi mantido constante durante todo o horizonte de 5 anos de análise e não foi variado conforme a descontinuação do tratamento.

Market Share

Assumiu-se um market share progressivo para a incorporação da pirfenidona no SUS, começando com 30% dos pacientes no primeiro ano, até atingir 100% no quarto ano, mantido no ano subsequente (quadro 17).

QUADRO 17 MARKET SHARE REVISADO

Market share referência	2019	2020	2021	2022	2023
Suporte	100%	100%	100%	100%	100%
Pirfenidona	0%	0%	0%	0%	0%
Market share projetado	2019	2020	2021	2022	2023
Suporte	70%	40%	20%	0%	0%
Pirfenidona	30%	60%	80%	100%	100%

A partir da estimativa do número de pacientes, do custo anual de tratamento com pirfenidona e do market share projetado, estimou-se que a incorporação de pirfenidona no SUS acarretará um impacto orçamentário de R\$ 102,1 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 112,9 milhões no quinto ano. Em cinco anos, estimou-se que o impacto orçamentário total seria de R\$ 677,1 milhões (Tabela 10). A análise de impacto orçamentário considera que atualmente não há custos diretos no SUS para a aquisição de medicamentos para o tratamento da FPI. Entretanto, em 2018, o SUS apresentou um gasto total de R\$ 18 milhões relativos à sua compra, o que demonstra uma possível superestimação do impacto incremental projetado pelo modelo.

QUADRO 18 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Ano	Impacto Orçamentário
2019	R\$ 102.113.361
2020	R\$ 156.401.776
2021	R\$ 157.486.801
2022	R\$ 148.150.667
2023	R\$ 112.981.145
Total	R\$ 677.133.750



Análise de Sensibilidade

Foi conduzida uma análise de cenário para estimar a influência do parâmetro “taxa de descontinuação do tratamento com pirfenidona”, utilizado neste modelo de impacto orçamentário. Neste cenário alternativo, a taxa de descontinuação do tratamento foi excluída da análise; portanto, assumiu-se que todos os pacientes que iniciam o tratamento, independente do ano de início, permanecerão em tratamento até o final dos cinco anos de horizonte da análise. Esta análise foi conduzida para demonstrar o impacto orçamentário máximo para o SUS e ressaltamos que ele não representa a realidade, uma vez que os ensaios clínicos da pirfenidona demonstraram que há uma taxa de desconsideração significativa antes dos cinco anos de tratamento. Estimou-se que o impacto orçamentário máximo no primeiro ano seria de R\$ 102,1 milhões, aumentando progressivamente até atingir R\$ 385,7 milhões no quinto ano. Em cinco anos, o impacto orçamentário total seria de R\$ 1,3 bilhões (Tabela 7).

TABELA 6 ANÁLISE DE CENÁRIO - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO SEM A DESCONTINUAÇÃO DE TRATAMENTO

Ano	Impacto Orçamentário
2019	R\$ 102.113.361
2020	R\$ 210.796.425
2021	R\$ 290.034.564
2022	R\$ 374.014.519
2023	R\$ 385.742.088
Total	R\$ 1.362.700.957

12.5. Contribuições da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Embora em discordância com a recomendação preliminar, a contribuição da SBPT, em sua maior parte, foi de reconhecimento quanto ao rigor técnico do relatório. A sociedade médica, porém, ressalta algumas questões importantes que deveriam ser levadas em conta no momento da decisão tais como:

Gravidade da doença e a ausência de suporte terapêutico específico no SUS:

“Ainda que ocorram variações individuais no tocante a evolução clínica, de maneira geral o prognóstico da FPI é grave, com mediana de sobrevida girando em torno de apenas três anos.¹ Esse tipo de comportamento é comparável, ou até pior, ao de inúmeras neoplasias malignas, incluindo as de alta mortalidade como, por exemplo, o câncer de pulmão.”



(...) é importante enfatizar que muitas condutas terapêuticas do passado, quando devidamente investigadas em ensaios clínicos controlados, mostraram-se, na realidade, deletérias.³ Atualmente está totalmente proscrito o uso de imunossupressores em pacientes com FPI, e os corticosteroides são empregados apenas em episódios de exacerbações agudas, mesmo que sem sustentação adequada para tal. Nem tão pouco a N-acetilcisteína tem algum papel no tratamento rotineiro desses pacientes. ⁴ Sendo assim, o SUS não oferece atualmente nenhuma opção terapêutica medicamentosa específica para pacientes com FPI.(...)

Dificuldade quanto a realização de transplantes

A SBPT ainda ressalta que o transplante pulmonar tem potencial de beneficiar somente quantidade mínima de brasileiros com FPI considerando como limitante o baixo número de centros médicos capazes de realizar um procedimento dessa complexidade no país. Para reforçar o posicionamento, é citado o caso dos Estados Unidos da América onde o transplante de pulmão é uma modalidade terapêutica bem estabelecida, porém, aproximadamente, 1% dos pacientes com FPI são transplantados por ano. O baixo número de pacientes submetidos à transplante deve-se ao fato de que os pacientes acometidos com FPI apresentam idade avançada e são portadores de comorbidades que muitas vezes impedem o acesso ao transplante.

Validade do desfecho “redução no declínio da CVF”

Em termos de eficácia do medicamento, a SBPT enfatiza a validade do desfecho “redução do ritmo de queda da capacidade vital forçada” em substituição ao desfecho mortalidade uma vez que se tratando de uma doença rara, há uma grande dificuldade em se detectar efeitos claros sobre a mortalidade.

Posicionamento quanto ao medicamento de escolha e proposta de recomendação.

A SBPT considera que o ideal seria o fornecimento do agente antifibrótico para todos os doentes aos quais médicos pneumologistas atuantes em centros de referência para tratamento da FPI viessem a prescrever, desse modo cabendo ao especialista a decisão final sobre o que é melhor para os pacientes sob o seu cuidado. Contudo, num contexto de custos crescentes com



a saúde e diante da existência de tetos para gastos, a SBPT avalia como aceitável limitar o uso do medicamento aos pacientes com maiores chances de resposta terapêutica. Desta forma, a sugestão é seguir as recomendações adotadas pela “Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH” por estas serem mais coerentes e exibirem características apropriadas para realidade brasileira:

- CVF maior ou igual a 50% do valor predito e que o tratamento fosse descontinuado se:
- CVF absoluta declinasse pelo menos 10% dentro de um intervalo de 12 meses
- O paciente deve estar sob cuidado de um especialista com experiência no diagnóstico e manejo da IPF
- Custo do medicamento não exceda o valor planejado para o medicamento pirfenidona.

Finalmente, a SBPT se posiciona que mesmo havendo a incorporação de outro agente com ação na FPI, a pirfenidona, isso não irá extinguir a necessidade do uso de nintedanibe. Devido a mecanismos de ação e perfil de efeitos adversos distintos, alguns pacientes se adaptam melhor com uma droga ou outra. Além disso, **caso ocorra progressão da doença em vigência de um tratamento, devemos ter a opção de substituí-lo por outra medicação.** Ou seja, a SBPT defende a incorporação dos dois agentes antifibróticos ao arsenal terapêutico do SUS, para que os pacientes brasileiros com FPI possam receber tratamento adequado de sua enfermidade, equivalente ao que é oferecido no resto do mundo.

12.6. Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Com base na avaliação geral autopreenchida no formulário de contribuições técnico-científicas, pode-se inferir que 91% dos participantes (n =48) discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC, 8% dos participantes discordaram parcialmente e apenas 1 participante concordou totalmente com a recomendação.

Dos 53 participantes, 45 (84,9%) descreveram os motivos de sua concordância ou discordância nesse bloco de avaliação da recomendação preliminar da CONITEC. Fundamentalmente, as discordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas, que podem ser representados pelas seguintes unidades de significado:

“A FPI é uma doença progressiva e fatal, com curso clínico heterogêneo e pontuado por risco de exacerbações e mortalidade em 3-5 anos após o



diagnostico conforme descrito no ótimo documento da CONITEC. A redução de 50% na queda da CVF foi um desfecho primário consistente e refletiu a redução da velocidade de progressão da doença nos estudos pivotais. Seguimentos posteriores destes pacientes têm demonstrado a manutenção da eficácia e segurança desta droga ao longo dos anos. Estes resultados foram motivo de celebração mundial por mostrar pela primeira vez eficácia terapêutica de uma droga na FPI. As mais importantes diretrizes internacionais aprovam o uso desta droga, ainda que com algumas restrições. Os pacientes brasileiros não podem continuar sem alternativa terapêutica para o tratamento da FPI.”

Foi recebida apenas 1 opiniões favorável à recomendação inicial da Conitec. Contudo, essa contribuição não adicionou comentários.

– **Contribuições além dos aspectos citados**

Foram identificadas 11 contribuições além dos aspectos citados. As contribuições se basearam fundamentalmente na necessidade incorporação da pirfenidona, uma vez que apresenta eficácia.

12.7. Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira se refere às características do participante e a segunda, às contribuições acerca do relatório em consulta, que estão estruturadas em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

Foram recebidas 143 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, que foram estratificadas conforme as características a) experiência profissional e b) experiência pessoal.



Perfil dos participantes

Das 143 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de São Paulo (n=46), Paraíba (n=29), Minas Gerais (n=15), Paraná e Rio de Janeiro (n=11) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições. Ainda em relação à origem das contribuições, profissional de saúde (n=50), familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 23), contemplaram a maioria das contribuições, seguidos de interessado no tema (n = 47), e paciente (n= 21).

Em relação às características demográficas, foram recebidas principalmente contribuições de indivíduos do sexo feminino (70%), na faixa etária de 40 a 59 anos (43%) e autodeclarados de cor branca (70%).

Experiência profissional

Foram identificadas 36 experiências profissionais com o medicamento avaliado e com outras tecnologias. Tais experiências foram coletadas e estratificadas em positivas e negativas.

Como experiências positivas, foram identificadas a redução da progressão da doença, controle da tosse, aumento da qualidade de vida, melhora da dispneia e redução das exacerbações e medicamento bem tolerado pelo paciente.

Como experiências negativas, foram citadas sensibilidade cutânea a luz solar, necessidade de uso de filtro solar diariamente, rash, náusea, dor abdominal, diarreia, perda de peso.

Em relação a outras tecnologias, houve citações sobre o nintedanibe, azatioprina, corticosteróides e imunossupressores e transplante pulmonar. As contribuições que citaram o nintedanibe ressaltaram como efeitos positivos a eficácia do medicamento e reduzir a progressão da doença, melhora da tosse e da dispneia, um efeito terapêutico mais rápido. Por outro lado, as contribuições relataram diarreia acentuada, perda de peso, perda de apetite e difícil tolerabilidade como fatores negativos. Quanto ao transplante a única contribuição referiu evolução satisfatória quando ocorre boa resposta ao procedimento na fase pós-transplante precoce e tardia sendo os pontos negativos o fato de que muitos pacientes não serem elegíveis para transplante à ocasião do diagnóstico e a possibilidade de limitação do prognóstico quando da ocorrência de complicações como rejeição aguda e crônica, infecções decorrentes da imunossupressão. Os corticosteroides e imunossupressores foram citados negativamente não tendo efeitos positivos.



Experiência pessoal

Foram identificadas 13 contribuições de experiências pessoais (como paciente ou cuidador/responsável) em relação à recomendação preliminar da Conitec. Tais experiências foram coletadas de forma estratificada em positivas e negativas. As experiências positivas relataram melhora clínica, estabilização do quadro e melhora progressiva. Os efeitos negativos com a pirfenidona, foram perda de olfato e paladar, desconforto gástrico ressecamento da pele. Foram citadas outras tecnologias como o nintedanibe e os corticosteróides. Os efeitos positivos associados ao nintedanibe foram condizentes com aquilo relatado na experiência profissional quanto aos corticosteroides, duas contribuições relataram melhora na tosse e melhora na condição geral, no entanto citaram os efeitos colaterais desses medicamentos como principais fatores negativos.

94 contribuições relataram não terem quaisquer experiências com o medicamento em análise. No entanto, alguns deles citaram experiências como profissionais ou pacientes com antiácidos, corticoides, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetil e corticosteroides. No caso da azatioprina foram relatados efeitos positivos na estabilização da doença e melhora da tosse. Os demais não relataram efeitos positivos significativos.

12.8. Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Com base na avaliação autopreenchida no formulário de contribuições de experiência ou opinião, pode-se inferir que a percepção das contribuições foi de discordância da recomendação preliminar sobre a não incorporação da pirfenidona .

Foram recebidas 136 opiniões contrárias à recomendação inicial da Conitec. Fundamentalmente, as discordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados, tais como a eficácia do medicamento, a validade do desfecho referente à função pulmonar, a ausência de outras alternativas farmacológicas eficazes, etc. Destes 136 participantes, 92 não apresentaram comentários sobre os motivos da discordância.

Quatro participantes concordaram parcialmente com a contribuição preliminar, dois deles relataram estar conseguindo bons resultados com uso de azatioprina. As outras duas contribuições não foram consideradas, uma por tratar da pneumonite de hipersensibilidade que não é objeto deste relatório e a outra contribuição por na verdade discordar em seu comentário.



12.9. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública e a apresentação de novos dados pela demandante, o Plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial. Embora haja concordância a respeito da eficácia do medicamento em relação a mudança na CVF, em geral, a evidência não permite certezas quanto a outros desfechos críticos, assim como apontado no relatório preliminar. Ficou demonstrado que esse benefício além de incerto está associado a uma alta taxa de descontinuação e de incidência de reações adversas.

As informações reapresentadas pelo demandante não forneceram justificativas a várias das limitações observadas no modelo econômico e no impacto orçamentário, mantendo as incertezas já apontadas no relatório preliminar.



13. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião do plenário, no dia 06/12/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da pirfenidona para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática. Foi considerado que a evidência atual mostra um benefício ao paciente em termos de retardo na progressão da doença, ou seja, no declínio da função pulmonar medida em termos da capacidade vital forçada(CVF), no entanto, a fraca evidência quanto à prevenção de desfechos críticos, tais como mortalidade e exacerbações agudas, associadas a um perfil de segurança com um grau importante de incidência de reações adversas e descontinuações, torna o balanço entre os riscos e benefícios para o paciente desfavorável à incorporação do medicamento.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 409/2018.

14. DECISÃO

PORTARIA Nº 88, DE 24 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o pirfenidona para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Não incorporar o pirfenidona para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Diário Oficial da União (DOU) nº 247, seção 1, página 54, de 26/12/2018



15. REFERÊNCIAS

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. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. 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.* 15 de julho de 2015;192(2):e3-19.
3. Furukawa T, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kataoka K, Nishiyama O, et al. The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF. *Respir Res.* janeiro de 2017;18(1):18.
4. RUBIN AS, MOREIRA JDS, PORTO NDS, IRION KL, MOREIRA RF, SCHEIDT B. Fatores prognósticos em fibrose pulmonar idiopática. *J Pneumol.* 2000;26:227–34.
5. Russell A-M, Adamali H, Molyneaux PL, Lukey PT, Marshall RP, Renzoni EA, et al. Daily Home Spirometry: An Effective Tool for Detecting Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* outubro de 2016;194(8):989–997.
6. Poletti V, Ravaglia C, Buccioli M, Tantalocco P, Piciucchi S, Dubini A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognostic evaluation. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2013;86(1):5–12.
7. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirol Carlton Vic.* abril de 2016;21(3):427–37.
8. Adalberto Sperb Rubin, Alfredo Nicodemos da Cruz Santana, André Nathan Costa, Bruno Guedes Baldi, Carlos Alberto de Castro Pereira, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho -, et al. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* v. 38. junho de 2012;S1–133.
9. Raghu G, Chen S-Y, Hou Q, Yeh W-S, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J.* julho de 2016;48(1):179–86.
10. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J.* julho de 2016;48(1):187–95.
11. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J.* setembro de 2015;46(3):795–806.
12. Baddini-Martinez J, Pereira CA. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? *J Bras Pneumol.* 2015;41:560–1.
13. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* junho de 2015;109(6):661–670.
14. Ley B, Collard HR, King TEJ. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de fevereiro de 2011;183(4):431–40.
15. Departamento de Doenças Intersticiais da, Associação Latino-americana de Tórax (ALAT). Recomendações para o diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática [Internet]. Associação Latino-americana de Tórax (ALAT); 2015 [citado 21 de maio de 2018]. Disponível em: <https://alatorax.org/es/descargar/adjunto/241-ajdjuc-fpialat2015-21junio2017-port-electronico.pdf>



16. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* agosto de 2016;194(3):265–275.
17. Song JW, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* fevereiro de 2011;37(2):356–363.
18. BMJ Best Practice. Fibrose pulmonar idiopática [Internet]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/446/pdf/446.pdf>
19. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* dezembro de 2011;184(12):1382–1389.
20. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* maio de 2012;67(5):407–11.
21. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* abril de 2010;35(4):830–836.
22. Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Brown KK, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Gender-Age-Physiology Index Stage for Predicting Future Lung Function Decline. *Chest.* fevereiro de 2016;149(2):491–8.
23. Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, et al. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* março de 2014;52(2):136–43.
24. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, Battle E, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest.* julho de 2011;140(1):221–9.
25. National Institute For Health and Care Excellence. Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management [Internet]. 2013 [citado 3 de maio de 2018]. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/cg163/resources/idiopathic-pulmonary-fibrosis-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109690087877
26. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Gaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* janeiro de 2017;5(1):33–41.
27. Ren H, Wang K, Yang H, Gao L. Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Saudi Med J.* setembro de 2017;38(9):889–94.
28. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2015;10(8):e0136160.
29. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Correction: Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2015;10(10):e0140288.
30. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O’Reilly KMA. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis—a network meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 18 de abril de 2015;15:37.



31. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm*. março de 2017;23(3-b Suppl):S5–16.
32. King TEJ, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 29 de maio de 2014;370(22):2083–92.
33. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 21 de maio de 2011;377(9779):1760–9.
34. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. abril de 2010;35(4):821–9.
35. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de maio de 2005;171(9):1040–7.
36. Fisher M, Nathan SD, Hill C, Marshall J, Dejonckheere F, Thuresson P-O, et al. Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*. março de 2017;23(3-b Suppl):S17–24.
37. Ley B, Swigris J, Day B-M, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, et al. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de setembro de 2017;196(6):756–61.
38. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. janeiro de 2016;47(1):243–53.
39. National Institute For Health and Care Excellence. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. 2018 [citado 3 de agosto de 2018]. 39 p. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA504/chapter/1-Recommendations>
40. National Institute For Health and Care Excellence. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. 2016 [citado 3 de maio de 2018]. 39 p. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597>
41. CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC). Common Drug Review - CADTH CDEC Final Recommendation: Pirfenidone resubmission [Internet]. 2015 [citado 3 de agosto de 2018]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_compelte_SR0393_Esbriet_Apr-17-15.pdf
42. PBAC. Pirfenidone, Public Summary Document– November 2016 PBAC Meeting [Internet]. 2016 [citado 3 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/pirfenidone-psd-november-2016.pdf>
43. Scottish Medicines Consortium (SMC). Pirfenidone 267 mg capsule (Esbriete®) [Internet]. 2013 [citado 3 de agosto de 2018]. Disponível em:



https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2168/pirfenidone__esbriet__resubmission_final_july_2013_revised_for_website.pdf

44. INFARMED/SNS. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR - Pirfenidona [Internet]. 2016 [citado 3 de agosto de 2018]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_auth%3DxPnaKDfp%26p_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D1%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1&_101_assetEntryId=1680284&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_modifieddayTo%3D24%26_3_cur%3D1%26_3_modifiedyearTo%3D2018%26_3_entryClassName%3D%26_3_keywords%3Dpirfenidona%26_3_formDate%3D1535142546206%26_3_modifieddayFrom%3D23%26_3_format%3D%26_3_modifiedyearFrom%3D2018%26_3_modifiedfrom%3D23%252F08%252F2018%26_3_documentsSearchContainerPrimaryKeys%3D15_PORTLET_2694962%252C15_PORTLET_1235837%252C20_PORTLET_1680277%252C20_PORTLET_1680264%252C20_PORTLET_2694943%252C20_PORTLET_1235824%252C20_PORTLET_1911604%252C20_PORTLET_1352340%252C20_PORTLET_2311850%252C20_PORTLET_1279057%252C20_PORTLET_36785%252C20_PORTLET_36774%252C20_PORTLET_36804%252C20_PORTLET_36824%252C20_PORTLET_36837%252C20_PORTLET_36856%252C20_PORTLET_36871%252C20_PORTLET_36890%252C20_PORTLET_36905%252C20_PORTLET_37312%26_3_assetCategoryIds%3D17796%26_3_modifiedselection%3D0%26_3_assetTagNames%3D%26_3_modifiedmonthTo%3D7%26_3_modified%3D%26_3_modifiedmonthFrom%3D7%26_3_modifiedto%3D24%252F08%252F2018%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch

45. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, Lin C-Y, Hormel P, Hulter HN, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2017;94(5):408–15.



ANEXO I. ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE –

PUBMED

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (RS + ECR)

((("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh] OR "Idiopathic Pulmonary Fibroses" OR "Idiopathic Pulmonary Fibroses" OR "Pulmonary Fibroses, Idiopathic" OR "Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis" OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasia" OR "Dysplasia, Fibrocystic Pulmonary" OR "Dysplasias, Fibrocystic Pulmonary" OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasias" OR "Pulmonary Dysplasia, Fibrocystic" OR "Pulmonary Dysplasias, Fibrocystic" OR "Fibrosing Alveolitis, Cryptogenic" OR "Hamman-Rich Disease" OR "Disease, Hamman-Rich" OR "Diseases, Hamman-Rich" OR "Hamman Rich Disease" OR "Hamman-Rich Diseases" OR "Interstitial Pneumonitis, Usual" OR "Interstitial Pneumonitides, Usual" OR "Pneumonitides, Usual Interstitial" OR "Pneumonitis, Usual Interstitial" OR "Usual Interstitial Pneumonitides" OR "Usual Interstitial Pneumonitis" OR "Pulmonary Fibrosis, Idiopathic" OR "Usual Interstitial Pneumonia" OR "Interstitial Pneumonia, Usual" OR "Interstitial Pneumonias, Usual" OR "Usual Interstitial Pneumonias" OR "Idiopathic Fibrosing Alveolitis, Chronic Form" OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitis" OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitides" OR "Fibrosing Alveolitides, Cryptogenic" OR "Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Familial") AND ("pirfenidone" [Supplementary Concept] OR "5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone" OR "Esbriet" OR "Deskar")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultado: 187 títulos

ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA

((("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh] OR "Idiopathic Pulmonary Fibroses" OR "Idiopathic Pulmonary Fibroses" OR "Pulmonary Fibroses, Idiopathic" OR "Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis" OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasia" OR "Dysplasia, Fibrocystic Pulmonary" OR "Dysplasias, Fibrocystic Pulmonary" OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasias" OR "Pulmonary Dysplasia, Fibrocystic" OR "Pulmonary Dysplasias, Fibrocystic" OR "Fibrosing Alveolitis, Cryptogenic" OR "Hamman-Rich Disease" OR "Disease, Hamman-Rich" OR "Diseases, Hamman-Rich" OR "Hamman Rich Disease" OR "Hamman-Rich Diseases" OR "Interstitial Pneumonitis, Usual" OR "Interstitial Pneumonitides, Usual" OR "Pneumonitides, Usual Interstitial" OR "Pneumonitis, Usual Interstitial" OR "Usual Interstitial Pneumonitides" OR "Usual Interstitial Pneumonitis" OR "Pulmonary Fibrosis, Idiopathic" OR "Usual Interstitial



Pneumonia" OR "Interstitial Pneumonia, Usual" OR "Interstitial Pneumonias, Usual" OR "Usual Interstitial Pneumonias" OR "Idiopathic Fibrosing Alveolitis, Chronic Form" OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitis" OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitides" OR "Fibrosing Alveolitides, Cryptogenic" OR "Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Familial") AND ("pirfenidone" [Supplementary Concept] OR "5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone" OR "Esbriet" OR "Deskar")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultado: 14 títulos

LILACS

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

("Idiopathic Pulmonary Fibrosis" OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitis") AND ("pirfenidone")

Resultado: 4 títulos

ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA

((("Idiopathic Pulmonary Fibrosis" OR "Cryptogenic Fibrosing Alveolitis") AND ("pirfenidone"))) AND (tw:((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Custo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR



"Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultados: 0 títulos

CRD

ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(Idiopathic Pulmonary Fibrosis) AND (pirfenidone)

Resultados: 6 títulos

COCHRANE

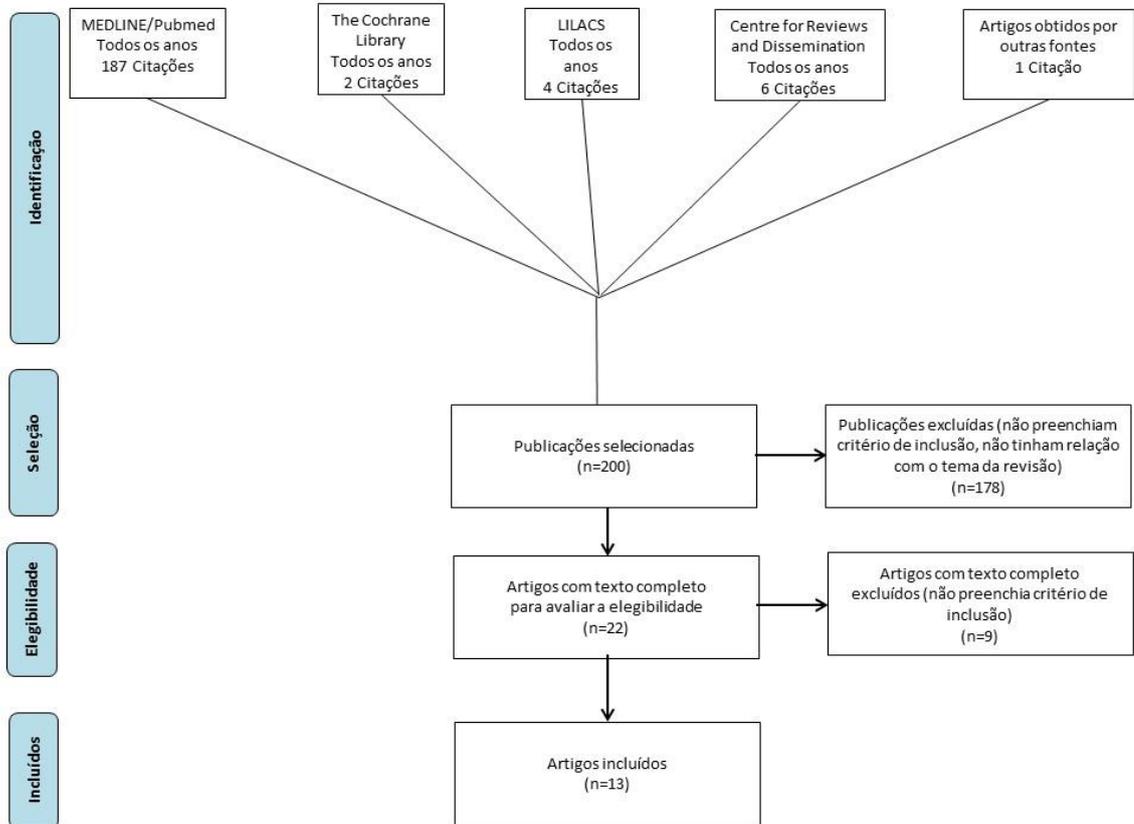
ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(Idiopathic Pulmonary Fibrosis) AND (pirfenidone)

Resultados: 2 títulos (revisões completas)



ANEXO II . Fluxograma PRISMA - evidências clínicas







ANEXO III . Fluxograma PRISMA - estudos econômicos

