



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Secretaria de Estado de Saúde

Coordenação de Farmácia e Terapêutica

Parecer nº 4/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2022

PROCESSO Nº 1320.01.0054987/2022-28

Parecer Técnico de Recomendação de Incorporação/Alteração/Exclusão de Medicamentos

1 OBJETIVO

Este Parecer Técnico tem como objetivo avaliar a solicitação de incorporação de medicamentos para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), a partir da análise preliminar da Nota Técnica encaminhada pela Diretoria de Ações Especializadas da SES-MG.

2 TECNOLOGIAS E DEMANDANTES

- Pirfenidona 267mg : utilizado para tratamento da fibrose pulmonar idiopática – FPI, possui propriedades anti-inflamatórias e antifibróticas. Atua sobre os aspectos fibrótico crônico e inflamatório da fibrose pulmonar idiopática. A pirfenidona reduz o acúmulo de células inflamatórias em resposta a vários estímulos, atenua a formação de fibroblastos (células de fibrose) e a produção de substâncias que promovem a inflamação.⁹
- Nintedanibe 150mg: indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática, para o tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (conhecida como esclerodermia) e para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo. Atua inibindo a proliferação, migração e transformação de fibroblastos.¹⁰

3 INDICAÇÃO

Doença Pulmonar Intersticial com Fibrose Progressiva

CID 11 - J84.1 outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose

4 SOBRE A DOENÇA

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma forma crônica específica de pneumonia fibrosante de causa desconhecida¹. É uma doença limitada aos pulmões e ocorre geralmente em adultos com idade mais avançada, na faixa dos 40 a 70 anos, mais frequente em homens com histórico de tabagismo, sendo caracterizada pela piora progressiva desse órgão, com redução da qualidade de vida e uma expectativa negativa de evolução.^{1,2}

A FPI é a mais comum entre todas as doenças crônicas que levam à insuficiência respiratória, sua história natural é variável e imprevisível, o que muitas vezes dificulta o seu rápido diagnóstico e tratamento. A doença leva à formação de cicatrizes, fibrose, nos pulmões, modificando sua constituição original e funcionamento.^{1,2,3,4} A evolução da doença leva à grave insuficiência respiratória e outras enfermidades relacionadas com a fibrose pulmonar, podendo evoluir para o óbito. Estima-se que no Brasil, mais de 8 mil pessoas por ano sejam afetadas pela doença.⁵ Os sintomas mais comuns são dispneia e tosse seca.⁶ Embora seja uma doença rara, a FPI é a forma mais comum das pneumonias intersticiais idiopáticas, sendo irreversível e quase sempre fatal. Caracteriza-se por uma sobrevida média de 3 a 4 anos após o diagnóstico, tendo muitas vezes um pior prognóstico que as neoplasias.^{1,7} Outrora, os cuidados de suporte e o transplante de pulmão eram considerados as únicas estratégias terapêuticas disponíveis para a fibrose pulmonar idiopática. Entretanto, recentemente, foram aprovados dois novos , medicamentos com ação antifibróticas, pirfenidona e nintedanibe.⁸ Logo, o tratamento com esses fármacos permite retardar a progressão da fibrose pulmonar, e melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença.

5 METODOLOGIA

Foi recebida solicitação de incorporação de produtos para tratamento de FPI no âmbito do SUS/MG. A solicitação foi encaminhada por

meio de Nota Técnica Fibroses Pulmonares Progressivas (FPP) pelo SEI nº (51328367) pela Superintendente de redes de atenção a saúde em exercício na Diretoria de ações especializadas.

Para elaboração do Parecer Técnico de Recomendação de Incorporação dos medicamentos foi realizada uma busca por artigos e revisões sistemáticas com o intuito de avaliar as evidências científicas. As evidências apresentadas são provenientes da busca em base de dados com foco em protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas e revisões sistemáticas que subsidiassem a formulação do parecer. Logo, as fontes utilizadas após a estratégia de busca detalhada foram:

1. NICE – Nintedanib for treating idiopathic pulmonary – Guidance, janeiro/2016.
2. CONITEC – Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática – Relatório de Recomendação, dezembro/2018.
3. CONITEC – Pirfenidona para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática – Relatório para sociedade, outubro/2018.
4. Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática – Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE. J Bras Pneumol. 2020; 46(2):e20190423.
5. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. J Bras Pneumol, 41. 2015; 454-466.
6. BARBOSA, Aurélio de Melo et al. Eficácia, segurança e custo-efetividade de Pirfenidona ou Nintedanibe para fibrose pulmonar idiopática: revisão rápida de evidências. 2020.

6 TRATAMENTO

O cenário mundial para o tratamento da FPI começou a se alterar em 2014 quando ensaios clínicos comprovaram que tanto a pirfenidona quanto o nintedanibe reduziram o declínio da função pulmonar em comparação com placebo.¹³ 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.^{5,12}

De acordo com a Diretriz do NICE não há evidência conclusiva que o uso de quaisquer intervenções farmacológicas modificadoras da doença aumente a sobrevida de pessoas com FPI. A diretriz recomenda o uso do nintedanibe e da pirfenidona em pacientes com capacidade vital forçada (CVF) entre 50% e 80% do valor predito, e caso haja progressão da doença, um declínio confirmado na porcentagem prevista CVF de 10% ou mais em qualquer período de 12 meses, recomenda-se interromper o tratamento.^{3,4}

Quadro 1. Resumo das recomendações para o tratamento medicamentoso da fibrose pulmonar idiopática.⁴

Questão	Recomendação	Grau de recomendação	Qualidade da evidência
1. Devemos recomendar o uso de nintedanibe para pacientes com FPI?	Sugerimos o uso	Condicional	Moderada
2. Devemos recomendar o uso de pirfenidona para pacientes com FPI?	Sugerimos o uso	Condicional	Baixa

O estudo randomizado INBUILD de grupo controlado por placebo, pesquisando a eficácia do nintedanibe, incluiu pacientes com diversas Doenças Pulmonares Intersticiais(DPI) com critérios para fenótipo progressivo. Teve como desfecho primário taxa anual de declínio na CVF (mL/ano). Na comparação da taxa de progressão em indivíduos com padrão na TACR PIU versus não PIU, observou-se uma redução relativa de 57% na taxa de declínio da CVF em pacientes que utilizaram nintedanibe, apontando que a DPI-FP pode ser suscetível a antifibróticos independentemente da especificidade subjacente.^{14, 15, 16, 21,23} Outro estudo mostrou que a incidência de exacerbações agudas foi menor no grupo recebendo nintedanibe 150 mg comparada ao grupo placebo (2,4 vs 15,7 por 100 pacientes anos, P=0,02). Em relação a mortes por causas respiratórias foram verificadas 2 mortes no grupo nintedanibe 150 mg contra 8 no grupo placebo (p=0,06). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação a mortes por quaisquer causas. As análises dos desfechos secundários mostraram que o número de pacientes que sofreram um decréscimo na CVF de mais do que 10% foi menor no grupo nintedanibe 150 mg comparado ao grupo placebo: 23% vs 44 % (OR 0,415, IC 95% 0,227 a 0,775, p=0,004), mudança absoluta da média ajustada a partir da linha de base da CVF foi maior no grupo placebo que o grupo nintedanibe 150 mg (-0,24 litros vs 0,12 litros, P<0,001) e melhor qualidade de vida (-0,66 vs. 5,46, P = 0,007) na escala SGRQ (escala de 0 a 100, onde valores menores indicam melhor qualidade de vida).¹²

Em relação ao uso da pirfenidona na fibrose progressiva, dois estudos foram publicados, sendo que a pirfenidona reduziu a taxa de declínio da CVF, da difusão de monóxido de carbono e da capacidade de exercício. No primeiro estudo denominado 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). O segundo estudo foi o estudo RELIEF, demonstrou um menor declínio na % de CVF previsto ao longo de 48 semanas em pacientes que receberam pirfenidona em comparação com placebo.^{12,13, 17, 22}

Os estudos corroboram entre si e demonstram a importância da oferta da pirfenidona e nintedanibe para a FPP, conferindo ao paciente estabilização no quadro da doença.

Os principais efeitos colaterais apresentados associados ao tratamento são náuseas, diarreia ou mialgias¹³, a nintedanibe pode provocar também alterações hepáticas. Devendo as mesmas serem acompanhadas e tratadas, em alguns casos a redução de dose e interrupção de tratamento devem ser consideradas.

7 INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

As informações econômicas foram obtidas através de planilha encaminhada pelo Núcleo de Judicialização em Saúde SES/MG.

Os dados contemplam o número de paciente em atendimento e o valor empregado no fornecimento destas tecnologias para atendimento às ordens judiciais. O valor dos itens tem como base o preço de compra praticado pelo NJS.

TECNOLOGIA	DESCRIÇÃO	CONDIÇÃO	Nº PROCESSOS ATIVOS	CONSUMO MENSAL	VALOR UNITÁRIO (AQUISIÇÃO)	CUSTO MENSAL	CUSTO PACIENTE/ANO
MEDICAMENTO	NINTEDANIBE 150MG CAPSULA MOLE	DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES	334	19.956	R\$ 179,40	R\$ 3.580.066,49	R\$ 128.625,14
MEDICAMENTO	PIRFENIDONA 267MG CAPSULA GELATINOSA DURA	DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES	147	38.864	R\$ 30,00	R\$ 1.165.920,00	R\$ 95.177,14

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CONITEC decidiu pela não incorporação do nintedanibe por considerar que não ficou demonstrado um benefício claro ao paciente, associado a um perfil de segurança desfavorável com uma alta taxa de eventos adversos e possível descontinuação do tratamento.¹² Em relação a pirfenidona, justificou que os estudos não demonstra um benefício claro ao paciente, associado a um perfil de segurança desfavorável com uma alta taxa de eventos adversos e possível descontinuação do tratamento.⁵

Destarte, apesar de ainda não haver um fármaco com capacidade curativa da FPI, as presentes diretrizes sugerem que nintedanibe e pirfenidona sejam considerados para o tratamento da doença. As evidências indicam que tais agentes antifibróticos são, de fato, as únicas opções de tratamento farmacológico capaz de induzir uma redução do declínio funcional na FPI. Ambos reduzem o ritmo de queda da capacidade vital forçada, que é um preditor forte e independente de mortalidade da doença. Entretanto, é fundamental que sejam avaliadas as peculiaridades de cada caso na indicação ou não de algum desses fármacos, incluindo a gravidade do acometimento funcional, a presença de comorbidades, o uso de outros fármacos passíveis de interações, potenciais eventos adversos, principalmente, os anseios dos pacientes e de seus familiares.

Deve-se reforçar ainda que os estudos não demonstram superioridade do nintedanibe sobre a pirfenidona e não houve avaliação do uso combinado desses fármacos. Apesar de a prevalência de efeitos colaterais gastroesofágico ser alta na FPI, recomenda-se o manejo destes sintomas, redução de dose ou interrupção do tratamento. As decisões de tratamento deverão ser tomadas em função das características clínicas de cada caso.

Salientamos a necessidade da construção de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para esta condição de saúde, para implementação de critérios para dispensação destes fármacos. Além de Centro de Referência para atendimento integral a esta população.

A incorporação das tecnologias se justifica pela necessidade de atualização do tratamento no SUS, o alto custo dos medicamentos, a complexidade de compra e o valor empregado para a assistência por via judicial.

9 RECOMENDAÇÃO

Considerando os dados e as informações apresentadas os integrantes do Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica realizou votação:

- 4 (quatro) integrantes votaram a favor da incorporação dos medicamentos
- 1 (um) integrante votou desfavorável a incorporação dos medicamentos.

Diante disto, o Comitê Executivo **RECOMENDA** a incorporação dos medicamentos:

Pirfenidona 267mg e Nintedanibe 150mg.

Comitê Executivo da Comissão de Farmácia e Terapêutica

Nome	Área da SES	Masp	Membro	Voto
Eleonora Assunção Morad Arantes	Superintendência de Vigilância Epidemiológica	11102936	Titular	favorável
Fabício Alencar de Miranda	Superintendência de Vigilância Sanitária	14887616	Titular	desfavorável
Tâmara Cristina de Souza	Superintendência de Redes de Atenção à Saúde	14635072	Titular	favorável

Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos	Superintendência de Assistência Farmacêutica	12907754	Titular	favorável
Williane do Nascimento Mendes	Superintendência de Assistência Farmacêutica	14634596	Titular	favorável
Lorena Moreira Calçado Campos	Superintendência de Assistência Farmacêutica	15288616	Convidada	sem direito a voto

10 DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

A equipe de elaboração do parecer declara não ter nenhum conflito de interesse em relação aos medicamentos aqui recomendados.

REFERÊNCIAS:

1. RAGHU, Ganesh et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 183, n. 6, p. 788-824, 2011.
2. CORDEIRO, Robalo et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patologica. *Rev Port Pneumol* (2006).
3. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (GREAT BRITAIN). **Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management**. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017.
4. BADDINI-MARTINEZ, José et al. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, p. 454-466, 2015.
5. BRASIL, Ministério da Saúde. Pirfenidona para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI). Conitec, 2018.
6. XAUBET, Ancochea et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases. *Arch Bronconeumol*. 2013.
7. BEHR J, Costabel et al. The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013.
8. PUGLISI, Torrissi et al. New perspectives on management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016.
9. EGURINEL® (pirfenidona). Bula. Disponível em: https://guiadafarmaciadigital.com.br/arquivos-uploads/bula/bula_028824_1.pdf. Acesso em 09 ago. 2022.
10. Ofev® esilato de nintedanibe. Bula. Disponível em: https://www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/ofev_bula_0.pdf. Acesso em 09 ago. 2022.
11. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (pf) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acesso em: 10 ago. 2022.
12. BRASIL, Ministério da Saúde. Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Conitec, 2018
13. DEMPSEY, Timothy M. et al. Adoption of the antifibrotic medications pirfenidone and nintedanib for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 18, n. 7, p. 1121-1128, 2021.
14. RICHELDI, Luca et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 20, n. 1, p. 1-8, 2020.
15. LAMB, Yvette N. Nintedanib: a review in fibrotic interstitial lung diseases. **Drugs**, v. 81, n. 5, p. 575-586, 2021.
16. FLAHERTY, Kevin R. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 18, p. 1718-1727, 2019.
17. BARGAGLI, E. et al. Pirfenidone and nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience in an Italian referral centre. **Pulmonology**, v. 25, n. 3, p. 149-153, 2019.
18. MARGARITPOULOS, George A. et al. Pirfenidone improves survival in IPF: results from a real-life study. **BMC pulmonary medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-7, 2018.
19. N I CE. Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta282/resources/guidancepirfenidone-for-treating-idiopathic-pulmonaryfibrosis-pdf>. Acesso em agosto de 2022.
20. NICE. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597>. Acesso em agosto de 2022.
21. GOOS, Tinne et al. Progression in the management of non-idiopathic pulmonary fibrosis interstitial lung diseases, where are we now and where we would like to be. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 6, p. 1330, 2021.
22. CERRI, Stefania et al. Real-life comparison of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a 24-month assessment. **Respiratory medicine**, v. 159, p. 105803, 2019.
23. LANCASTER, Lisa et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. **BMJ open respiratory research**, v. 6, n. 1, p. e000397, 2019.
24. FLAHERTY, Kevin R. et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. **European Respiratory Journal**, v. 52, n. 2, 2018.



Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Assuncao Morad Arantes, Coordenador(a)**, em 30/09/2022, às 15:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos, Empregado(a) Público(a)**, em 03/10/2022, às 14:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabício Alencar de Miranda, Servidor (a) Público (a)**, em 03/10/2022, às 15:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tamara Cristina de Souza, Servidor (a) Público (a)**, em 03/10/2022, às 15:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Williane do Nascimento Mendes, Servidor (a) Público (a)**, em 04/10/2022, às 10:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lorena Moreira Calçado Campos, Empregado(a) Público(a)**, em 04/10/2022, às 11:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **53450554** e o código CRC **2C47B97E**.