

EFICÁCIA, SEGURANÇA E CUSTO-EFETIVIDADE DE PIRFENIDONA OU NINTEDANIBE PARA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFICACY, SAFETY AND COST-EFFECTIVENESS OF PIRFENIDONE OR NINTEDANIB FOR IDIOPATIC PULMONARY FIBROSIS: RAPID REVIEW OF EVIDENCE

BARBOSA, Aurélio de Melo¹
PORTELA, Rafael Gonçalves²

1. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG) e na Escola de Saúde de Goiás “Cândido Santiago”/SES-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

2. Médico, cirurgião oncologista e mastologista, analista técnico na Escola de Saúde de Goiás “Cândido Santiago”/SES-GO, rafael.portela@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Pirfenidona e Nintedanibe, que são medicações anti-fibróticas. **Indicação:** tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). **Pergunta:** Pirfenidona e Nintedanibe são eficazes, seguros e custo-efetivos para promover redução da mortalidade, da taxa de exacerbações agudas da doença e o declínio da função pulmonar em casos de FPI, comparados a tratamentos de suporte? **Materiais e Métodos:** levantamentos bibliográficos nas bases de dados PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde, no mês de novembro de 2019, e busca adicional no Google para literatura cinzenta. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e dos estudos econômicos com as ferramentas Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR), e Quality of Health Economic Studies (QHES) checklist, respectivamente. Realizado cálculo de projeção de gastos para a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, se padronizadas as tecnologias. **Resultados:** Foram selecionadas e incluídas 1 revisão sistemática, 1 estudo de dados combinados de ensaios clínicos e 2 estudos econômicos brasileiros, para o contexto do Sistema Único de Saúde. **Conclusão:** Pirfenidona e Nintedanibe são medicações eficazes e seguras para reduzir declínio da capacidade vital forçada, mas não para reduzir mortalidade e taxa de exacerbações agudas da doença. Não foram consideradas custo-efetivas para o contexto brasileiro. Em 2020, poderiam ter um custo anual de compra, para a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, de

R\$8.995.597,09 a 111.953.622,88, a fim de atender a população goiana.

Palavras-chave: Fibrose Pulmonar Idiopática/tratamento farmacológico. Pirfenidona. Nintedanibe. Análise Custo-Benefício. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Pirfenidone and nintedanib are anti-fibrotic drugs. **Indication:** Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). **Question:** Are pirfenidone and Nintedanib effective, safe and cost-effective for IPF, to reduce mortality rates, acute exacerbations rates and the decline in lung function, compared to supportive treatments? **Methods:** bibliographic surveys in the PUBMED and Brazilian Virtual Health Library databases, in November 2019, and additional Google search for gray literature. The methodological quality of systematic reviews and economic studies was assessed using the tools Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR), and Quality of Health Economic Studies (QHES) checklist, respectively. We calculated a projection of costs for the State Department of Health of Goiás, if the technologies are standardized. **Results:** We included 1 systematic review, 1 study of pooled data from clinical trials and 2 Brazilian economic studies for the Brazilian public health system context. **Conclusion:** Pirfenidone and nintedanib are effective and safe medications to reduce decline in vital capacity, but not to reduce mortality and the rate of acute exacerbations of the disease. They were not considered cost-effective for the Brazilian context. In 2020, the State Department of Health of Goiás would have an annual purchase cost from 8,995,597.09 to 111,953,622.88 in Brazilian currency (reais), in order to serve the population of Goiás.

Keywords: Idiopathic Pulmonary/Drug Therapy Fibrosis. Pirfenidone. Nintedanib. Cost-Benefit Analysis. Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIACÕES E SIGLAS

$\bar{x}(s)$: Média e desvio padrão
AMSTAR: escala “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews”
AVAQ: Anos de vida ajustados por qualidade de vida
CER: control event rate ou taxa de eventos no grupo controle
CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CVF: capacidade vital forçada
EA: eventos adversos
EAE: estudo(s) de avaliação econômica
EAG: eventos adversos graves
ECR: ensaio(s) clínico(s) randomizados
FPI: fibrose pulmonar idiopática
IC95%: intervalo de confiança de 95%
LDAP: Limite de disposição a pagar

Med: mediana
NNT: número necessário a tratar, número de pacientes que devem receber o tratamento experimental para promover um desfecho favorável, em comparação com o grupo controle
OR: *odds ratio* ou razão de chances.
PCDT: protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contem a MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.
QHES: Quality of Health Economic Studies checklist
RCE: razão de custo-efetividade
RCEI: razão de custo-efetividade incremental
RCU: razão de custo-utilidade
RCUI: razão de custo-utilidade incremental
RS: revisão(ões) sistemática(s)
SES-GO: Secretaria de Estado da Saúde de Goiás

INTRODUÇÃO

Contexto

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença pulmonar crônica, progressiva e fibrosante, de evolução desfavorável na maioria dos casos, que ocorre primariamente em adultos de meia idade e idosos (40-70 anos)¹, predominantemente nas sexta e sétima décadas, e o padrão histológico ou radiológico é o de pneumonia intersticial usual (PIU)². Evolui com deterioração progressiva da função respiratória, levando a insuficiência respiratória crônica e morte¹⁻³.

O paciente tem sobrevida média de 3 (três) anos, após o diagnóstico da doença, porém cerca de 20% das pessoas sobrevivem por mais de 5 anos³. O prognóstico é difícil de ser estimado no momento do diagnóstico, só se torna aparente após um período de acompanhamento cuidadoso³. Os tratamentos habitualmente utilizados na prática clínica têm pouco ou nenhum impacto na evolução da doença, tendo papel apenas paliativo¹⁻³.

Os medicamentos Pirfenidona e Nintedanibe são drogas anti-fibróticas, de uso recente no tratamento da FPI, que visam a melhorar a qualidade de vida, reduzir a progressão de incapacitação ventilatória e ganhar sobrevida global⁴.

Registro da tecnologia na ANVISA

Esbriet® (Pirfenidona, Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.)⁵ tem registro na ANVISA (1010006630017), para uso adulto, com apresentação em cápsulas gelatinosas duras de 267 mg, em frasco de 270 cápsulas, para uso de 30 dias (a recomendação de uso é de 9 cápsulas por dia, fracionadas três vezes por dia), ao preço máximo de fábrica de R\$ 8.260,57 o frasco (sem impostos), conforme tabela CMED 2020.

Ofev® (esilato de Nintedanibe, da Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.)⁶ tem registros na ANVISA (504516020020201 e 504516020020301) para uso adulto, com apresentação em cápsulas moles de 100 mg (dose reduzida) e 150 mg (dose normal recomendada), respectivamente, em embalagem com 60 cápsulas, para uso de 30 dias (a recomendação de uso é de 2 cápsulas por dia, fracionadas em duas vezes por dia), ao preço máximo de fábrica de R\$ 5.875,80 e R\$ 11.751,61 o frasco (sem impostos), conforme tabela CMED 2020.

Estágio de incorporação ao SUS

Ambos os medicamentos ainda não foram incorporados ao SUS. Tanto Pirfenidona⁷, quanto Nintedanibe⁸, foram avaliados pela CONITEC e tiveram parecer negativo, com deliberação pela não incorporação à RENAME.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não existem PCDTs do Ministério da Saúde para o tratamento da FPI. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são antitussígenos, morfina, corticoterapia e oxigenoterapia — todos paliativos — e transplante de pulmão⁷.

A diretriz do NICE³ recomenda: reabilitação pulmonar, com avaliação do Teste de Caminhada de 6 minutos e de qualidade de vida; cuidados de suporte, como informação, alívio de sintomas, manejo de comorbidades, descontinuação de terapias suspeitas de ineficácia ou danos e cuidados paliativos em pacientes terminais. O uso da ventilação mecânica (VM), invasiva ou não invasiva, deve ser discutida com o paciente, visto que tem pobres desfechos na insuficiência respiratória em FPI³. Especialmente, a VM não deve ser rotineiramente oferecida para casos

com insuficiência respiratória com grave risco de óbito, para não prologar o sofrimento³.

Segundo essa diretriz britânica³, não há evidência conclusiva que intervenções farmacológicas modificadoras da doença aumentem a sobrevida de pessoas com FPI. A diretriz³ recomenda que não se use Ambrisentana, Azatioprina, Bosentana, Cotrimoxazol, Micofenolato de Mofetil, Prednisolona, Sildenafil e Varfarina. O paciente deve ser avisado que N-acetilcisteína pode ser usada no manejo de FPI, porém seus benefícios são incertos³. Nintedanibe⁹ e Pirfenidona¹⁰ podem ser utilizados, mas somente se o paciente tem CVF entre 50% e 80% do valor predito e se a companhia provê a medicação com desconto, conforme um acordo com o sistema nacional de saúde. Porém a medicação é descontinuada se há progressão da doença (confirmada por declínio de 10% ou mais no valor percentual predito da CVF) em um período de 12 meses^{9,10}.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Pirfenidona e Nintedanibe são eficazes, seguros e custo-efetivos no tratamento de FPI, para promover redução de morbi-mortalidade, prevenção de exacerbações agudas da doença, declínio da função pulmonar e aumento da expectativa de vida, comparados a tratamentos de suporte?

P: Pacientes adultos com Fibrose Pulmonar Idiopática.

I: Pirfenidona ou Nintedanibe.

C: Tratamentos de Suporte (N-Aceticisteína, Broncodilatadores, Corticosteróides, Fisioterapia, Nebulização, outros).

O: Eficácia e segurança dos efeitos sobre medidas de sobrevivência (mortalidade e expectativa de vida), função pulmonar (percentual da CVF predita), frequência de exacerbações agudas e eventos adversos, custo-utilidade/custo-efetividade/custo-benefício

S: Revisões sistemáticas e estudos econômicos

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva et al.¹¹. Também foi realizada uma projeção de gastos anuais de aquisição de Pirfenidona e Nintedanibe

para a SES-GO, caso fornecesse essas drogas para toda a população goiana que apresenta FPI.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados, que avaliaram a eficácia e segurança da utilização de Pirfenidona ou Nintedanibe para tratamento de FPI, com objetivo de prevenir exacerbações agudas da doença, diminuir o declínio da função pulmonar e aumentar a expectativa de vida; estudos de avaliação econômica (EAE), com análises de custo-efetividade ou custo-utilidade ou custo-benefício da utilização de Pirfenidona ou Nintedanibe para tratamento de FPI, comparados ao tratamento de cuidados paliativos ou outros tratamentos, apenas para o cenário brasileiro do SUS.

A revisão sistemática, para ser selecionada, deveria: ter sido publicada o mais recente possível; revisar o maior número de ensaios clínicos realizados até 2019 e que testassem Nintedanibe e/ou Pirfenidona; ter meta-análise, sumarizando os dados dos desfechos. Na escolha das revisões sistemáticas, foi feita a tentativa de incluir todos os ensaios clínicos disponíveis na literatura, sem deixar nenhum de fora. As revisões da Colaboração Cochrane tinham preferência na escolha. Não foram incluídas as revisões sistemáticas mais antigas ou que incluíam os mesmos ensaios clínicos já repetidos nas revisões selecionadas.

Levantamento bibliográfico

Foram realizados levantamentos bibliográficos nas bases de dados PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde, no mês de novembro de 2019. Adicionalmente, foi realizada busca bibliográfica no GOOGLE, para procura por EAE brasileiros. Os resultados dos levantamentos estão disponíveis no quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base	Estratégias	Resultados
Medline/ Pubmed	(((((("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields]	15

	AND "analysis"[All Fields] OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "data"[All Fields]) OR "cost benefit data"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analyses"[All Fields]) OR "cost utility analyses"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluations"[All Fields]) OR "economic evaluations"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("marginal"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "marginal analysis"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("marginal"[All Fields] AND "analyses"[All Fields]) OR "marginal analyses"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("costs"[All Fields] AND "benefits"[All Fields]) OR "costs and benefits"[All Fields]) AND pirfenidone	
	(((((("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit analysis"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "data"[All Fields]) OR "cost benefit data"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analyses"[All Fields]) OR "cost utility analyses"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluation"[All Fields]) OR "economic evaluation"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("economic"[All Fields] AND "evaluations"[All Fields]) OR "economic evaluations"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("marginal"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "marginal analysis"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("marginal"[All Fields] AND "analyses"[All Fields]) OR "marginal analyses"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "costs and benefits"[All Fields]) OR "costs and benefits"[All Fields]) AND nintedanib	10
	systematic[sb] AND (idiopathic pulmonary fibrosis pirfenidone)	15
	systematic[sb] AND (idiopathic pulmonary fibrosis nintedanib)	9
Google	pirfenidona estudo de custo-utilidade	19
	nintedanib estudo de custo-utilidade	12
Biblioteca virtual em saúde	(mh:("Análise Custo-Benefício")) AND (tw:(nintedanibe))	4
	(mh:("Análise Custo-Benefício")) AND (tw:(pirfenidona))	6

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 90 registros nas bases de dados consultadas. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas, para leitura completa do texto, doze publicações: 7 RS, 2 EAE e 1 estudo de análise de dados combinados de ECR.

Após a leitura dos textos completos das RS pelos revisores, de maneira independente e cega, inicialmente apenas uma RS¹² foi selecionada, pois atendiam aos critérios de inclusão, sendo a mais atual, com meta-análise e incluía o maior número de ECR, dentre todos os estudos existentes. Também foi selecionado um estudo¹³ de agrupamento de dados dos ECR sobre Nintedanibe, realizado pelos pesquisadores coordenadores desses ECR, com algumas informações adicionais de desfechos de interesse e que incluía estudo de extensão *open label*.

Após leitura completa dos textos de EAE, foram mantidos os 2 estudos brasileiros^{7,8} nesta revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com a ferramenta AMSTAR¹⁴, versão 1. Para avaliação da qualidade metodológica de estudos econômicos, foi utilizado o QHES *checklist*¹⁵, um instrumento criado e validado por Chiou et al. Esse instrumento atribui um peso para cada item, totalizando uma escala de 100 pontos, com pontuação máxima indicando maior qualidade. Para o estudo de agrupamento de dados dos ECR sobre Nintedanibe, não houve avaliação de qualidade por instrumento validado.

RESULTADOS

Análise das evidências disponíveis

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados nos Quadros 2, 3 e 4, e a respectiva avaliação da qualidade nos Quadros 5 e 6.

Quadro 2. Características da revisão sistemática.

Estudo	Skandamis ¹²
Objetivo	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise de rede para avaliar a eficácia e segurança de Pirfenidona e Nintedanibe para tratar pacientes com FPI
Métodos	<p>Desfechos estudados: declínio na CVF > 10%, exacerbações agudas, desistência/abandono de tratamento, mortalidade e EAG.</p> <p>Utilizou Ferramenta Cochrane de risco de viés (<i>Cochrane risk of bias tool</i>) para avaliar qualidade dos ECR. Utilizou o GRADE para avaliar qualidade combinada das evidências.</p> <p>RS de 6 ECR (Pirfenidona) + 4 ECR (Nintedanibe)</p> <p>ECR Nintedanibe (n=1279):</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOMORROW (fase II), n=170, 12 meses; 6/7. • INPULSIS I (fase III), n=511, 12 meses; 6/7. • INPULSIS II (fase III), n=548, 12 meses; 6/7. • Ogura et al. (2015), n=50, 12 meses; 1/7. <p>ECR Pirfenidona (n=1697):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAPACITY1 PIPF 006 (fase III), n=344 (placebo 173), 24 meses, qualidade 5/7. • CAPACITY 2 PIPF 004 (fase III), n=348 (placebo 174), 24 meses, qualidade 5/7. • SP-2 - Azuma et al. (2005), n=108 (placebo 73), 9 meses, qualidade 5/7. • SP-3 - Taniguchi et al. (2010), n=267 (placebo 104), 12 meses; qualidade 0/7. • ASCEND PIPF 016 - King Jr. et al. (2014), n=555 (placebo 277), 12 meses; qualidade 6/7. • Huang et al. (2015), n= 76 (placebo 38), 12 meses; qualidade 1/7.
Conclusões	<p>Nintedanibe e Pirfenidona, comparados a placebo, reduzem a prevalência de pessoas com taxa anual de declínio da CVF acima de 10% no percentual do valor predito (estatisticamente significativo).</p> <p>Aparentemente Nintedanibe e Pirfenidona, comparados a placebo, reduzem as taxas de exacerbações agudas e de mortalidade, porém essas diferenças não são estatisticamente significativas e não podem ser generalizadas.</p> <p>Aparentemente Nintedanibe e Pirfenidona, comparados a placebo, promovem maior taxa de abandono de tratamento, porém essas diferenças não são estatisticamente significativas e não podem ser generalizadas.</p> <p>Nintedanibe e Pirfenidona tem a mesma taxa de EAG que o placebo.</p> <p>Não há diferenças estatísticas significativas entre Nintedanibe e Pirfenidona nos quatro desfechos estudados.</p> <p>As pesquisas experimentais demonstraram que Nintedanibe e Pirfenidona são medicamentos comprovadamente seguros e eficazes para promover redução no declínio da CVF em parte dos pacientes com IPF. Não há evidências estatísticas generalizáveis para afirmar que reduzem taxas de exacerbações agudas e de mortalidade.</p>

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características da revisão sistemática.

Estudo	Skandamis ¹² - continuação
Conclusões	<p>Taxa anual de declínio acima de 10% no percentual da CVF predita:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nintedanibe vs. placebo: OR 0,59 [0,41; 0,84] IC95% , diferença significativa, I²= 48%, meta-análise com substancial heterogeneidade • Pirfenidona vs. placebo: OR 0,54 [0,37; 0,8] IC95%, diferença significativa, I²= 53%, meta-análise com substancial heterogeneidade • Pirfenidona vs. Nintedanibe: OR 0,91 [0,45; 2,03] IC95%, diferença não significativa, baixa qualidade (GRADE ⊕⊕○○) <p>Taxa de exacerbações agudas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nintedanibe vs. placebo: OR 0,61 [0,2; 1,9] IC95%, diferença não significativa, I²= 77%, meta-análise com considerável heterogeneidade • Pirfenidona vs. placebo: OR 0,77 [0,26; 2,28] IC95%, diferença não significativa • Pirfenidona vs. Nintedanibe: OR 0,39 [0,0; 15,53] IC95%, diferença não significativa, baixa qualidade (GRADE ⊕⊕○○) <p>Mortalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nintedanibe vs. placebo: OR 0,7 [0,45; 1,09] IC95% , diferença não significativa, I²= 0%, meta-análise com baixa heterogeneidade • Pirfenidona vs. placebo: OR 0,68 [0,46; 1,03] IC95%, diferença não significativa, I²= 0%, meta-análise com baixa heterogeneidade • Pirfenidona vs. Nintedanibe: OR 0,93 [0,38; 1,94] IC95%, diferença não significativa, baixa qualidade (GRADE ⊕⊕○○) <p>Desistência/abandono de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nintedanibe vs. placebo: OR 1,61 [1,13; 2,28] IC95% , diferença significativa, I²= 17%, meta-análise com baixa heterogeneidade • Pirfenidona vs. placebo: OR 1,27 [0,96; 1,68] IC95%, diferença não significativa, I²= 0%, meta-análise com baixa heterogeneidade • Pirfenidona vs. Nintedanibe: OR 0,75 [0,33; 1,27] IC95%, diferença não significativa; baixa qualidade das evidências (GRADE ⊕⊕○○). <p>EAG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nintedanibe vs. placebo: OR 0,99 [0,78; 1,28] IC95% , diferença não significativa, I²= 0%, meta-análise com baixa heterogeneidade • Pirfenidona vs. placebo: OR 1,00 [0,78; 1,29] IC95%, diferença não significativa, I²= 0%, meta-análise com baixa heterogeneidade • Pirfenidona vs. Nintedanibe: OR 1,02 [0,62; 1,62] IC95%, moderada qualidade (GRADE ⊕⊕⊕○), diferença não significativa <p>Declínio na CVF de percentual < 10% do valor predito: NNT = 9 [7; 22] IC 95%</p> <p>Desistência/abandono de tratamento: NNT = 12 [7; 58] IC 95%</p>
Limitações	<p>O pequeno número de estudos incluídos, resultando em baixa certeza nas estimativas para as comparações.</p> <p>Não houve ensaios <i>head-to-head</i> (frente a frente) entre nintedanibe e Pirfenidona para comparar o resultado entre os dois medicamentos. A comparação realizada é indireta.</p>
Evidência	AMSTAR 7/11

Quadro 3. Características do estudo com análise de dados combinados de ECRs.

Estudo	Lancaster ¹³
Objetivo	Utilizar dados de 9 ECR internacionais de Fase II / III, realizados em pacientes com FPI e comprometimento leve ou moderado da função pulmonar, para estender a caracterização do perfil de segurança e tolerabilidade do Nintedanibe e investigar seus efeitos na sobrevida
Métodos	<p>ECR Nintedanibe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOMORROW (fase II), 52 semanas, NCT00514683. • TOMORROW <i>open label extension</i>, NCT01170065. • INPULSIS I e II (fase III), 52 semanas, NCT01335464 e NCT01335477. • INPULSIS-ON (<i>open label extension</i>), NCT01619085. • Fase III, NCT01979952 <p>Os dados dos pacientes tratados com ≥ 1 dose de Nintedanibe 150 mg duas vezes por dia, nos ensaios supracitados, foram combinados para formar um grupo reunido de Nintedanibe.</p> <p>Os pacientes que foram randomizados para receber placebo ou Nintedanibe 50 mg uma vez ao dia, 50 mg duas vezes por dia ou 100 mg duas vezes por dia na fase duplo-cego do estudo TOMORROW não foram incluídos na população combinada de Nintedanibe, mesmo se recebeu uma dose de Nintedanibe 150 mg duas vezes por dia no estudo de extensão.</p> <p>Os pacientes que mudaram de placebo cego para Nintedanibe na fase <i>open label</i> no INPULSIS-ON e no estudo de Fase IIIb foram analisados como parte da população conjunta de Nintedanibe, desde a primeira dose de Nintedanibe.</p> <p>Os pacientes tratados com ≥ 1 dose de placebo nos estudos TOMORROW, INPULSIS e Fase IIIb foram agrupados para formar um grupo placebo.</p> <p>População combinada tratada com Nintedanibe: n=1126. Maioria era homens (78,3%) e brancos (61,7%).</p> <p>População combinada tratada com placebo: n=565.</p> <p>INPULSIS: Nintedanibe, n=638; placebo, n=423.</p> <p>O tempo de exposição ao Nintedanibe era $\bar{x}(s) = 27,7(20,5)$ meses, com máximo de 93,1.</p> <p>O tempo de exposição ao placebo era $\bar{x}(s) = 10,4(3,1)$ meses, com máximo de 13,1.</p>
Conclusões	<p>Os autores concluem que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nos 1126 pacientes com FPI tratados com Nintedanibe por um período médio de 28 meses, os eventos adversos foram administráveis para a maioria dos pacientes; • o perfil de eventos adversos do Nintedanibe na população agrupada foi consistente com o observado nos estudos INPULSIS, sem novos sinais de segurança observados; • análises exploratórias baseadas na extrapolação dos dados de sobrevida sugerem que os pacientes com FPI tratados com Nintedanibe têm maior expectativa de vida do que aqueles que não recebem tratamento.

Continua na próxima página...

Quadro 3. Características do estudo com análise de dados combinados de ECRs.

Estudo	Lancaster ¹³ - continuação
Conclusões	<p>Diarreia era o EA mais frequente nos pacientes tratados com Nintedanibe, com 76,5 eventos por 100 pacientes expostos-ano. No placebo do INPULSIS I e II, diarreia tinha 25,6 eventos por 100 pacientes expostos-ano.</p> <p>O EA de elevação das enzimas hepáticas era 12,1 (Nintedanibe) versus 3,4 (placebo do INPULSIS I e II) eventos por 100 pacientes expostos-ano.</p> <p>O EA de sangramento era 9,3 (Nintedanibe-população combinada) versus 10,2 (placebo do INPULSIS I e II) eventos por 100 pacientes expostos-ano, sendo mais comum epistaxe e hemoptise.</p> <p>O EA de eventos cardiovasculares maiores era 3,7 (Nintedanibe-população combinada) versus 2,7 (placebo do INPULSIS I e II) eventos por 100 pacientes expostos-ano.</p> <p>O EA de Infarto do Miocárdio era 1,1 (Nintedanibe-população combinada) versus 0,5 (placebo do INPULSIS I e II) eventos por 100 pacientes expostos-ano.</p> <p>A taxa de EAG era 64,6 eventos por 100 pacientes expostos-ano na população combinada exposta ao Nintedanibe.</p> <p>O EAG mais comum era piora da doença e exacerbações agudas, sendo 8,4 (Nintedanibe-população combinada) versus 11,4 (placebo do INPULSIS I e II) eventos por 100 pacientes expostos-ano.</p> <p>O segundo EAG mais frequente era pneumonia, sendo 4,2 (Nintedanibe-população combinada) versus 5,3 (placebo do INPULSIS I e II) eventos por 100 pacientes expostos-ano.</p> <p>O número de mortes era: 253/1126 (22,5%) (Nintedanibe-população combinada) e 57/565 (10,1%) (placebo-população combinada).</p> <p>Conforme estimativas, considerando os dados combinados de todos os estudos, Nintedanibe promove maior tempo de sobrevida. Em estimativa baseada em distribuição Weibull, o tempo de sobrevida foi estimado em Med= 8,5 anos e \bar{x}=11,6 anos [9,6; 14,1] IC95% (Nintedanibe-população combinada) versus med=3,3 anos e \bar{x}=3,7 [2,5; 5,4] IC95% (placebo-população combinada). Em estimativa baseada em distribuição exponencial, o tempo de sobrevida foi estimado em Med= 9,1 anos e \bar{x}=13,1 anos [11,6; 14,9] IC95% (Nintedanibe-população combinada) versus med= 7,0 anos e \bar{x}=10,1 [7,8; 13,0] IC95% (placebo-população combinada).</p>
Limitações	<p>Exclusão de pacientes que apresentavam comprometimento grave da função pulmonar, apresentavam certas comorbidades ou usavam anticoagulantes de dose máxima. Viés de seleção nos pacientes que entraram nos ensaios de extensão <i>open label</i>, em que esses pacientes provavelmente têm uma doença mais branda e seja mais capazes de tolerar o Nintedanibe do que aqueles que interromperam durante o estudo principal.</p> <p>A não apresentação dos valores de mediana do gráfico de Kaplan-Meier limita a interpretação de que Nintedanibe promove aumento de sobrevida de pacientes com IPF.</p> <p>Foi utilizado apenas um método de combinação de dados (simple pooling), que é metodologicamente fraco, pois ignora as características dos subgrupos ou estudos individuais que estão sendo agrupados e pode produzir resultados espúrios ou contra-intuitivos¹⁶. Uma meta-análise é mais poderosa, porque os dados de subgrupos ou estudos individuais são pesados primeiro e depois combinados, evitando assim alguns dos problemas do simples agrupamento¹⁶.</p>
Evidência	NÃO SE APLICA (não foi utilizado instrumento para analisar a qualidade do estudo)

Quadro 4. Características dos estudos econômicos.

Estudo	CONITEC ⁸
Objetivo	Analisar as evidências científicas apresentadas pela indústria (Boehringer Ingelheim) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Nintedanibe 100 e 150 mg, para FPI, visando avaliar a sua incorporação no SUS.
Métodos	Foram realizados: uma revisão rápida de evidências de ensaios clínicos; um estudo econômico de custo-efetividade e custo-utilidade, com modelo de Markov, comparando Nintedanibe ao cuidado padrão (melhores cuidados de suporte/cuidados paliativos), com horizonte temporal de 10 anos, considerando apenas custos diretos, sem incluir custos indiretos (na perspectiva social), com análise de sensibilidade e taxa de desconto de 5%.
Conclusões	A decisão da CONITEC foi de não incorporar Nintedanibe como tecnologia para tratamento de FPI no SUS. Nintedanibe tinha maior utilidade que o cuidado padrão, mas com custo incremental. A RCUI era de R\$ 606.140,45/AVAQ ganho, sendo: Nintedanibe – custo total = R\$ 290.859,58; utilidade = 3,32 AVAQ ganhos; RCU = R\$ 87.608,31. Cuidado padrão – custo total = R\$ 69.506,42; utilidade = 2,95 AVAQ ganhos; RCU = R\$ 23.561,50. A RCUI está bem acima de um LDAP de R\$ 98.241,00. Talvez isto influenciou a decisão da CONITEC (interpretação dos autores desta revisão).
Limitações	Os dados de eficácia foram projetados para 10 anos com base nos dados de 12 meses dos estudos INPULSIS 1 e 2. Os dados de eficácia foram obtidos de uma comparação indireta. A coorte hipotética que distribui os pacientes em cada um dos estados de saúde baseou-se em resumos de congresso. Tanto esse quanto os estudos INPULSIS I e II e o seu estudo de dados agrupados não disponibilizam a informação sobre a característica em termos de CVF da população do estudo. O estudo INPULSIS tinha predominantemente pacientes com doença leve (CVF % predito >70). Os dados de mortalidade e sobrevida foram obtidos por meio de extrapolação paramétrica dos dados com base em análise de sobrevida dos estudos INPULSIS I e II. O nível de certeza (qualidade da evidência) avaliada pelo sistema GRADE foi baixo. Os dados referentes às probabilidades de exacerbação aguda foram obtidos por meio de extrapolação paramétrica dos dados com base em análise de sobrevida dos estudos INPULSIS I e II. O nível de certeza (qualidade da evidência) avaliada pelo sistema GRADE para o desfecho foi muito baixa indicando acrescentando um considerável nível de incerteza ao modelo. A análise de sensibilidade não incluiu possíveis variações do preço do medicamento em relação a isenção de impostos sugeridos pelo demandante assim como a variação na proporção de pacientes que precisam de um ajuste de dose durante o tratamento.
Evidência	60/100

Continua na próxima página...

Quadro 4. Características dos estudos econômicos.

Estudo	CONITEC ⁷
Objetivo	Analisar as evidências científicas apresentadas pela Roche sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Pirfenidona 267 mg para FPI, visando avaliar a sua incorporação no SUS.
Métodos	Foram realizados: uma revisão rápida de evidências de ensaios clínicos; um estudo econômico de custo-efetividade e custo-utilidade, com modelo de Markov, comparando Pirfenidona ao cuidado padrão (melhores cuidados de suporte/cuidados paliativos), com horizonte temporal (até o fim da vida), considerando apenas custos diretos, sem incluir custos indiretos (na perspectiva social), com análise de sensibilidade e taxa de desconto de 5%.
Conclusões	<p>A decisão da CONITEC foi de não incorporar Pirfenidona como tecnologia para tratamento de FPI no SUS.</p> <p>Pirfenidona tinha maior utilidade que o cuidado padrão, mas com custo incremental. A RCEI era de R\$ 356.534,00 por anos de vida livre de progressão e de R\$ 85.987,00 por ano de vida ganho, sendo:</p> <p>Pirfenidona – custo total = R\$ 213.268,00; utilidade = 6,64 anos de vida ganhos; RCE = R\$ 32.118,67.</p> <p>Cuidado padrão – custo total = R\$ 34.729,00; utilidade = 4,56 AVAQ ganhos; RCE = R\$ 7.616,01.</p> <p>Na análise de sensibilidade, a Pirfenidona é mais eficaz que tratamento padrão em todas as simulações, porém com incremento de custos.</p> <p>A RCEI para anos de vida ganhos está abaixo de um LDAP de R\$ 98.241,00 (3 vezes o PIB per capita brasileiro), porém a RCEI para anos de vida livres de progressão está bem acima do LDAP supracitado. Talvez isto influenciou a decisão da CONITEC (interpretação dos autores desta revisão).</p>
Limitações	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Os parâmetros selecionados para a análise de sensibilidade probabilística não foram informados.</p> <p>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.</p>
Evidência	60/100

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	AMSTAR Item											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	#Sim
Skandamis et al. ¹²	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	S	7

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos econômicos incluídos.

Estudo econômico	QHES checklist																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total
CONITEC ⁸	7	4	8	1	9	6	0	7	0	0	7	0	0	0	8	3	60
CONITEC ⁷	7	4	8	1	9	6	0	7	0	0	7	0	0	0	8	3	60

DISCUSSÃO

Síntese dos resultados

O primeiro ponto importante a considerar é que as drogas em questão se destinam a tratar uma doença que é rara, grave, degenerativa e de evolução inexorável.

Sendo uma doença com baixa incidência e prevalência, há dificuldade de recrutamento de indivíduos nos estudos, o que limita a capacidade de fazer inferências estatísticas confiáveis. Ainda, como doença grave cujas vítimas geralmente evoluem para óbito em curto período de tempo (2-3 anos, em média), o seguimento a longo prazo dos estudos fica comprometido.

Até o momento não foi descoberta qualquer terapia que produzisse resultados verdadeiramente animadores seja para o paciente, a equipe profissional assistente ou os gestores de saúde.

Houve um grande esforço da indústria farmacêutica, com elevados investimentos de pesquisa que resultaram no lançamento, ao mercado, de duas drogas de altos custos que, no entanto, alteram os desfechos analisados de maneira muito pobre.

A mortalidade não se alterou de forma estatisticamente significativa nem mesmo naqueles

pacientes considerados a princípio como bons respondedores ao tratamento. Não houve redução na taxa anual de exacerbações agudas, que levam a hospitalizações e redução da qualidade de vida.

A questão dos efeitos colaterais, de forma alguma desprezível com as drogas em tela, não só levou a desfechos desfavoráveis em alguns estudos como também foi o grande responsável pelo abandono do tratamento.

A RS¹² incluída pode ser considerada de baixa a média qualidade, conforme a pontuação do AMSTAR. As análises econômicas incluídas apresentam potencial conflito de interesse, pois foram elaboradas pelas indústrias farmacêuticas, que produzem os dois medicamentos analisados. O estudo¹³ de combinação de dados oriundos de ECR não é muito confiável, visto que não utiliza método estatístico apropriado para combinar dados, que é a meta-análise. Os EAE brasileiros^{7,8} podem ser considerados de baixa a média qualidade, conforme a pontuação do QHES.

A RS¹² mostrou que o único desfecho favorável foi a redução inferior a 10% nos valores percentuais preditos da CVF. Em termos clínicos, este dado pode se traduzir como um retardo na progressão da doença que, no entanto, não se refletiu em ganho de sobrevida ou redução das agudizações clínicas da FPI.

A análise dos estudos econômicos^{7,8} para a realidade brasileira se mostrou bastante desanimadora, posto que o custo muito elevado das tecnologias, com benefícios pequenos, demonstrou uma RCE ou RCU desfavoráveis.

Ressalva pode ser feita se, em uma negociação mais favorável, a nível federal por exemplo, o preço do medicamento pode ser reduzido. No relatório da CONITEC⁷ para Pirfenidona, a indústria se propôs a reduzir o preço 55% do preço máximo de fábrica. Isto poderia tornar aceitável o custo de incorporação dos medicamentos, caso haja esse acordo entre indústria e SES-GO.

Projeção de gastos para Goiás

No período de 2013 a 2019 foram mais de 161 solicitações de Nintedanibe e 73 solicitações de Pirfenidona à SES-GO, via judicial ou pré-judicial (via acordo com o Ministério Público e Defensoria Pública de Goiás).

Considerando que:

- Na Europa, a prevalência de FPI é referida como 1,25 a 23,4 casos por 100.000 habitantes, na população em geral.¹² Não existem estudos epidemiológicos brasileiros que estimem, com segurança, qual a prevalência no Brasil.
- A população goiana é estimada em 7.116.143 habitantes, em 2020, e em 7.474.621 habitantes, em 2024, conforme o IBGE¹⁷.
- Portanto, estima-se que em Goiás, em 2020, existem de 89 a 1665 casos de indivíduos com FPI, e em 2024 existirão 94 a 1749 casos.
- Visto que foram 234 pessoas que solicitaram Nintedanibe ou Pirfenidona à SES-GO devido a FPI, corrige-se a estimativa mínima para 234 indivíduos com essa doença em Goiás nos anos de 2020 e 2024.
- A taxa de diagnósticos é de 47% (conforme informações de estudos mencionados na p. 53, no relatório da CONITEC⁷), portanto haveria um número máximo de 783 solicitantes de medicações para FPI em Goiás, em 2020, e 822 solicitantes em 2024.
- Para o preço de fábrica anteriormente mencionado, a dose diária de duas cápsulas de 150 mg de nintedanibe tem um valor de R\$ 391,727. Os custos anuais são de R\$ 142.980,36.
- Para o preço de fábrica anteriormente mencionado, a dose diária de 9 cápsulas de 267 mg de Pirfenidona tem um valor de R\$ 275,353. Os custos anuais são de R\$ 100.503,85.

Portanto, a projeção de gastos anuais da SES-GO com Nintedanibe em 2020, caso esta droga estivesse padronizada na assistência farmacêutica do componente especializado, seria de R\$ 33.457.404,24, para 234 usuários, e R\$ 111.953.622,88, para 783 usuários. Com valores populacionais de 2024, mas aos preços de 2020, a projeção de gastos anuais seria de R\$ 117.529.855,92, para 822 usuários. A indústria pode conceder um desconto de, até, 55% sobre o preço máximo. Nesse caso, os valores seriam: para 2020, de R\$ 15.055.831,91 a R\$ 50.379.129,85, e para 2024, com máximo de R\$ 52.888.435,16.

A projeção de gastos anuais para Pirfenidona em 2020 seria de R\$ 23.517.900,90, para 234 usuários, e R\$ 78.694.514,55, para 783 usuários. Com valores populacionais de 2024, mas aos preços de 2020, a projeção de gastos anuais seria de R\$ 82.614.164,70, para 822 usuários. Com desconto de 55% sobre o preço máximo de fábrica, os valores seriam: para 2020, de R\$ 10.583.055,41 a R\$35.412.531,55, e para 2024, com máximo de R\$37.176.374,12.

Considerando que:

- O ECR INPULSIS,¹⁸ de fase III de Nintedanibe, demonstrou que cerca de 70,1% dos pacientes com FPI em uso de Nintedanibe tem um declínio menor que 10% no valor percentual predito da CVF, em um período de 12 meses de tratamento. Os pacientes apresentavam valores iniciais de 50% ou mais no percentual predito da CVF, antes de iniciar tratamento e tinham forma moderada a grave da doença.
- Um estudo¹⁹ com dados combinados de ECR fase III de Pirfenidona demonstrou que cerca de 85% dos pacientes com FPI em uso de Pirfenidona tem um declínio menor que 10% no valor percentual predito da CVF, em um período de 12 meses de tratamento. Os pacientes apresentavam valores iniciais de 50% ou mais no percentual predito da CVF, antes de iniciar tratamento e tinham forma moderada a grave da doença.

Portanto, se a SES-GO seguir os mesmos critérios do NICE^{9,10} para manter o tratamento com essas drogas (o paciente deve ter redução menor que 10% no valor percentual predito da CVF em um ano de tratamento com o medicamento), a projeção de gastos anuais com Nintedanibe, ao preço máximo de fábrica, em 2020 seria de R\$ 23.453.640,37 a R\$ 78.479.488,94, e em 2024, com um valor máximo de R\$ 82.388.429,00; com desconto de 55% sobre o preço máximo de fábrica, em 2020 o custo anual seria de R\$10.554.138,17 a R\$35.315.770,02, em 2024 com máximo de R\$37.074.793,05. Ao preço máximo de fábrica, a projeção de gastos anuais com Pirfenidona em 2020 seria de R\$ 19.990.215,77 a R\$ 66.890.337,37, e em 2024, com um máximo de R\$ 70.222.040,00; já com desconto de 55% sobre o preço máximo, em 2020 os valores seriam de R\$8.995.597,09 a R\$30.100.651,82, em 2024 com máximo de R\$31.599.918,00.

Estas estimativas não consideraram outras variações que podem aumentar ou reduzir gastos,

como: variações no tratamento, como redução de dose para a Pirfenidona; abandono de tratamento, devido a EA; taxa de difusão, que é o aumento progressivo no proporção percentual de solicitantes da droga, que nunca é de 100% no primeiro ano após a padronização de um tratamento; etc.. Todavia, os valores apresentados representam uma estimativa que permite à gestão da SES-GO vislumbrar um teto máximo possível de gastos futuros com a medicação, que pode ser viável ou não a longo prazo, ao se considerar o orçamento atual e futuras fontes financeiras.

CONCLUSÃO

As evidências demonstram que, Nintedanibe e Pirfenidona, comparados aos tratamentos de suporte de uso corrente no SUS: são eficazes em retardar a deterioração da função pulmonar em parte dos pacientes, mas não reduzem as taxas de mortalidade ou de exacerbações agudas da doença; são drogas seguras, com baixa incidência de EAG que levavam a desfechos desfavoráveis e abandono de tratamento. Os estudos clínicos disponíveis tiveram um acompanhamento curto (geralmente de 12 meses para Nintedanibe e 24 meses para Pirfenidona), isto pode se um viés que dificultou a estimativa dos reais efeitos dessas drogas sobre a mortalidade.

As evidências econômicas brasileiras disponíveis não permitem concluir que o tratamento com Nintedanibe ou Pirfenidona sejam custo-efetivos no contexto do SUS.

Considerando diversos cenários, a projeção de gastos indica que a SES-GO poderia ter um gasto anual com aquisição de Nintedanibe, em 2020, que poderia variar de R\$ 10.554.138,17 a R\$ 111.953.622,88. Para compra de Pirfenidona, seria de R\$ 8.995.597,09 a R\$ 78.694.514,55. Esses custos seriam incrementais, com aumento de gastos para a SES-GO, exclusivamente, sem contar com financiamento compartilhado do orçamento federal ou municipal.

Para obter melhor relação de custo-benefício, a SES-GO poder seguir as mesmas regras do NICE, padronizando esses medicamentos apenas para pacientes com valores de CVF acima de 50% do valor predito e com comprovado retardo da progressão da doença no uso da medicação (que tem declínio menor que 10% no valor percentual predito da CVF em um período de 12

meses de tratamento). Ainda, a SES-GO pode solicitar o mesmo desconto proposto ao governo federal: de 55% sobre o preço de fábrica.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Aurélio não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Rafael não tem vínculo com indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2019 Sep 27];183(6):788–824. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471066>
2. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH da, Jezler S, Lima MS, Rufino R, et al. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Sep 27];41(5):454–66. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132015000500454&lng=en&tlng=en
3. NICE Nacional Institute for Health and Care Excellence. Overview | Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. London: NICE; 2017 [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163>
4. Raghu G, Rochweg 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* [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2019 Sep 27];192(2):e3–19. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201506-1063ST>
5. Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Esbriet (pirfenidona) [Internet]. Rio de Janeiro: Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.; 2018 [cited 2019 Sep 27]. p. 8. Available from: <https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/e/esbriet/Bula-Esbriet-Paciente.pdf>
6. Boehringer Ingelheim do Brasil. Ofev (esilato de nintedanibe) [Internet]. Itaprecica da

- Serra: Boehringer Ingelheim do Brasil; 2016 [cited 2019 Sep 27]. p. 6. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24130942016&pIdAnexo=3969021
7. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Pirfenidona para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2019 Sep 27]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Pirferidona_Fibrose PulmonarIdioptica_CP65_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Pirferidona_Fibrose_PulmonarIdioptica_CP65_2018.pdf)
 8. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2019 Sep 27]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Nintedanibe_FPI.pdf
 9. NICE Nacional Institute for Health and Care Excellence. Overview | Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis | Guidance | NICE [Internet]. London: NICE; 2016 [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379>
 10. NICE Nacional Institute for Health and Care Excellence. Overview | Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis | Guidance | NICE [Internet]. London: NICE; 2018 [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta504>
 11. Silva MT, Silva EN Da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: A Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):1–7.
 12. Skandamis A, Kani C, Markantonis SL, Souliotis K. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Drug Assess* [Internet]. 2019;8(1):55–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/21556660.2019.1597726>
 13. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, Inoue Y, Wachtlin D, Loaiza L, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: Pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):1–7.
 14. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2007 Dec 15 [cited 2019 Sep 30];7(1):10. Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-7-10>
 15. Chiou C-F, Hay JW, Wallace JF, Bloom BS, Neumann PJ, Sullivan SD, et al. Development and Validation of a Grading System for the Quality of Cost-Effectiveness Studies. *Med Care* [Internet]. 2003 Jan [cited 2019 Sep 30];41(1):32–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544542>

16. Bravata DM, Olkin I. Simple Pooling versus Combining in Meta-Analysis. *Eval Health Prof [Internet]*. 2001 Jun 24 [cited 2019 Oct 8];24(2):218–30. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/01632780122034885>
17. IBGE. IBGE | Projeção da população [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
18. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med [Internet]*. 2014 May 29 [cited 2020 Apr 1];370(22):2071–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402584>
19. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Bois RMD, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016 Jan 1;47(1):243–53.