

Nota Técnica 189103

Data de conclusão: 04/01/2024 13:59:56

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Velho/RO

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: 1º Juizado Especial da Fazenda Pública de Porto Velho

Tecnologia 189103

CID: J84.1 - Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose

Diagnóstico: Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: AZATIOPRINA

Via de administração: VO

Posologia: azatioprina, 50 mg 0.5 comp 1x/dia por 4 semanas, após 1 comprimido 1x/dia por 4 semanas,. Acréscimo até 3 comprimidos ao dia por tempo indeterminado

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: AZATIOPRINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticosteroides e tratamento de suporte

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: AZATIOPRINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: AZATIOPRINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: AZATIOPRINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A eficácia da azatioprina no tratamento das fibroses pulmonares idiopáticas foi avaliado em uma revisão sistemática em rede publicada em 2016. Nesta revisão, diversos tratamentos para a FPI foram comparados. Trinta estudos, envolvendo 16 terapias e 6865 pacientes, foram incluídos; 85 pacientes fizeram uso de azatioprina. Os desfechos analisados foram mortalidade por causa respiratória, mortalidade por todas as causas e uma diminuição maior que 10% da CVF. Três tratamentos (pirfenidona, nintedanibe e varfarina) apresentaram desfechos melhores em relação a acetilcisteína e azatioprina usados em combinação; no entanto, nenhum dos tratamentos analisados foi superior a placebo. A combinação de azatioprina com acetilcisteína correspondeu ao tratamento com os piores desfechos em termos de mortalidade por todas as causas (10).

Outra metanálise em rede, mais recente, incluiu 32 estudos e 10326 pacientes com FPI. Diversos tratamentos foram comparados, inclusive a combinação de azatioprina com corticosteroide sistêmico. A combinação de azatioprina com corticosteroide esteve associada a maior mortalidade (risco relativo (RR) 4,76, 95% CI 0,95-50), aumento no declínio da CVF (-9.17%, 95% CI -20.05 a 1.62) e aumento no risco de exacerbação aguda, quando em combinação com acetilcisteína (RR 3.7, 95% CI 1.1 - 14.3) (11).

O uso de azatioprina, prednisolona e micofenolato de mofetil, entre outras medicações, é contraindicado na diretriz britânica do tratamento da FPI (12).

No que tange especificamente ao uso da azatioprina no tratamento da PH, não encontramos ensaios clínicos randomizados avaliando esta questão. Um estudo retrospectivo avaliou 62 pacientes com PH que fizeram uso de azatioprina. A média de idade dos pacientes era de 58,7 anos e 64,5% eram mulheres; os principais agentes implicados com o diagnóstico de PH eram exposição a pássaros (em 64,5%) e fungos (em 9,7%). Mais de 90% dos pacientes também fizeram uso de corticoides sistêmicos. 43,5% dos pacientes necessitaram descontinuar o tratamento com azatioprina, mais de um quarto deles por conta de toxicidade hepática atribuída à droga. A média dos pacientes teve melhora na CVF após 12 meses de tratamento (77.4% ± 24.6 ao final de 12 meses contra 72.7% ± 20.4 no início do tratamento, $p < 0.05$). Nos outros parâmetros analisados (capacidade pulmonar total e teste de caminhada de 6 minutos) não houve diferença ao longo do tempo. Ressaltamos que se trata de estudo observacional e sem grupo comparador, portanto não resta claro se os achados não poderiam ser atribuídos à cessação da exposição ao agente implicado na PH (13).

Outro estudo observacional comparou, retrospectivamente, pacientes com diagnóstico de PH submetidos a terapias imunossupressoras. Estes pacientes foram comparados com pacientes portadores de PH que não fizeram uso destas terapias. Do total de 93 pacientes tratados com imunossupressores, 41 foram tratados com prednisona em monoterapia, 24 também receberam azatioprina e 28 receberam micofenolato de mofetila. Após 4 semanas de terapia, 5 pacientes no grupo azatioprina apresentaram efeitos adversos não respiratórios e foram submetidos a troca de terapia para micofenolato de mofetila. Pacientes que fizeram uso de azatioprina eram mais jovens, tinham maior frequência de opacidades em vidro-fosco na tomografia de tórax e foram submetidos com maior frequência a biópsia pulmonar. Pacientes

recebendo terapias imunossupressoras, em comparação com pacientes que não receberam nenhum imunossupressor, apresentaram maior declínio do CVF após 36 meses (–10.0% vs. –1.3%, $p=0.042$). Ainda, o uso de terapia imunossupressora esteve fortemente associada à maior mortalidade após 60 meses (hazard ratio (HR) 4.95, 95% CI 1.51–16.20; $p<0.01$). Não houve diferença na mortalidade livre de transplante entre pacientes recebendo cada uma das terapias (14).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
AZATIOPRINA	50 MG COM REV6 CX BL AL PLAS TRANS X 200		R\$ 481,55	R\$ 2.889,30

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no estado de Rondônia (ICMS 17,5%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em dezembro de 2023 e com os dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento, considerando a alternativa mais econômica disponível.

Não encontramos análise de custo-efetividade do uso de azatioprina no tratamento da PH ou de outras fibroses pulmonares. Tampouco encontramos parecer de agências internacionais como NICE e CADTH.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado no caso em tela.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: AZATIOPRINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não foram encontradas evidências de benefício do uso de azatioprina em pacientes com pneumonite por hipersensibilidade, tampouco em outros subgrupos de fibrose pulmonar. Não há ensaios clínicos avaliando o uso no caso específico do caso em tela; estudos observacionais não demonstraram benefício consistente e há potencial malefício em termos de aumento de mortalidade com o uso de terapias imunossupressoras.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Epidemiology, causes, and pathogenesis. UpToDate [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-epidemiology-causes-and-pathogenesis>
2. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Clinical manifestations and diagnosis. 2022. UpToDate [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
3. Cool C. Idiopathic interstitial pneumonias: Classification and pathology. UpToDate, 25 Feb 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-interstitial-pneumonias-classification-and-pathology>
4. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. Mar 2017;55(2):94–103
5. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis>
6. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática; 26 de dezembro de 2018. Relatório nº 419.
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. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, BattleE, du Bois RM. Long-term Course and Prognosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the New Millennium. *Chest*. 2011;140(1), 221–229. doi:10.1378/chest.10-2572 .
9. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Treatment, prognosis, and prevention. 2023. UpToDate [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-treatment-prognosis-and-prevention>.
10. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*. 2016 Mar;149(3):756-66. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.013. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26836914.
11. Pitre T, Mah J, Helmeczi W, Khalid MF, Cui S, Zhang M, Husnudinov R, Su J, Banfield L, Guy B, Coyne J, Scallan C, Kolb MR, Jones A, Zeraatkar D. Medical treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Thorax*.

12. National Institute for Health and Care Excellence. Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management: clinical guideline. 2013. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG163/chapter/recommendations>
13. Terras Alexandre A, Martins N, Raimundo S, Melo N, Catetano Mota P, Novais E Bastos H, Pereira JM, Cunha R, Guimarães S, Souto Moura C, Morais A. Impact of Azathioprine use in chronic hypersensitivity pneumonitis patients. Pulm Pharmacol Ther. 2020 Feb;60:101878. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101878. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31862300.
14. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, Bhanot D, Robinson L, Bullick S, Chen L, Hsu S, Churpek M, Hedeker D, Montner S, Chung JH, Husain AN, Noth I, Strek ME, Vij R. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. ERJ Open Res. 2017 Aug 17;3(3):00016-2017. doi: 10.1183/23120541.00016-2017. PMID: 28845429; PMCID: PMC5570511.

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente de 49 anos, portador de doença pulmonar fibrosante, diagnosticado com pneumonite de hipersensibilidade. Realiza acompanhamento desde 2022 em serviço de pneumologia por quadro de dispneia progressiva, atualmente com necessidade de oxigenoterapia domiciliar. Há relato de exposição ocupacional a poeiras orgânicas - o paciente trabalhou em serraria, garimpo e na construção civil. Foi anexado laudo de tomografia computadorizada de tórax denotando espessamento dos septos interlobares e faveolamento pulmonar, compatível com pneumonia intersticial usual (PIU). Foi anexado laudo de espirometria de março/23 com CVF de 26% do previsto, VEF1 de 32% do previsto e uma relação VEF1/CVF de 125%. Não há relato de tratamentos prévios. Neste contexto, pleiteia azatioprina.

A pneumonia de hipersensibilidade (PH) consiste em uma reação imunológica a um agente inalado. Diversos agentes estão envolvidos, como resíduos da manufatura têxtil e do plástico, poeira orgânica presente na agricultura (em particular em regiões de alta umidade relativa do ar) e na construção civil, e até mesmo alguns microorganismos, como *Mycobacterium avium* e fungos do gênero *Aspergillus* sp (1). Uma das manifestações da PH é um quadro de fibrose pulmonar sem achados que indiquem diagnóstico alternativo (como sarcoidose, doenças reumatológicas e exposição a drogas) e com história compatível de exposição a agentes usualmente implicados no desenvolvimento da PH (2).

A fibrose pulmonar é definida como uma cronificação da pneumonia intersticial fibrosante progressiva, que pode ser definida como idiopática quando não são identificadas causas secundárias. É caracterizada pela tosse não produtiva ao longo de vários meses e piora progressiva da falta de ar (dispneia) e função pulmonar, podendo levar a óbito por insuficiência

respiratória. Tanto incidência quanto prevalência são maiores em homens e aumentam com a idade, sendo rara em pessoas com menos de 50 anos. Entre os fatores de risco destacam-se tabagismo e exposição a metais, madeira e outros tipos de poeira orgânica (3-5). O diagnóstico pode ser realizado na ausência de biópsia pulmonar quando há apresentação clínica compatível (início insidioso de dispneia em pacientes acima de 60 anos) associados a padrão tomográfico compatível, sendo excluídas causas de fibrose pulmonar, como exposição ambiental ao asbesto, medicações associadas a fibrose pulmonar ou presença de doenças reumatológicas que podem cursar com envolvimento pulmonar. Em casos em que há suspeita de diagnóstico alternativo, pode-se lançar mão da biópsia pulmonar. A histopatologia sugestiva de FPI envolve focos de fibroblastos e áreas de fibrose em padrão de faveolamento alternando com parênquima pulmonar normal (5). Sua severidade é determinada pela capacidade vital forçada (CVF), aferida por espirometria, sendo considerada leve quando esta é maior ou igual a 70% do valor predito e severa se CVF inferior a 50% do predito. Seu prognóstico é comparável a algumas neoplasias tendo mediana de sobrevida de 2 a 3 anos, variando de 55,6 meses para pacientes com doença leve a 27,5 meses em caso de doença severa (6,7). À medida que a doença progride, o paciente vai apresentando um declínio da CVF, que se correlaciona com a piora clínica (8). Pacientes que apresentam o fenótipo de fibrose pulmonar progressiva, como o caso em tela, irão apresentar progressão de maneira significativa da fibrose pulmonar, apesar dos tratamentos antiinflamatórios e imunossupressores (8).

O tratamento da PH consiste em evitar exposição ao alérgeno implicado, uso de glicocorticoides, tratamento de suporte com foco no alívio de sintomas e transplante de pulmão (9).