



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 586/2021

Vitória, 07 de junho de 2021

Processo Nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 1ª Vara Justiça Federal de São Mateus por meio do Exmo. Juiz de Direito Dr. Nivaldo Luiz Dias, sobre o medicamento: **Nintedanibe (Ofev®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial em 2013 a Autora foi diagnosticada com pneumonite de hipersensibilidade crônica fibrosante grave CID 10 J84.1, com perda da função pulmonar progressiva, apresentando dispneia, mesmo em repouso e inúmeras crises de falta de ar e tosse, necessitando para seu tratamento do medicamento **Nintedanibe 150mg (Ofev®)**.
2. Consta laudo médico anexado aos autos, emitido pela pneumologista Dra. Kênia Schultz CRMES 9587, com as seguintes informações: paciente com 79 anos, nega tabagismo, recebeu diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade (PH) CID J67.9) há cerca de 8 anos, confirmada com consulta multidisciplinares em centro de referência em São Paulo. Faz uso de prednisona contínuo desde então, no entanto apresenta progressão da doença, apesar de afastamento de mofo e pássaros. As tomografias evidenciam com padrão fibrosante, com bronquiolectasias de tração e faveolamento periférico. Foi descartado doença autoimune novamente em consulta recente. Não apresenta cardiopatia e não faz uso de anticoagulantes. Medicações em uso: Nivelor, Concardio, Acasil e Prednisona. Solicita Nintedanibe 150mg, tomar 1 cp de 12/12h. Evolução de exames: TC tórax



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

09/02/2015 – pneumopatia fibrosante – imagem infiltrado periférico com áreas em mosaico e bronquiolectasia de tração; TC tórax 23/03/2016 pneumopatia fibrosante inalterada em relação a 2015; TC tórax 23/01/2018 sírio libânes – sinais intersticiopatia crônica com aprisionamento aéreo e bronquiolectasia de tração; espirometria 27/08/2013 normal com CVF 2,10 83%; espirometria 06/04/2016 normal com CFV 2,04 82%; pletismografia 01/03/21 DVR (CPT 3,08 – 63%, CVF 1,71 – 62%) - Diminuição moderada da difusão pulmonar (58% do previsto). Sem variação após BD; pletismografia 01/03/2021: DVR (CPT 2,78 – 62%, CVF 1,59 – 67%) moderada, grave, redução de DLCO – 47%, sem variação significativa da função. - Ecocardiograma 0,11/2020: FE 74%, função sistólica normal. PSAP 27mmHg. Exame laboratoriais 26/03/21: Hemoglobina 12,5, leucócitos 6380, plaquetas 198000, gasometria arterial normal, provas reumatológicas normais. Sendo assim, a paciente vem apresentando piora funcional com queda de CVF, associado a padrão tomográfico fibrosante da pneumonite de hipersensibilidade.

3. Consta formulário para prescrição de medicamentos não padronizados no SUS, preenchido em 31/03/2021 pela médica assistente com solicitação de Nintedanibe 150mg, pneumonite hipersensibilidade crônica J67.9. Já fez uso de prednisona 20mg, afastamento exposição ambientais. Evitar progressão fibrótica e queda função pulmonar. Anamnese fibrose pulmonar.
4. Consta receituário médico sem data, onde médica assistente solicita **Nintedanibe 150mg, tomar 1 cp de 12/12h, uso contínuo**. Paciente portadora de pneumonite de hipersensibilidade crônica fibrosante. Diagnosticada desde 2013 em uso de prednisona desde então, com progressão fibrosante funcional e tomograficamente. CID J 84.1 (outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose).

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A **Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009**, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.
4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas do-



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

ses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

DA PATOLOGIA

1. **A pneumonite de hipersensibilidade** é uma síndrome com apresentação clínica variável, cuja inflamação no parênquima pulmonar é causada pela inalação de antígenos específicos em indivíduos previamente sensibilizados. A forma crônica da doença cursa com dispneia e fibrose progressivas, padrão restritivo em testes funcionais pulmonares e pior prognóstico, representando um desafio diagnóstico no diferencial com outras pneumopatias intersticiais idiopáticas.
2. Recentes estudos permitiram um maior entendimento sobre a fisiopatogênese, especificamente no estudo da suscetibilidade genética e na modulação da resposta imune frente a determinados antígenos. A TCAR tem permitido correlações cada vez mais fidedignas com os achados histológicos, podendo muitas vezes evitar a biópsia cirúrgica. Pelo aspecto tomográfico, muitas vezes indistinguível entre aquele de pneumonia intersticial não específica e o de pneumonia intersticial usual, um inquérito sobre exposições sempre deve ser ativamente buscado na investigação clínica dos pacientes com doenças intersticiais fibrosantes.
3. Recentemente, formas de exacerbação aguda semelhantes à fibrose pulmonar idiopática também foram descritas e se associam a um pior prognóstico. O diagnóstico precoce permite o tratamento com o afastamento da exposição e eventual uso de medicação anti-inflamatória. Ainda faltam estudos sobre o real papel da utilização de imunossuppressores e corticosteroides no tratamento dessa doença.
4. **Fibrose** é o resultado final do aumento da proliferação dos fibroblastos e do acúmulo das proteínas na matriz extracelular. Nas doenças pulmonares intersticiais, as alterações histopatológicas pulmonares são diversas, com alternância entre padrões de inflamação



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

e fibrose. Esse padrão reacional depende de múltiplos fatores, como idade, susceptibilidade genética, fatores ambientais e natureza do agente agressor.

5. A doença pulmonar fibrótica mais prevalente é a fibrose pulmonar idiopática (FPI). A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma específica de pneumonia intersticial idiopática crônica, fibrosante e de caráter progressivo. Ela ocorre primariamente em adultos idosos, predominantemente nas sexta e sétima décadas, além de ser restrita aos pulmões.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento inicial da **pneumonite de hipersensibilidade** é o afastamento da exposição é o cerne do tratamento. O uso de corticosteroides diminui a duração da fase aguda, porém não altera o prognóstico; entretanto, essa evidência é baseada em estudos antigos; a literatura carece de ensaios randomizados, duplo-cegos, com um maior número de pacientes para avaliar o real papel do tratamento medicamentoso. Mesmo em pacientes com PH crônica e com áreas extensas de fibrose na TCAR, um teste terapêutico com corticosteroides pode ser instituído com o intuito de reverter áreas de inflamação não totalmente remodeladas. Em uma série de 11 casos, mesmo os pacientes com padrão histológico compatível com PIU ou PINE fibrótica responderam ao tratamento com corticosteroide e ao afastamento da exposição. Havendo resposta, recomenda-se um desmame gradual do corticosteroide ao longo de seis meses.

2. Corticosteroides inalatórios e broncodilatadores podem ser utilizados quando há limitação ao fluxo aéreo; porém, não há evidência embasando seu uso rotineiro. Nossa experiência mostra que muitos pacientes não se afastam totalmente da exposição, muitas vezes por motivos socioeconômicos, com a necessidade de manutenção prolongada do corticosteroide. Em outros, a presença de comorbidades limita seu uso. Nesses casos, apesar de a literatura não corroborar o uso indiscriminado dos imunossupressores,



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

lançamos mão de azatioprina e ciclofosfamida como poupadores de corticosteroides, com boa resposta. Em alguns pacientes, a despeito da cessação da exposição e da terapia anti-inflamatória e imunossupressora, há progressão para fibrose. Nos estágios mais avançados, o transplante pulmonar é a principal alternativa. São fundamentais ensaios terapêuticos visando estabelecer o papel dos corticosteroides e imunossupressores no tratamento da PH crônica.

3. **No caso da fibrose**, dependendo do estágio evolutivo da doença (leve, moderado ou avançado) o paciente apresentará dispneia (dificuldade para respirar) aos esforços e até em repouso, tosse não produtiva e alterações da função pulmonar aos testes específicos (espirometria). Não há tratamento eficaz que interrompa a evolução da doença.

4. A abordagem dos portadores de fibrose pulmonar inclui medidas de suporte (suplementação de oxigênio e reabilitação pulmonar) identificação e tratamento de comorbidades, encaminhamento ao transplante pulmonar e até considerações para participação em estudos experimentais visando o teste de um determinado tratamento.

5. Apesar de os estudos de terapêutica que visam alvos moleculares potenciais predominarem nos pacientes com FPI, é provável que os mecanismos presentes naquela doença possam contribuir para a fibrogênese de outras pneumopatias intersticiais como é o caso do requerente. Dessa forma, nas doenças em que a inflamação precede e/ou provoca a instalação da fibrose (a “hipótese da alveolite”), o uso de anti-inflamatórios pode ser a base do tratamento. Corticosteroides, associados ou não a imunossupressores, podem ser eficazes, ainda que o tratamento deva ter uma abordagem individualizada, visto que uma visão uniforme pode não atender às necessidades de todos os pacientes. Quando o estágio da doença está associado à maior resposta inflamatória, o tratamento inicial com doses elevadas pode estar indicado, seguido de doses reduzidas durante a terapia de manutenção. Deve-se visar o equilíbrio entre o máximo de benefício (induzindo resposta clínica ou retardando a progressão da doença) e o mínimo de risco



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

(evitando efeitos adversos ou complicações medicamentosas). Esses princípios gerais devem ser aplicados a todas as formas de fibrose pulmonar, devendo as peculiaridades de cada doença ser respeitadas.

DO PLEITO

1. **Nintedanibe:** é indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI). Trata-se de uma molécula pequena que age como **inibidor triplo de tirosina quinase**, incluindo os receptores: receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) α e β , receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) 1-3 e receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Nintedanibe liga-se competitivamente ao sítio de ligação de ATP desses receptores e bloqueia a sinalização intracelular, que é crucial para a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, que são mecanismos essenciais para a fisiopatologia da FPI. Além disso, **nintedanibe inibe as quinases Flt-3, Lck, Lyn e Src**. Em estudo *in vivo*, nintedanibe demonstrou possuir potente atividade antifibrótica e anti-inflamatória. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob o número 103670173.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento pleiteado **Nintedanibe não está padronizado** em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. O Ministério da Saúde do Brasil não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da Doença pulmonar fibrosante. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são **antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia, todos paliativos e transplante de pulmão, não havendo nenhum substituto específico ao medicamento pleiteado nas listas de medicamentos do SUS.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

3. Todavia, conforme a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia através de suas recomendações que constam nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais de junho de 2012, preconizam que não há tratamento farmacológico específico para as Doenças pulmonares fibrosantes e a atenção deve ser dirigida para o tratamento de comorbidades e terapia paliativa.
4. Segundo a bula do medicamento pleiteado Nintedanibe, o mesmo é indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI). Um estudo disponível demonstrou que em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, Nintedanibe reduziu o declínio na (capacidade vital forçada) CVF, o que é consistente com um abrandamento da progressão da doença; Nintedanibe foi frequentemente associada com diarreia, o que levou à interrupção da medicação do estudo em menos de 5% dos pacientes. Esse estudo foi financiado pelo laboratório fabricante – Boehringer Ingelheim).
5. Ainda assim, de acordo com um Informe de Posicionamento Terapêutico de nintedanibe (Ofev®) para o tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática da Agência espanhola de medicamentos e produtos sanitários (Ministério da Saúde da Espanha), em 18 de dezembro de 2015, o Nintedanib tem sido aprovado para o tratamento de FPI em adultos **e tem mostrado eficácia modesta na redução da deterioração da CVF em pacientes com ligeira a moderada IPF assim como incertezas quanto à sua eficácia em grupos graves devido à falta de dados existentes. Não provou ser eficaz na redução da mortalidade significativamente.**
6. **É importante ressaltar que, no presente momento, as evidências quanto à eficácia do Nintedanibe se restringem apenas à FPI, mas não a outras formas de doenças intersticiais pulmonares fibrosantes.**
7. De acordo com estudos avaliados pela CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do nintedanibe para tratamento da FPI é baseada em ensaios clínicos randomizados de fase II e III. Para o desfecho primário, variação da taxa ajustada de CVF, o medicamento



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

mostra um considerável benefício, embora não esteja claro a relação deste parâmetro com o benefício em termos de sobrevida. Para este desfecho o nível de evidência foi moderado. Para outros desfechos secundários, porém importantes como mortalidade, tempo até a primeira exacerbação aguda e qualidade de vida, o nível de certeza na evidência foi de nível baixo a muito baixo o que torna incerto se o medicamento realmente traz algum benefício quanto a esses resultados. Especificamente em relação as exacerbações agudas, sabe-se que é um desfecho grave que precede a maioria das mortes por FPI e pode levar a uma queda brusca na função pulmonar, no entanto, não há estudos que evidenciem com uma maior certeza um benefício neste sentido do nintedanibe comparado a melhores cuidados.

8. No presente caso, além da ausência dos exames de gasometria e biópsia pulmonar que comprovem o quadro de fibrose pulmonar, não foram remetidos a este Núcleo informações **detalhadas/pormenorizadas** sobre todas as formas de tratamento utilizadas no caso em tela, que permitam uma avaliação clara e fidedigna por parte deste Núcleo.
9. **Frente aos fatos acima expostos e considerando tratar-se de medicamento não padronizado na rede pública, considerando principalmente as evidências científicas atualmente disponíveis e ainda considerando as informações remetidas a este Núcleo, conclui-se que não é possível afirmar no presente momento acerca da imprescindibilidade do medicamento ora pleiteado, para o caso em tela.**





Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia **Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais**. J Bras Pneumol. v.38, Suplemento 2, p.S1-S133 Junho 2012. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_209_71_completo_SUPLo2_JBP_2012_.pdf>. Acesso em: 07 de junho 2021.

SWIGRIS, J. J. Et al. **Fibrose pulmonar idiopática: uma década de progressos**. J Bras Pneumol. 2006;32(3):249-60. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v32n3/a12v32n3.pdf>>. Acesso em: 07 de junho 2021

RICHELDI, L. Et al. **Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis**. N Engl J Med 2014;370:2071-82. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1402584>>. Acesso em: 07 de junho 2021.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde. **Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática / INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-NINDETANIB**

FIBR_PULM/V1/18122015. Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015. Disponível em: <<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Ofev.pdf>> Acesso em: 07 de junho 2021.

Dias OM, Baldi BG, Costa AN. Pneumonite de Hipersensibilidade Crônica http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/sopterj_redesign_2017/revista/2013/n_01/06.pdf Acesso em: 07 de junho 2021.