



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 1055/2020

Vitória, 04 de setembro de 2020

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 4ª Vara da Fazenda Pública de Vitória – sobre o medicamento: **Nintedanibe (Ofev®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e laudo médico anexado aos autos, emitido pelo pneumologista Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira em 10/12/2019, o Requerente de 60 anos é portador de fibrose pulmonar com perda progressiva da função pulmonar estando atualmente com capacidade pulmonar de 30% abaixo do normal e oxigênio no sangue baixo. Necessita iniciar tratamento com medicamento anti-fibrótico específico. Embora aprovado pela ANVISA, este tratamento não é disponível pelo SUS. Devido ao custo elevado a não disponibilidade de tratamento pelo SUS, solicita que a medicação (Nintedanibe) seja liberada para o paciente. A única alternativa para impedir progressão fatal seria o transplante pulmonar contra indicado pois o paciente possui refluxo gastro-esofágico acentuado.
2. Consta laudo médico ilegível.
3. Constam TC de tórax compatíveis com diagnóstico compatível com Fibrose pulmonar.



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

4. Constam resultados de espirometria com descrição de distúrbio ventilatório restritivo grave em 14/03/2019 CVF 43% e com descrição de distúrbio ventilatório restritivo moderado CVF 48% em 27/09/19.
5. Consta laudo médico emitido em 27/07/20 pela pneumologista Dra. Jessica Polese, informando que o paciente não é portador de fibrose pulmonar idiopática e sim de doença pulmonar fibrosante. CID J 84.1.
6. Consta receituário médico com prescrição do medicamento Nintedanibe 150mg O2 comp ao dia.
7. Consta o indeferimento da solicitação do medicamento pelo Estado.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

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 Na-



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

cional 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 doses 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. 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 e fibrose. Esse padrão reacional depende de múltiplos fatores, como idade, susceptibilidade genética, fatores ambientais e natureza do agente agressor.
2. 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.



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

DO TRATAMENTO

1. 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.**
2. 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.
3. 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 (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.



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

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**.
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



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

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 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, tem-



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

po 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 à 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 sobre quais foram ou são as outras formas de tratamento utilizadas no caso em tela, que permitam uma avaliação clara e fidedigna por parte deste Núcleo.**
9. De acordo com ENUNCIADO Nº 12 do Conselho Nacional de Justiça (CNJ), a inefetividade do tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde – SUS, **no caso concreto, deve ser demonstrada por relatório médico que a indique e descreva as normas éticas, sanitárias, farmacológicas (princípio ativo segundo a Denominação Comum Brasileira) e que estabeleça o diagnóstico da doença (Classificação Internacional de Doenças), indicando o tratamento eficaz, periodicidade, medicamentos, doses e fazendo referência ainda sobre a situação do registro ou uso autorizado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, fundamentando a necessidade do tratamento com base em medicina de evidências** (STJ – Recurso Especial Resp. nº 1.657.156, Relatoria do Ministro Benedito Gonçalves – 1ª Seção Cível – julgamento repetitivo dia 25.04.2018 – Tema 106). (Redação dada pela III Jornada de Direito da Saúde – 18.03.2019).
10. Frente aos fatos acima expostos e considerando tratar-se de medicamento não padronizado na rede pública, **considerando as evidências científicas atualmente dispo-**



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

níveis 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.



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: 04 de setembro 2020.

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: 04 de setembro 2020.

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: 04 de setembro 2020.



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

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: 04 de setembro 2020.

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DE MINAS GERAIS. **Nota Técnica Nº: 17/2017 NATJUS-CEMED.** Disponível em: <<https://bd.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/8278/1/NT%2017%20-%202017%20CEMED%20Nintedanib.pdf>>. Acesso em: 04 de setembro 2020.

NINDETANIBE. **Bula do medicamento OFEV.** Disponível em: <http://www.boehringer-ingelheim.com.br/content/dam/internet/opu/br_PT/documents/OFEV_Bula_Profissional.pdf>. Acesso em: 04 de setembro 2020.

ANVISA. **Registro do medicamento OFEV.** Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_detalhe.asp>. Acesso em: 04 de setembro 2020.

J Bras Pneumol. 2015;41(5):454-466. **Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática.** Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v41n5/pt_1806-3713-jbpneu-41-05-00454.pdf. Acesso em: 04 de setembro 2020.

Relatório de Recomendação nº 49/18. **Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática.** Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Nintedanibe_FPI.pdf. Acesso em: 04 de setembro 2020.