



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 861/2020

Parecer complementar ao nº837/2020

Vitória, 30 de junho de 2020

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas complementares da Vara da Fazenda Pública Municipal de Cachoeiro de Itapemirim sobre o medicamento: **Nintedanibe (Ofev®)**.

## **I – RELATÓRIO**

### **1. Informações obtidas a partir do Parecer 837/2020:**

- 1.1 De acordo com inicial e laudo médico às fls 27, proveniente da rede privada, emitido pelo pneumologista Dr. Tompson Pecini, o Autor apresenta doença pulmonar fibrosante, compatível com diagnóstico clínico-radiológico de fibrose pulmonar idiopática. Trata-se de doença progressiva, com características de irreversibilidade, sendo seu tratamento importante para reduzir a taxa de exacerbações, assim como reduzir a sua progressão. Atualmente em uso de Nintedanibe (há 2 meses), medicamento fornecido pelo laboratório, sendo seu uso contínuo e por tempo indeterminado. Prescreve Nintedanibe 150 mg.
- 1.2 Consta LME preenchida pelo médico supracitado, contendo as seguintes informações: paciente com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática. Apresenta tosse e dispneia. Doença intersticial sem condições de biopsia pulmonar. Consta informação de uso de corticoide sistêmico.
- 1.3 Às fls 35 consta laudo emitido em receituário HUCAM, com as seguintes informações: paciente com 63 anos de idade, diagnóstico de doença intersticial difusa, com provável pneumonia intersticial usual. Em 15/10/19 apresentou espirometria sem resposta após inalação de salbutamol, com VEF1/CVF % dentro do limite da normalidade.



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

- 1.4 Consta resultado de espirometria realizada em 03/05/19, apresentando distúrbio ventilatório restritivo severo.
- 1.5 Consta tomografia computadorizada do tórax, realizada em 25/04/19, com parecer de pneumonia intersticial fibrosante crônica que no atual estágio evolutivo tem possível padrão de pneumonia intersticial usual. Consta tomografia computadorizada do tórax, realizada em 21/01/20, com padrão típico de pneumonia intersticial usual.
- 1.6 Às fls 42 consta Guia de Referência do HUCAM, emitida em 12/03/20 pelo setor de cirurgia torácica ao setor de pneumologia, com hipótese diagnóstica de pneumonia intersticial usual. Em uso de fenoterol + ipratrópio e metformina.
- 1.7 Consta auditoria clínica da SESA/GEAF/CEFT, encaminhada à Farmácia Cidadã de Cachoeiro de Itapemirim, realizada em 26/05/20, com indeferimento da solicitação devido a ausência dos exames de gasometria arterial, TGO, TGP e bilirrubina, bem como espirometria com CVF=37%.
- 1.8 Às fls 48 consta resultado de gasometria arterial, com resultados dentro dos valores de referência.
- 1.9 Constam resultados de exames laboratoriais (Hemograma, Gama GT, TGO, TGP, Bilirrubina e Fosfatase alcalina).

**1.10 Teor da Discussão e Conclusão desse Parecer:**

- O medicamento pleiteado **Nintedanibe (Ofev®)** 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.
- Infere-se que, devido a baixa incidência da doença que acomete o paciente e, por consequência, os estudos sobre as evidências dos tratamentos existentes serem limitados, não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI).
- 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, preco-  
nizam que não há tratamento farmacológico específico para a FPI e a atenção deve ser dirigida  
para o tratamento de comorbidades e terapia paliativa.



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

- Segundo a bula do medicamento pleiteado Nintedanibe especificamente, 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).
- 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.** No momento, não se pode determinar se existem diferenças com pirfenidona, o fármaco até o momento para o tratamento da FPI”.
- 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.**
- 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. **Devido a esse conjunto de dados, a atualização de 2015 da diretriz das sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT sobre o tratamento de FPI sugere o uso de pirfenidona ou de nintedanibe como opções terapêuticas para o tratamento da moléstia.** É importante ressaltar que, no presente momento, as evidências quanto à eficácia de ambas as drogas se restringem à FPI, mas não a outras formas de doenças intersticiais pulmonares fibrosantes, tais como PHC o comprometimento pulmonar por doenças colágeno-vasculares.



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

- 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, 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 à melhores cuidados.**
- Portanto, foi considerado que apesar da evidência atual mostrar benefício em termos de retardo na progressão da doença, ou seja, no declínio da função pulmonar medida em termos da capacidade vital forçada (CVF), **a evidência quanto à prevenção de desfechos críticos tais como mortalidade e exacerbações agudas é de baixa qualidade e estão associadas a um perfil de segurança com um grau importante de incidência de reações adversas e descontinuações.**
- No presente caso, apesar de constar em laudo que o paciente é portador de fibrose pulmonar e constar tomografia computadorizada do tórax com parecer de pneumonia intersticial fibrosante, não constam informações pormenorizadas sobre quais medicamentos foram utilizados, descrevendo dose, período de uso e associações, que permitam uma avaliação clara e fidedigna por parte deste Núcleo.
- 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**



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

**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).

- Frente aos fatos acima expostos e considerando tratar-se de medicamento não padronizado na rede pública, **considerando as evidências científicas disponíveis atualmente 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.**
- No entanto, considerando informação contida nos autos prestadas em Decisão GEAF/CEFT em 26/05/20, relatando ausência dos exames de gasometria arterial, TGO, TGP e bilirrubina, **este Núcleo sugere que o paciente providencie tais documentos e junte ao seu processo administrativo na Farmácia Cidadã para uma nova avaliação da solicitação do medicamento pleiteado por parte da SESA.**

**2. Informações obtidas a partir da nova documentação:**

2.1 Nesta ocasião foi remetido novo laudo médico, emitido em 26/06/20 pelo Dr. Tompson Pecini, contendo as seguintes informações: o Autor apresenta doença pulmonar fibrosante, caracterizada com fibrose pulmonar idiopática. Trata-se de enfermidade progressiva, com evolução subaguda, causando perda progressiva da função pulmonar, linfopenia e falência pulmonar. Atualmente existem apenas dois medicamentos com aprovação pela ANVISA, que comprovadamente reduzem a progressão da doença: nintedanibe e pirfenidona. O paciente fez uso de nintedanibe aproximadamente por 2 meses, com melhora sintomática e adaptação, apresentando piora clínica com sua suspensão. Encontra-se atualmente sem usar medicamentos específicos para fibrose pulmonar, podendo ocasionar piora acentuada da doença. É recomendável o retorno com um dos dois medicamentos aprovados pela ANVISA.



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

2.2 Consta um pedido de reconsideração em relação a decisão que indeferiu a tutela de urgência a fim de conceder o medicamento pleiteado.

## II – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. **Primeiramente cabe esclarecer que apesar de constar informação em laudo médico de recomendação de retorno com um dos dois medicamentos aprovados pela ANVISA, nintedanibe e pirfenidona, não foi juntado aos autos a prescrição do medicamento pirfenidona, discriminando posologia e tempo de tratamento com uso do mesmo.**
2. No entanto, informamos que o medicamento **Pirfenidona também 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.
3. Em relação ao medicamento **pirfenidona**, três foram os melhores estudos de desenho controlado, duplo-cegos e randomizados efetuados com pirfenidona. No estudo multicêntrico de Taniguchi et al., 267 pacientes com FPI foram randomizados para receber, ao longo de 52 semanas, placebo ou pirfenidona, nas doses de 1.200 mg/dia ou 1.800 mg/ dia. A medicação, em ambas as doses, levou à redução significativa do grau da queda dos valores de CVF, em comparação ao placebo, ao final do estudo (placebo: -0,16 l; dose baixa: -0,08 l; e dose alta: -0,09 l). Além disso, o uso de pirfenidona em altas doses também esteve associado a um aumento significativo do tempo livre de progressão da doença (tempo para queda da função pulmonar ou óbito) em comparação ao grupo placebo.
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.



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

Devido a esse conjunto de dados, a atualização de 2015 da diretriz das sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT sobre o tratamento de FPI sugere o uso de pirfenidona ou de nintedanibe como opções terapêuticas para o tratamento da moléstia. É importante ressaltar que, no presente momento, as evidências quanto à eficácia de ambas as drogas se restringem à FPI, mas não a outras formas de doenças intersticiais pulmonares fibrosantes, tais como PHC o comprometimento pulmonar por doenças colágeno-vasculares. Além disso, no presente momento, não há indicação para o uso das duas drogas em associação, ainda que um estudo inicial tenha sugerido a segurança dessa. Nesse contexto, a opção por uma ou outra medicação deve ser feita caso a caso, e basear-se em aspectos como disponibilidade do produto no mercado, comorbidades, aderência e tolerabilidade dos pacientes aos efeitos adversos, ou ainda a falha prévia do uso de terapia. Uma questão adicional, ainda não esclarecida, relaciona-se ao melhor momento de introdução da medicação.

5. De acordo com a CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), **a eficácia e segurança da pirfenidona para tratamento da FPI foram abordados em cinco estudos clínico, os quais possuem limitações importantes quanto aos critérios inclusão e exclusão, tempo de de seguimento e desfechos.** O principal desfecho, declínio da CVF foi apresentado em termos de volume nos estudos SP2, SP3 e e ASCEND e em porcentagem do valor predito nos estudos CAPACITY, em todos os estudos foi possível inferir uma redução significativa no declínio da CVF ao longo do seguimento dos estudos (evidência moderada). Embora seja considerado um importante preditor de mortalidade, a relação entre a redução do declínio da CVF e mortalidade é incerta.
6. Em relação a progressão da doença (declínio da CVF  $\geq 10\%$ ) os estudos demonstraram diferença significativa entre a pirfenidona e o placebo (evidência moderada), embora com variabilidade de critérios para a definição da medida utilizada que incluiu outros parâmetros tais como morte, transplantes e variação da DLCO predita. Os dados de mortalidade que incluíram os 5 estudos demonstram um benefício, porém a diferença não é significativa (evidência moderada). Cabe ressaltar que foram incluídas dados de



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

estudos com diferentes tempos de seguimento (36 semanas a 72 semanas) o que aumenta a incerteza do dado. O mesmo pode ser dito em relação a sobrevida livre de progressão (evidência baixa). O medicamento não apresentou efeito significativo na redução da incidência de exacerbações agudas na FPI (evidência muito baixa).

7. Assim, a CONITEC recomendou preliminarmente pela não incorporação da pirfenidona para fibrose pulmonar idiopática no SUS. A plenária considerou que os estudos apresentaram benefícios claros em relação a um declínio menor, em termos de volume ou porcentagem do volume, e no declínio absoluto  $\geq 10\%$  da capacidade vital forçada predita da pirfenidona frente ao placebo. **No entanto, não há evidências quanto a eficácia do medicamento em estabilizar a progressão da doença, prevenir episódios de deterioração aguda ou hospitalizações assim como não há evidência robusta de benefício em termos de mortalidade.**
8. Frente aos fatos acima expostos e considerando que o laudo médico apresentado não traz informações adicionais às já prestadas anteriormente, considerando as evidências científicas disponíveis atualmente sobre os medicamentos Nintedanibe e Pirfenidona, e ainda considerando as informações remetidas a este Núcleo, conclui-se que não é possível afirmar no presente momento acerca da imprescindibilidade dos medicamentos ora pleiteados para o caso em tela.
9. **No entanto, este Núcleo sugere novamente que o paciente apresente os exames solicitados pela SESA/GEAF/CEFT à Farmácia Cidadã de Cachoeiro de Itapemirim, juntamente com o novo laudo remetido a este Núcleo, para que estes sejam juntados ao seu processo administrativo e encaminhados posteriormente para uma nova avaliação da solicitação por parte da SESA, não sendo, portanto, verificada a necessidade da disponibilização neste momento de qualquer um dos medicamentos em questão, por esfera diferente da administrativa.**







**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](http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_209_71_completo_SUPLO2_JBP_2012_.pdf)>. Acesso em: 30 junho 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: 30 junho 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: 30 junho 2020.  
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: 30 junho 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: 30 junho 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](http://www.boehringer-ingelheim.com.br/content/dam/internet/opu/br_PT/documents/OFEV_Bula_Profissional.pdf)>. Acesso em: 30 junho 2020.



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

ANVISA. **Registro do medicamento OFEV**. Disponível em: <[http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/rconsulta\\_produto\\_detalhe.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_detalhe.asp)>. Acesso em: 30 junho 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](http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v41n5/pt_1806-3713-jbpneu-41-05-00454.pdf). Acesso em: 04 junho 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](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Nintedanibe_FPI.pdf). Acesso em: 30 junho 2020.

CONITEC. Relatório de Recomendação. **Pirfenidona para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI)**. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio\\_Pirferidona\\_FibrosePulmonarIdioptica\\_CP65\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Pirferidona_FibrosePulmonarIdioptica_CP65_2018.pdf)>. Acesso em: 30 junho 2020.