



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 713/2019

Vitória, 14 de maio de 2019

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 2º Juizado Especial da Fazenda Pública de Cariacica – MM. Juiz de Direito Dr. Fernando Augusto de Mendonça Rosa – sobre o medicamento: **Pirfenidona**.

I – RELATÓRIO

- 1. Primeiramente urge destacar que em 28 de fevereiro de 2019 foi elaborado o Parecer Técnico NAT/TJES Nº 454/2019, referente ao processo nº [REDACTED] impetrado pela mesma Requerente [REDACTED] no 1º Juizado Especial Criminal e da Fazenda Pública de Cariacica quando do pleito do mesmo medicamento, Pirfenidona 267mg.**
2. De acordo com inicial e laudo médico anexado aos autos, emitido em 09/10/18, a Requerente, 79 anos é portadora de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). Apresenta tomografia de tórax com padrão de pneumonia intersticial usual (PIU), sendo descartadas outras causas para este tipo de lesão, principalmente colagenoses. Apresenta espirometria com redução da capacidade vital forçada (CVF) – 1,68 L (75% do predito). A paciente apresenta dispneia aos pequenos esforços e tosse crônica com importante comprometimento da qualidade de vida. Profissional solicita avaliação para dispensação de pirfenidona.
3. Consta às fls. 10 resultado de exame cuja digitalização encontra-se ilegível.



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

4. Às fls. 12 consta laudo médico com conclusão de relação VEF₁/CVF dentro da normalidade com redução da CVF. Capacidade pulmonar total (CPT) dentro dos limites da normalidade. Difusão reduzida em grau leve.
5. Às fls. 14 consta resultado de teste de função pulmonar com conclusão de espirometria dentro dos limites da normalidade e que não houve resposta após inalação de 400mcg de salbutamol.
6. Consta documento emitido pela SESA/CEFT em 07/12/18, informando que apesar de ter sido apresentada documentação comprobatória do diagnóstico de FPI, não foi apresentado o resultado da espirometria com CVF > 50 do predito, realizado nos últimos 6 meses. Consta que, para a reavaliação, é necessário apresentar: espirometria com CVF > 50 do predito (realizado nos últimos 6 meses).

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.



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

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 doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
5. Portaria Nº 35 do Ministério da Saúde, 16 de janeiro de 2014 – publicada no DOU de 17/01/2014 (nº 12, seção 1, pág. 91), que aprova o Protocolo Clínico Diretrizes terapêuticas da Hipertensão Pulmonar.

DA PATOLOGIA

1. A **fibrose pulmonar idiopática (FPI)** situa-se entre as doenças pulmonares intersticiais (DPIs) mais frequentes. A FPI é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica, de etiologia incerta, que ocorre primariamente em adultos mais idosos, limitada aos pulmões, e associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU). Esse padrão pode ser fortemente inferido pelos achados tomográficos



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

- cos em muitos casos. A FPI afeta principalmente indivíduos com mais de 50 anos, sendo a média de idade em torno de 67 anos. A doença é mais comum em homens (75%) e naqueles com história de tabagismo.
2. Diversos fatores de risco têm sido associados com a FPI; entretanto, ainda não há evidências de uma relação causal, como na aspiração crônica decorrente de refluxo gastroesofágico (RGE), diabetes mellitus e alguns agentes infecciosos, tais como o vírus da hepatite C, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr. Estudos de caso-controle têm sugerido que diversas exposições, além do tabagismo, podem estar envolvidas na etiologia da doença, como exposição a gado, pó de madeira e poeiras de metais, assim como exposição a poeiras de rochas, areia e sílica. Existem também evidências de uma participação genética na FPI. A FPI familiar tem sido observada em até 5% dos casos. O tabagismo também tem importância na FPI familiar.
 3. A teoria atualmente mais aceita para a patogenia da PIU envolve uma interação entre a agressão ao epitélio alveolar ou apoptose e o reparo mesenquimal anormal (hipótese epitélio-mesenquimal). O dano ao epitélio alveolar, de maneira localizada, resulta em exsudação de fibrina, que serve de ponte para a invasão de miofibroblastos, formação dos focos fibroblásticos e deposição de matriz extracelular, determinando a perda da arquitetura pulmonar e a perda progressiva da função pulmonar. Esse processo é secundário a um desbalanço entre fatores pró-fibrogênicos e antifibrogênicos. Diversos fatores de crescimento, tal como TGF- β 1, angiotensina II, citocinas Th2, radicais livres de oxigênio e metaloproteases, entre outros, junto com a redução dos mediadores antifibrogênicos, tal como a prostaglandina E2, estão envolvidos na patogenia da FPI. No reparo normal, ocorre apoptose dos miofibroblastos, o que não ocorre na FPI, explicando a persistência do processo. As células epiteliais alveolares são também incapazes de reconstituir o revestimento alveolar por tendência a apoptose associada a proliferação e migração prejudicadas.



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

DO TRATAMENTO

De forma geral as recomendações que constam nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de junho de 2012, naquele momento preconizavam que não havia tratamento farmacológico específico para a FPI e atenção deveria ser dirigida para o tratamento de comorbidades e terapia paliativa.

1. Terapia anti-inflamatória

- Baseados na hipótese da “alveolite”, diversos fármacos anti-inflamatórios foram utilizados como primeira linha de tratamento na **FPI**. Uma revisão sistemática não encontrou evidência para o uso de corticosteroides na FPI, o que levou a uma forte recomendação contra seu uso na recente diretriz. Essa recomendação importante se baseia na disponibilidade de evidência de muito baixa qualidade e coloca um alto valor na prevenção de morbidade relacionada ao tratamento pelo uso de corticosteroides em longo prazo. Pelo exposto, pacientes com FPI nunca devem ser tratados com corticosteroides isoladamente.
- Além dos corticosteroides, outros fármacos citotóxicos e imunossupressores foram usados, incluindo azatioprina e ciclofosfamida. A maior restrição ao uso desses agentes é o fato de que ensaios clínicos controlados e com poder suficiente para confirmar ou refutar a eficácia dessas drogas não foram realizados até recentemente. Três estudos controlados randomizados mais antigos usando tratamento anti-inflamatório foram realizados em relação a FPI, e apenas um deles foi duplo-cego e placebo controlado. Os três estudos incluíram um pequeno número de pacientes, as definições de casos quando os estudos foram realizados diferem dos atuais, e pacientes com provável PINE foram incluídos.
- Mais recentemente, o braço de um estudo que incluía pacientes tratados com azatioprina, N-acetilcisteína (NAC) e corticosteroide foi excluído após a constatação de que, naquele grupo, comparativamente ao placebo, houve maior mortalidade (11% vs. 1%), mais hospitalizações (29% vs. 8%), eventos adversos



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

mais graves (31% vs. 9%) e nenhuma diferença na função pulmonar. Esse anúncio, mesmo sem a publicação dos dados, assinala o fim da combinação com imunossupressores como tratamento da FPI.

2. Terapia antioxidante

- Quantidades exageradas de oxidantes são encontradas na FPI, provenientes de fontes exógenas (a doença é mais comum em fumantes) e endógenas (proveniente de células inflamatórias). Nos pulmões normais, o stress oxidativo é bloqueado por diversos antioxidantes, a glutathione tendo um papel central. Na FPI, os níveis de glutathione estão reduzidos. O stress oxidativo acentua a inflamação e a fibrose, tendo um papel importante na patogenia da doença.
- O tratamento com antioxidantes é disponível. A NAC é um tripeptídeo com potente ação antioxidante e é um precursor da glutathione. Um grande estudo randomizado, placebo-controlado, paralelo, de um ano de duração em pacientes com FPI, mostrou um efeito favorável significativo sobre a função pulmonar com altas doses de NAC (600 mg 3 vezes ao dia), comparado ao placebo. Aquele estudo mostrou estabilização da CV e da DLCO no grupo que utilizou NAC, enquanto uma piora significativa foi observada no grupo placebo. Em 12 meses, a diferença absoluta entre os pacientes que receberam NAC e aqueles que receberam placebo foi de 0,18 L (IC95%: 0,03- 0,32 L) ou uma diferença relativa de 9% para a CV ($p = 0,02$), e de 0,75 mL/min/mmHg (IC95%: 0,27-1,23) ou uma diferença relativa de 24% para a DLCO ($p = 0,003$).⁽²⁷⁾ Como todos os pacientes naquele estudo também receberam prednisona e azatioprina, havia uma discussão se esse efeito do tratamento seria visto apenas com a combinação de NAC com prednisona e azatioprina ou se a NAC sozinha seria responsável por esse efeito. Em um estudo em desenvolvimento, os braços tratados apenas com NAC e placebo foram mantidos. Os resultados são esperados para breve.

3. Terapia antifibrótica

- A ênfase no papel da fibroproliferação na FPI levou a ensaios bem controlados na



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

doença para testar a hipótese de que medicamentos antifibróticos seriam eficazes. Os resultados até o momento são algo animadores para a pirfenidona e para o inibidor de tirosinoquinase BIBF 1120, mas negativos para diversos outros agentes, incluindo IFN- γ , bosentana, etanercepte e imatinibe.

- Outro inibidor múltiplo da tirosinoquinase (BIBF 1120) foi avaliado em um estudo de fase II em pacientes com FPI. Diversas doses foram comparadas. O BIBF, na dose de 150 mg duas vezes ao dia, comparado ao placebo, resultou em um menor declínio da função pulmonar, menor número de exacerbações e qualidade de vida preservada. Os resultados encorajadores daquele estudo levaram ao início de dois estudos paralelos de fase III.
- A pirfenidona é uma molécula sintética de baixo peso com ações antioxidante, antifibrótica e anti-inflamatória.
- A pirfenidona foi submetida ao Food and Drug Administration para liberação em novembro de 2009, mas sua aprovação foi recusada, com a solicitação de mais um grande estudo que está em curso. Na Europa, Japão, China e Índia, a medicação foi liberada para o tratamento da FPI leve e moderada.

4. Outros agentes

- Varfarina

As doenças pulmonares fibrosantes são associadas com inflamação, lesão vascular e ativação da cascata da coagulação. Um estudo feito no Japão, com diversas limitações, sugeriu que a varfarina poderia ter um efeito na FPI. Um estudo comparando a ação da varfarina vs. placebo na FPI foi interrompido em dezembro de 2011 devido à ineficácia da varfarina e a seus maiores riscos potenciais.

- Sildenafil

Um ensaio clínico randomizado avaliando o uso do sildenafil (inibidor da fosfodiesterase 5) por 12 semanas em pacientes com FPI avançada demonstrou melhora na troca gasosa, intensidade da dispneia e qualidade de vida. Entretanto,



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

não houve diferença entre os grupos sildenafil e placebo no desfecho primário (distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos).(40) Dessa maneira, o real papel do sildenafil no tratamento de pacientes com FPI ainda precisa ser estabelecido.

5. Tratamento do refluxo gastroesofágico

- Apesar da alta prevalência de RGE em pacientes com FPI, a importância das microaspirações do conteúdo gástrico na patogenia da doença ainda não é conhecida. Entretanto, há descrições de casos anedóticos de estabilização e de melhora clínica e funcional em pacientes com FPI após o tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico do RGE. Um estudo retrospectivo recente demonstrou uma maior sobrevida e um menor escore tomográfico de fibrose no grupo de pacientes que utilizava medicações anti-RGE na avaliação inicial. Não havia a comprovação de refluxo e nem de seu controle com a terapia ou não. Um editorial a respeito observou que não se pode concluir, com base naquele estudo, que a melhora da sobrevida seja resultado do tratamento do RGE.
- Mesmo na ausência de evidências baseadas em estudos adequados, a recente diretriz sobre FPI recomenda que o tratamento do RGE deva ser prescrito mesmo para os casos assintomáticos, o que é discutível.

DO PLEITO

1. **Pirfenidona:** Os mecanismos pelos quais a pirfenidona atua parecem ser pleomórficos, mas ainda não estão completamente esclarecidos. Dados experimentais indicam que a droga diminui a expressão genética de pró-colágenos, TGF- β e PDGF, além de inibir a produção de TNF- α . A droga parece ainda possuir propriedades antioxidantes.

As cápsulas de pirfenidona contêm 267 mg do sal, o que corresponde a 200 mg da substância ativa. De acordo com o fabricante, a pirfenidona deve ser tomada nas doses de um comprimido de 267 mg v.o. a cada 8 h por uma semana. Na segunda semana, a dose au-



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

menta para duas cápsulas v.o. a cada 8 h e, a partir do décimo quinto dia, passa para três cápsulas v.o. a cada 8 h. A medicação deve ser tomada preferencialmente com alimentos para diminuir o risco de náuseas.

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento pleiteado **Pirfenidona 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. 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), **não havendo nenhum substituto específico ao medicamento pleiteado nas listas de medicamentos do SUS.**
3. Todavia, conforme a própria Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia através de suas recomendações que constam nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da de junho de 2012, preconizam que não há tratamento farmacológico específico para a FPI e a atenção deve ser dirigida para o tratamento de comorbidades e terapia paliativa.
4. No presente caso, profissional assistente informa que a paciente é portadora de Fibrose pulmonar idiopática, apresenta tomografia de tórax com padrão de pneumonia intersiticial usual (PIU), sendo descartadas outras causas para este tipo de lesão, principalmente colagenoses. Apresenta espirometria com redução da capacidade vital forçada (CVF) – 1,68 L (75% do predito) e dispneia aos pequenos esforços e tosse crônica com importante comprometimento da qualidade de vida e necessita de Pirfenidona.
5. **De acordo com documento emitido pela SESA/CEFT em 07/12/18, juntado às fls. 15 à 17, consta informação que apesar de ter sido apresentada documen-**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

tação comprobatória do diagnóstico de FPI, não foi apresentado o resultado da espirometria com CVF > 50 do predito, realizado nos últimos 6 meses.

6. 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.
7. 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. 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.



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

8. 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.
9. 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 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).
10. Frente ao exposto, 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.



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

IV – CONCLUSÃO

- 1. Reforçamos que em 28 de fevereiro de 2019 foi elaborado o Parecer Técnico NAT/TJES Nº 454/2019, referente ao processo nº [REDACTED] impetrado pela mesma Requerente [REDACTED] no 1º Juizado Especial Criminal e da Fazenda Pública de Cariacica quando do pleito do mesmo medicamento, Pirfenidona 267mg.**
2. Quanto ao pleito de **Pirfenidona**, apesar de constar que a paciente é portadora de Fibrose Pulmonar e necessita do medicamento, considerando as evidências científicas disponíveis atualmente e ainda considerando as informações remetidas a este Núcleo, conclui-se que não é possível emitir parecer técnico-científico conclusivo acerca da imprescindibilidade do medicamento ora pleiteado através da esfera judicial, para o caso em tela no presente momento.
- 3. Por fim, este Núcleo entende que a paciente deve apresentar o exame de espirometria solicitado, realizado nos últimos 06 meses, junto à Farmácia Cidadã Metropolitana, não sendo portanto verificada neste momento a necessidade da disponibilização do medicamento em questão por esfera diferente da administrativa.**

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



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: 14 maio 2019.

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: 14 maio 2019.

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: 14 maio 2019.

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: 14 maio 2019.

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DE MINAS GERAIS. **Nota Técnica Nº: 17/2017 NAT-JUS-CEMED**. Disponível em: <<https://bd.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/8278/1/NT%2017%20-%202017%20CEMED%20Nintedanib.pdf>>. Acesso em: 14 maio 2019.



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

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>. Acesso em: 14 maio 2019.