



NOTA TÉCNICA PARA JUNTADA NOS PROCESSOS NO CASO DE OFEV® (ESILATO DE NINTEDANIBE)

Assunto: Fornecimento judicial do medicamento OFEV® (esilato de nintedanibe) para tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) e impugnação à argumentação técnica utilizada nos pareceres do NATJus.

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A **Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)** é uma doença rara, progressiva e de causa desconhecida, caracterizada por fibrose pulmonar e deterioração irreversível da função respiratória. Trata-se de enfermidade sem protocolo clínico ou diretriz terapêutica (PCDT) vigente no SUS, tampouco alternativas terapêuticas incorporadas.

O **nintedanibe (OFEV®)** é um antifibrótico oral aprovado para o tratamento da FPI pela **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)** e por agências regulatórias internacionais como Food and Drug Administration (FDA - EUA), Agência Europeia de Medicamentos (EMA - Europa) e National Institute for Health and Care Excellence (NICE - Reino Unido). **No Brasil, o medicamento consta em bula como indicado especificamente para a FPI e doenças pulmonares intersticiais com fenótipo fibrosante progressivo.**

Ressalta-se que a bula do medicamento, aprovada pela ANVISA, constitui documento legal com conteúdo técnico-científico direcionado ao uso racional, seguro e eficaz do fármaco. Ela informa prescritores e pacientes sobre indicações, posologia, advertências, interações e demais dados relevantes à prática clínica. (ANVISA, 2023; FUJITA; MACHADO; TEIXEIRA, 2014)

Diretrizes Clínicas Internacionais: A mais recente diretriz conjunta da **American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS) e Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)**, publicada em 2022, **recomenda o uso de nintedanibe para FPI com base em evidência de qualidade moderada a alta.** A diretriz destaca que a preservação da função pulmonar e o retardo da progressão da doença são **desfechos clínicos válidos e relevantes** em doenças fibrosantes crônicas como a FPI, ainda que não haja impacto significativo sobre a mortalidade. A ausência de medicamentos antifibróticos no SUS agrava ainda mais a situação dos pacientes brasileiros. (RAGHU et al., 2022)



Apesar disso, **órgãos do Poder Judiciário, embasando-se em pareceres do NATJus, têm indeferido pedidos judiciais**, argumentando que as evidências científicas sobre a eficácia do medicamento seriam insuficientes, sobretudo no que se refere à redução de mortalidade e à segurança do fármaco. **O argumento mais comum utilizado pelo NATJus é o seguinte:** “Apesar da evidência atual mostrar benefício em termos de retardo na progressão da doença, a evidência quanto à prevenção de desfechos críticos, como mortalidade e exacerbações agudas, é de baixa qualidade, associada a um perfil de segurança com incidência significativa de reações adversas e descontinuações, o que torna o balanço risco-benefício desfavorável à incorporação do medicamento.” Tal argumentação, no entanto, carece de respaldo nas diretrizes clínicas atualizadas e na literatura científica de alta qualidade metodológica. Abaixo, detalhamos os principais contra-argumentos.

2. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

➤ **Estudo TOMORROW (RICHELDI et al., 2011)**

Antes dos estudos de fase 3, o nintedanibe foi avaliado no ensaio clínico de fase 2 conhecido como **TOMORROW**, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2011. Trata-se de um estudo **randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e multicêntrico**, com duração de 52 semanas, que incluiu **432 pacientes com diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática (FPI)**.

Os resultados mais expressivos foram observados com a dose de **150 mg duas vezes ao dia**, que demonstrou:

- **Redução de 68,4% no declínio anual da capacidade vital forçada (CVF)** em relação ao placebo ($-0,06$ L/ano vs. $-0,19$ L/ano; $P = 0,01$ com teste hierárquico);
- **Menor incidência de exacerbações agudas** (2,4 vs. 15,7 por 100 pacientes-ano; $P = 0,02$);
- **Melhora na qualidade de vida** medida pelo questionário respiratório de St. George (SGRQ): redução média de $-0,66$ pontos no grupo nintedanibe versus aumento de $+5,46$ pontos no grupo placebo ($P = 0,007$);



- **Perfil de segurança aceitável**, com eventos adversos mais comuns relacionados ao trato gastrointestinal, sobretudo diarreia (55,3% dos pacientes), sendo a maioria leve ou moderada.

Embora o desfecho primário (redução no declínio da CVF) não tenha atingido significância estatística com a metodologia mais conservadora de correção por multiplicidade (teste fechado; $P = 0,06$), ele foi **estatisticamente significativo pelo teste hierárquico pré-especificado ($P = 0,01$)**, o que reforçou a decisão de avanço para os estudos de fase 3. Os resultados desse estudo foram essenciais para justificar a condução dos ensaios INPULSIS e a aprovação regulatória do nintedanibe.

➤ **Estudos INPULSIS-1 e INPULSIS-2 (RICHELDI et al., 2014)**

Os dados dos estudos INPULSIS-1 e INPULSIS-2, conforme relatado no artigo do NEJM, confirmam vários pontos-chave em relação à **eficácia e segurança do nintedanibe em pacientes com fibrose pulmonar idiopática**:

- **Desenho do estudo**: Tanto o INPULSIS-1 quanto o INPULSIS-2 foram ensaios clínicos de fase 3, multicêntricos, randomizados e duplo-cegos conduzidos em 205 locais em 24 países, incluindo regiões nas Américas, Europa, Ásia e Austrália.
- **Redução no declínio da função pulmonar**: Os estudos demonstraram uma redução estatisticamente significativa na taxa anual de declínio da capacidade vital forçada (CVF) em pacientes que receberam nintedanibe em comparação com aqueles que receberam placebo. Especificamente, no INPULSIS-1, a taxa anual ajustada de declínio foi de $-114,7$ ml com nintedanib versus $-239,9$ ml com placebo, mostrando uma diferença de $125,3$ ml ($P < 0,001$). No INPULSIS-2, as taxas foram de $-113,6$ ml para nintedanib versus $-207,3$ ml para placebo, com uma diferença de $93,7$ ml ($P < 0,001$).
- **Exacerbações agudas**: O INPULSIS-2 revelou uma redução significativa no risco de exacerbações agudas associadas ao nintedanibe, com uma taxa de risco de $0,38$ (IC 95%: $0,19$ a $0,77$; $P = 0,005$).
- **Perfil de segurança**: O perfil de segurança do nintedanib foi favorável, com o evento adverso mais comum sendo a diarreia. As taxas de diarreia foram de $61,5\%$ no INPULSIS-1 e $63,2\%$ no INPULSIS-2 para o grupo nintedanib, em comparação com



18,6% e 18,3% nos grupos placebo, respectivamente. É importante ressaltar que a taxa de descontinuação devido a eventos adversos foi inferior a 5%.

Em síntese, os estudos INPULSIS reforçam a eficácia do nintedanibe na contenção da progressão funcional da FPI e na redução do risco de exacerbações agudas, com um perfil de segurança previsível e manejável em ambiente clínico.

➤ **Diretriz ATS/ERS/JRS/ALAT (2022)**

A mais recente diretriz conjunta da American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS) e Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), publicada em 2022, recomenda o uso de nintedanibe para FPI com base em evidência de qualidade moderada a alta. A diretriz destaca que a preservação da função pulmonar e o retardo da progressão da doença são desfechos clínicos válidos e relevantes em doenças fibrosantes crônicas como a FPI, ainda que não haja impacto significativo sobre a mortalidade. (RAGHU et al., 2022)

A ausência de medicamentos antifibróticos no SUS agrava ainda mais a situação dos pacientes brasileiros e a negativa de fornecimento equivale a omissão terapêutica do Estado, comprometendo o direito à vida e à saúde do paciente.

3. ARGUMENTOS TÉCNICOS DO NATJUS | CONTRA-ARGUMENTAÇÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS E JURISPRUDÊNCIA

Argumento do NATJus	Contra-argumento técnico e jurídico
"Evidência insuficiente de eficácia."	Ensaio clínico de alto nível (INPULSIS) e diretrizes internacionais (ATS/ERS) sustentam eficácia robusta.
"Não reduz mortalidade."	O retardo da progressão da doença e a preservação da função pulmonar são desfechos clínicos válidos . Redução de mortalidade não é critério exclusivo de eficácia.
"Risco de eventos adversos."	Perfil de segurança manejável. Eventos adversos mais comuns são leves/moderados (diarreia). Descontinuação baixa.
"Não está incorporado ao SUS."	A não incorporação não impede o fornecimento judicial. Medicamento tem registro sanitário vigente na ANVISA , o que preenche requisito legal (STF, Tema 500).



4. Fundamentação Jurídica

- Constituição Federal, arts. 6º e 196 – Direito à saúde como dever do Estado.
- STF – Tema 500 – Medicamento registrado na ANVISA pode ser fornecido judicialmente, mesmo sem incorporação.
- STF – Temas 6 e 1234 – Fornecimento possível mediante: prescrição fundamentada, inexistência de alternativa no SUS, hipossuficiência e registro sanitário.

REFERÊNCIAS

ANVISA, Ministério da Saúde. **Alteração de texto de bula para medicamentos sintéticos**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/seguranca-e-eficacia-de-medicamentos-sinteticos/informes-e-formularios/alteracao-de-texto-de-bula-para-medicamentos-sinteticos>. Acesso em: 11 maio. 2025.

FUJITA, Patricia Lopes; MACHADO, Carlos José Saldanha; TEIXEIRA, Márcia de Oliveira. A bula de medicamentos e a regulação de suas configurações em termos de forma e conteúdo no Brasil. **Saúde e Sociedade**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 277–292, 2014. DOI: 10.1590/S0104-12902014000100022. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/sausoc/article/view/84866>. Acesso em: 11 maio. 2025.

RAGHU, Ganesh et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 205, n. 9, p. e18–e47, 2022. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202202-0399ST>. Acesso em: 11 maio. 2025.

RICHELDI, Luca et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 365, n. 12, p. 1079–1087, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103690. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103690>. Acesso em: 11 maio. 2025.



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU | DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Coordenação
de Saúde

RICHELDI, Luca et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 370, n. 22, p. 2071–2082, 2014.

DOI: 10.1056/NEJMoa1402584. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1402584>. Acesso em: 11 maio. 2025.

Rio de Janeiro, 15/05/2025

Alessandra de Souza

CRF-RJ 11335

Mat. 999812351

alessandra.souza@defensoria.rj.def.br



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO