TJCE Tribunal de Justiça do Estado do Ceará

NAT-JUS Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário

Medicamento	X
Material	

NOTA TÉCNICA NÚMERO 353

Solicitante:

Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

Comarca de Fortaleza, 15ª Vara da Fazenda Pública (SEJUD I)

Número do processo: 0189398-57.2019.8.06.0001

Data: 18/12/19

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação ----------	2
2. Tema ----------	2
3. Considerações iniciais ----------	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento ----------	3
5. Sobre o registro pela ANVISA ----------	5
6. Sobre a recomendação da CONITEC ----------	5
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público ----------	6
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS ----------	7
9. Custo do tratamento ----------	7
10. Sobre as perguntas formuladas ----------	8
11. Referências ----------	11

NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de paciente do sexo masculino, idoso, portador de Fibrose Pulmonar Idiopática (CID 10: J84.1), acompanhado por médico especialista. Nos autos do processo há relatório médico afirmando que a doença está avançada e é grave. Consta também prescrição médica do medicamento esilato de nintedanibe (OFEV®) na posologia de 01 (um) comprimido de 150mg, por via oral, de 12 e 12 horas, por tempo indeterminado.

2) Tema

Tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática.

3) Considerações iniciais

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) faz parte do grupo de doenças pulmonares intersticiais difusas (DPID). Embora mais de 150 DPID tenham sido descritas, a FPI é uma das mais comuns, juntamente com sarcoidose, pneumonia de hipersensibilidade e pneumonias intersticiais associadas a doença do tecido conjuntivo. Nos EUA, estima-se a que FPI afete de 14 a 42 indivíduos para cada 100.000 habitantes e que apresente uma incidência de seis a 16 indivíduos para cada 100.000 habitantes, dependendo dos critérios de diagnósticos utilizados. Um estudo realizado no Reino Unido sugere que mais de 5.000 novos casos de FPI são diagnosticados por ano naquele País, além de ser responsável por mais mortes anuais do que doenças como o câncer de ovário e a leucemia, contribuindo para que a FPI seja de grande interesse para a saúde pública no Reino Unido. Não existem estudos descrevendo o número de pacientes acometidos pela FPI no Brasil, mas há estimativa que mais de 8 mil novos pacientes por ano sejam afetados pela doença.

A FPI é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica, de etiologia indefinida, limitada aos pulmões e que ocorre principalmente em adultos mais idosos. A FPI se caracteriza pelo espessamento,

rigidez e cicatrização do tecido pulmonar (fibrose pulmonar) devido a uma anormalidade na atividade das células epiteliais alveolares, de origem desconhecida (idiopática), alterando a capacidade funcional dos pulmões. Desta forma, as trocas gasosas entre os alvéolos e os vasos sanguíneos pulmonares ocorrem com maior dificuldade, reduzindo o nível de oxigênio na corrente sanguínea e consequente deficiência no seu suprimento para todo o corpo. A doença é mais comum em homens (75%) e pessoas com história de tabagismo.

Os sintomas habituais da FPI são dispneia (falta de ar) progressiva e tosse, ambas podendo ser incapacitantes. Ocasionalmente a doença é detectada em fase assintomática. Achados de hipertensão pulmonar podem ser observados em fases tardias da doença. O diagnóstico de FPI requer a exclusão de outras formas de pneumonia intersticial. Os achados de tomografia do pulmão em geral são característicos. A espirometria é outro método que auxilia no diagnóstico, estadiamento e prognóstico da FPI.

A mediana de sobrevida da FPI varia de 2 a 5 anos desde o diagnóstico, mas estimativas individuais são difíceis de realizar. A forma evolutiva mais comum é de declínio funcional lento e progressivo. Alguns casos exibem curso acelerado, com morte em menos de 1 ano de apresentação. O pior prognóstico da FPI está relacionado com algumas características dos pacientes, como idade superior a 70 anos, história de tabagismo, baixo índice de massa corporal, grande extensão radiológica da doença e aqueles que apresentam hipertensão pulmonar.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

Transplante pulmonar representa a melhor opção de tratamento de FPI atualmente. Todavia, o acesso a este tratamento é limitado por diversas razões. Inúmeras drogas (corticosteroides, anti-inflamatórios, imunossupressores, antioxidantes, sildenafila, budesonida, omeprazol, etc.) foram investigadas em ensaios clínicos randomizados como agentes potenciais para o tratamento da FPI. Até o momento, apenas duas substâncias demostraram eficácia em estudos de fase II e III: a pirfenidona e o nintedanibe. A pirfenidona não está disponível no Brasil.

O nintedanibe é uma molécula que age como inibidor múltiplo da tirosinoquinase, incluindo o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) α e β, o receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) 1-3 e o receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. O 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 na patogênese da FPI. Além disso, nintedanibe inibe as quinases Flt-3, Lck, Lyn e Src. A maioria dos estudos de fase II e III utilizando nintedanibe no tratamento de FPI demonstrou eficácia na redução da perda funcional pulmonar. Todavia, revisões sistemáticas mais recentes, incluindo até 30 estudos, demonstraram que nenhum tratamento específico para FPI teve melhor desempenho que o placebo. Notadamente, considerando a mortalidade específica respiratória, a mortalidade por todas as causas e o declínio percentual da previsibilidade da função pulmonar, nenhuma vantagem clara foi detectada com o uso de nintedanibe para tratamento de FPI. Portanto, **embora o tratamento com nintedanibe para a FPI tenha sido aprovado com base no declínio reduzido da função pulmonar em estudos de fase II e III, não foi observada uma vantagem clara sobre a mortalidade por FPI**.

Baseado nos resultados de estudos de fase II e III, o nintedanibe foi aprovado para uso clínico e está indicado para o tratamento e retardo da progressão da FPI. A dose de nintedanibe recomendada pelo fabricante é de 150 mg, por via oral, duas vezes ao dia. Essa dose pode ser reduzida transitoriamente para 100 mg/dia em função do surgimento de reações adversas. Dados de segurança obtidos em estudos de fase III, envolvendo 1.061 pacientes, comparando o tratamento com nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia com o placebo durante 52 semanas, revelaram que os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao uso de nintedanibe incluíram diarreia, náuseas e vômitos, dor abdominal, diminuição do apetite, perda de peso e aumento das enzimas hepáticas. A diarreia foi relatada em até 62% dos pacientes em uso de nintedanibe. Recomenda-se ingerir a droga com água e alimento. Em fevereiro de 2018, foi divulgada pelo laboratório Boehringer Ingelheim carta alertando os profissionais de saúde que foram reportados casos graves de lesão

hepática, inclusive com desfecho fatal, em pacientes tratados com nintedanibe. A maioria dos eventos hepáticos ocorreu nos primeiros 3 meses de início do tratamento.

5) Sobre o registro pela ANVISA

Nintedanibe é aprovado pela ANVISA (número 103670173) e comercializado no Brasil sob o nome de OFEV® pelo laboratório Boehringer Ingelheim. No momento, não existe medicamento genérico ou mesmo similar que o substitua. A indicação descrita na bula é para o tratamento e retardo da progressão da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

A CONITEC, em sua 67ª reunião ordinária, no dia 13 de junho de 2018, recomendou pela NÃO INCORPORAÇÃO ao SUS do medicamento nintedanibe para o tratamento de pacientes com FPI. Os estudos então apresentados não forneceram evidências de que referido medicamento teve benefícios clínicos suficientes para alcançar retardo da progressão da doença. Além disso, a relação custo-efetividade e impacto orçamentário permaneceu alta quando comparada aos melhores cuidados disponibilizados pelo SUS. Visando ampliar a discussão sobre o tratamento de pacientes com FPI, a matéria foi encaminhada à consulta pública de número 33 publicada no Diário Oficial da União em 11 de julho de 2018. O prazo da consulta pública foi finalizado em 31 de outubro de 2018. **Em 06 de dezembro de 2018, os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião do plenário deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do nintedanibe para o tratamento da FPI. Foi considerado que a evidência atual não demonstra um benefício claro ao paciente associado a um perfil de segurança desfavorável com uma alta taxa de eventos adversos e descontinuação do tratamento**. Em 26 de dezembro de 2018 foi publicada no DOU Portaria 86 da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde tornando pública a **decisão de não incorporar o nintedanibe para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS**.

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Até a presente data, não existe PCDT que verse sobre FPI. Em maio de 2015, a doença em questão foi citada em consulta pública da CONITEC para compor a lista de priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, porém não foi incluída nessa lista.

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia recomenda a utilização do nintedanibe para os pacientes com FPI que exibam maiores chances de benefício com o tratamento, e defende que tal medicação seja indicada e supervisionada apenas por médicos pneumologistas qualificados.

Desde 2014, o nintedanibe é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da FPI nos EUA e, em janeiro de 2015, pela *European Medicines Agency* (EMA).

Diretrizes Internacionais de 2015 da *American Thoracic Society*, *European Respiratory Society*, *Japanese Respiratory Society* e a *Latin American Thoracic Association* sugerem recomendação CONDICIONAL para o uso do nintedanibe no tratamento da FPI. As recomendações classificadas como "condicionais" no documento em questão são descritas como recomendações fracas e mencionam que são necessárias pesquisas adicionais e estudos de longo prazo de segurança e eficácia, uma vez que as evidências disponíveis sobre o uso do nintedanibe para o tratamento FPI foram obtidas apenas de pacientes com FPI associada à perda leve a moderada da função pulmonar.

Serviços nacionais de saúde do Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence*), Austrália (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), Canadá (*Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health*), Escócia (*Scottish Medicines Consortium*) e Portugal (*Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.*) recomendam o uso do nintedanibe como opção para o tratamento da FPI, embora condicionado a contexto clínico específico como a Capacidade Vital Forçada entre 50% e 80% do valor predito. Interrupção do tratamento é prevista em caso de evidência de progressão da doença.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O nintedanibe (OFEV®) não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS) estruturado pelo Ministério da Saúde.

Até o momento, não existe tratamento farmacológico específico para FPI no âmbito do SUS. Nesse contexto, a prescrição de medicamentos pode incluir corticoides (devido à alveolíte), inibidores da bomba de prótons (devido ao refluxo gastroesofágico), sildenafila, anticoagulantes (warfarina), ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetila, N-acetil-cisteína, ambrisentana, bosentana, imabinibe, nintedanibe e pirfernidona. Entretanto, apenas os medicamentos nintedanibe e pirfenidona apresentam registro de uso para FPI.

O SUS disponibiliza os medicamentos omeprazol, budesonida, prednisona, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). E por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), oferece as seguintes opções terapêuticas: Sildenafila (PCDT da Esclerose Sistêmica e PCDT da Hipertensão Arterial Pulmonar), Bosentana (PCDT da Hipertensão Arterial Pulmonar), Azatioprina (diversos PCDT's), Ciclofosfamida (diversos PCDT's).

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizados em 19/11/2018.

TABELA DE PREÇOS (R$)					
OFEV® (Nintedanibe)	**ICMS 0%**			**Custo médio estimado do tratamento mensal§**	**Custo médio estimado do tratamento anual§**
	PF	**PMC**	**PMVG#**		

150 MG CAP MOLE CT BL AL AL X 60	12.615,56	16.923,32	10.072,26	10.072,26	120.867,12

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF (1-CAP)]. O CAP (Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011) é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.*

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

10) Sobre as perguntas formuladas

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?
Resposta: Sim. Até o momento, apenas duas substâncias demostraram eficácia em estudos de fase II e III para tratamento de FPI: a pirfenidona e o nintedanibe. A pirfenidona não está disponível no Brasil. O nintedanibe demonstrou eficácia na redução da perda funcional pulmonar. Todavia, revisões sistemáticas mais recentes demonstraram que nenhum tratamento específico para FPI teve melhor desempenho que o placebo. E considerando a mortalidade específica respiratória, a mortalidade por todas as causas e o declínio percentual da previsibilidade da função pulmonar, nenhuma vantagem clara foi detectada com o uso de nintedanibe para tratamento de FPI. Portanto, embora o tratamento com nintedanibe para a FPI tenha sido aprovado com base nos achados de redução do declínio da função pulmonar em estudos de fase II e III, não foi observada uma vantagem clara sobre a mortalidade por FPI.

b) Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS e que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?
Resposta: Apenas nintedanibe e pirfenidona mostraram-se eficazes na redução da perda funcional pulmonar em estudos de fase II e III para tratamento de FPI. Todavia, pirfenidona não está disponível no Brasil e nintedanibe está disponível no Brasil, mas não está disponível no SUS. O SUS disponibiliza vários medicamentos que podem ser

utilizados para alívio dos sintomas da FPI (omeprazol, budesonida, prednisona, sildenafila, bosentana, azatioprina, ciclofosfamida). Contudo, estes medicamentos, isoladamente ou em combinação, são adjuvantes e/ou paliativos, podendo trazer alívio dos sintomas em alguns pacientes, mas não interferem na evolução da doença e no seu prognóstico.

c) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: Nintedanibe não é uma droga isenta de riscos. Dados de segurança obtidos em estudos de fase III, envolvendo 1.061 pacientes, comparando o tratamento com nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia com o placebo durante 52 semanas, revelaram que os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao uso de nintedanibe incluíram diarreia, náuseas e vômitos, dor abdominal, diminuição do apetite, perda de peso e aumento das enzimas hepáticas. A diarreia foi relatada em até 62% dos pacientes em uso de nintedanibe. Recentemente, em fevereiro de 2018, foi divulgada, pelo laboratório Boehringer Ingelheim, carta aos profissionais de saúde alertando que foram reportados casos graves de lesão hepática, inclusive com desfecho fatal, em pacientes tratados com nintedanibe. A maioria dos eventos hepáticos ocorreu nos primeiros 3 meses de início do tratamento.

d) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Resposta: Nintedanibe possui registro na ANVISA (número 103670173) e é comercializado no Brasil sob o nome de OFEV® pelo laboratório Boehringer Ingelheim. No momento, não existe medicamento genérico ou mesmo similar que o substitua. O nintedanibe (OFEV®) está presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020), mas não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS) estruturado pelo Ministério da Saúde.

e) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo disponibilizado pelo sistema público?

Resposta: Sim. O SUS disponibiliza os medicamentos omeprazol, budesonida, prednisona, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). E por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), oferece as seguintes opções terapêuticas: Sildenafila (PCDT da Esclerose Sistêmica e PCDT da Hipertensão Arterial Pulmonar), Bosentana (PCDT da Hipertensão Arterial Pulmonar), Azatioprina (diversos PCDT's), Ciclofosfamida (diversos PCDT's). Vale ressaltar que estes medicamentos, isoladamente ou em combinação, são adjuvantes e/ou paliativos, podendo trazer alívio dos sintomas em alguns pacientes, mas não interferem na evolução da doença e no seu prognóstico.

f) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado pelo ente público, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?
Resposta: Não. O tratamento disponibilizado pelo SUS, como afirmado acima, possui pouca ou nenhuma eficácia, é feito com medicamentos adjuvantes e/ou paliativos que não interferem na evolução e no prognóstico da FPI. Por outro lado, a eficácia da nintedanibe para tratamento de FPI foi limitada a redução da perda funcional pulmonar em estudos de fase II e III. Em revisões sistemáticas mais abrangentes, não foi observada uma vantagem clara com o uso de nintedanibe sobre a mortalidade por FPI.

g) À exceção do fármaco requerido, e daqueles cujo uso a parte autora já afirmou ter feito, sem sucesso, para o tratamento da enfermidade, há outros medicamentos, com registro na ANVISA, mais baratos disponíveis no mercado e cuja eficácia, para o caso concreto, esteja atestada? Se afirmativa a resposta, apontar quais fármacos.
Resposta: Como dito acima, o SUS disponibiliza vários medicamentos com registro na ANVISA que podem ser utilizados para alívio dos sintomas da FPI (omeprazol, budesonida, prednisona, sildenafila, bosentana, azatioprina, ciclofosfamida). Contudo, estes medicamentos, isoladamente ou em combinação, são adjuvantes e/ou paliativos, podendo trazer alívio dos sintomas em alguns pacientes, mas não interferem na evolução da doença e no seu prognóstico.

h) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Resposta: A opinião deste parecerista, levando em consideração as informações específicas do caso, é de que o fármaco prescrito e requerido judicialmente provavelmente não impactará positivamente na sobrevida e na qualidade de vida da parte autora. Além disso, poderá representar risco à sua saúde.

11) Referências

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas/ Medicamentos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351456304201563/?substancia=25459>. Acesso em 06 de dezembro de 2018.

Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Esilato de nintedanibe para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/RELATORIO_NINTENDANIBE_33_CP.pdf>. Acesso em 06 de dezembro de 2018.

Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Consultas Públicas. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PublicacaoDOU_CP32e_33_2018.pdf>. Acesso em 07 de dezembro de 2018.

Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Tecnologias demandadas. Disponível em: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#E>. Acesso em 18 de dezembro de 2019.

Brasil. Ministério da Saúde / Medicamentos – RENAME. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/Rename-2020.pdf Acesso em 18 de dezembro de 2019.

Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schünemann HJ; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. Jul 15;192(2): e3-19. 2015. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2015 Sep 1;192(5):644. Dosage error in article text.

Ofev® (esilato de nintedanibe) para tratamento da fibrose pulmonar idiopática. Síntese de Evidências 06/2016. Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em saúde – CCATES, 2016. Disponível em: <http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492434030.pdf>. Acesso em 06 de dezembro de 2018.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2018-11-19.pdf/1d788ebd-879f-41a7-bc14-ad9c5fcecd07>. Acesso em 06 de dezembro de 2018.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-11-19.pdf/d1c6d5f5-ad4a-4109-acab-c25c027b5395>. Acesso em 06 de dezembro de 2018.

CANESTARO, William J. et al. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review and network meta-analysis. Chest, v. 149, n. 3, p. 756-766, 2016.

American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med. 2000 Feb; 161(2 Pt 1):646-64.

King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1949-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4

Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Feb 15;183(4):431-40. doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI.

RICHELDI, Luca et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. Respiratory medicine, v. 113, p. 74-79, 2016.

Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Technology appraisal guidance [TA379] Published date: 27 January 2016. NICE.

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015 Fecha de corrección: 21 de noviembre de 2016. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.