



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ASSessorIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0007/2019

Rio de Janeiro, 10 de janeiro de 2019.

Processo nº 5003799-58.2018.4.02.5103,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas a 3ª Vara Federal de Campos dos Goytacazes, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro quanto ao medicamento **Nintedanibe 150mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos (Evento 1 ATESTMED7, págs. 1 e 2), emitidos em 09 de outubro de 2018, pelo médico (CREMERJ) em impresso próprio, o Autor apresenta **fibrose pulmonar difusa idiopática**, em estado grave. Foi relatado que a doença é de caráter progressivo e, se não tratada, evoluirá para óbito. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **J84.1 - Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose**, e prescrito o medicamento:

- **Nintedanibe 150mg** (Ofev®) – 01 comprimido de 12/12 horas (60 comprimidos/mês).

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas publicações, sendo a mais recente a Portaria GM nº 3.550, de 01 de novembro de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

DA PATOLOGIA

1. As **doenças pulmonares intersticiais (DPIs)** compreendem uma variedade de afecções que possuem em comum o acometimento do interstício pulmonar, por distorção, **fibrose** ou destruição, sendo na maioria das vezes visualizada radiologicamente como um infiltrado intersticial. Dentre todas as entidades, a **fibrose pulmonar idiopática (FPI)** desperta significativo interesse, seja por sua incidência elevada entre as doenças intersticiais, como por suas características singulares¹.

2. A **fibrose pulmonar idiopática (FPI)**, cuja causa é desconhecida, é uma doença intersticial crônica do pulmão que acomete o parênquima pulmonar de forma progressiva, caracterizando-se por uma infiltração celular inflamatória crônica e variáveis graus de fibrose intersticial, mostrando uma série de características clínicas, radiológicas e fisiopatológicas particulares. Atualmente, o diagnóstico de FPI é reconhecido pela maioria dos autores como uma síndrome em que estão presentes os seguintes fatores: dispneia (falta de ar) aos esforços; infiltrado intersticial difuso na radiografia de tórax; alterações funcionais compatíveis com quadro restritivo, acompanhado de redução da capacidade difusiva e hipoxemia em repouso ou durante o exercício; aspecto histopatológico compatível e com ausência de infecção, granuloma ou processo neoplásico que possa indicar outra entidade ou fator desencadeante do processo de fibrose. A história natural da FPI compreende uma evolução progressiva com eventuais respostas terapêuticas. Seu curso, porém, na maioria das vezes, é inexorável rumo ao óbito por insuficiência respiratória e hipoxemia grave ou outras enfermidades relacionadas à fibrose pulmonar. As maiores séries da literatura relatam uma sobrevida média, após o surgimento dos primeiros sintomas, inferior a cinco anos, e de 40 meses após o diagnóstico estabelecido¹.

3. Apesar de inúmeras pesquisas na busca de alvos moleculares e novas drogas, a FPI permanece sem um tratamento eficaz e seguro. Dentre os tratamentos farmacológicos indicados, estão: terapia anti-inflamatória (corticóides e imunossupressores); terapia antioxidante (N-acetilcisteína – NAC); terapia antifibrótica (Pirfenidona, inibidores da tirosinoquinase); antagonistas dos receptores da endotelina (bosentana, ambrisentana); inibidores de fosfodiesterase (sildenafil); anticoagulante (varfarina); tratamento de suporte com fármacos indicados para o tratamento dos sintomas de tosse, dispneia, e ansiedade/depressão; tratamento do refluxo gastroesofágico².

DO PLEITO

1. O **Nintedanibe** age como inibidor triplo de tirosina quinase, incluindo os receptores 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. É indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI)³.

¹RUBIN, ADALBERTO SPERB et al. Fibrose pulmonar idiopática: características clínicas e sobrevida em 132 pacientes com comprovação histológica. *Jornal de Pneumologia*, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 61-68, abr. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862000000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 10 jan. 2019.

²LOIVOS, L.P.P. Tratamento das Doenças Pulmonares Fibrosantes. *Pulmão RJ*, v.22, n.1, p.46-50, 2013. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2013/n_01/11.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2019.

³Bula medicamento Esilato de Nintedanibe (Ofev®) por Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8768232018&pldAnexo=10757689>. Acesso em: 10 jan. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente cumpre esclarecer que o medicamento **Nintedanibe 150mg possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).
2. Informa-se que o medicamento pleiteado **Nintedanibe 150mg possui indicação clínica, que consta em bula**³, para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – **fibrose pulmonar idiopática** (Evento 1_ATESTMED7, pág. 1). No entanto, **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) fornecidos no SUS, no âmbito do Município de Cambuci e do Estado do Rio de Janeiro.
3. Acrescenta-se que, até a presente data, não foi publicado pelo Ministério da Saúde um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁴ que verse sobre **Fibrose Pulmonar Idiopática e doenças pulmonares intersticiais com fibrose**.
4. O medicamento pleiteado **Nintedanibe** foi submetido à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, que deliberou por **não incorporar** a referida tecnologia no âmbito do SUS para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática. Foi considerado que nos estudos apresentados o tempo de acompanhamento dos pacientes, por se tratarem de estudos de curto prazo, geram incertezas em relação a real eficácia do medicamento no retardo da progressão da doença, em especial com relação ao benefício trazido ao paciente em termos de resultados de sobrevida e melhora da qualidade de vida. Além disso, há incerteza quanto à prevenção ou redução da deterioração aguda na FPI, evento que foi considerado crítico por preceder hospitalizações e mortes em pacientes com a doença. A tecnologia apresenta razão de custo-efetividade alta quando comparada aos melhores cuidados disponibilizados pelo SUS, atrelada a benefício incerto e limitado que gera um impacto orçamentário elevado em 5 anos⁵.
5. A **fibrose pulmonar idiopática** é uma doença pulmonar crônica e progressiva, cujo prognóstico pode ser pior do que o de muitos cânceres. Inicialmente pensou-se que os estágios iniciais da doença caracterizavam-se por inflamação crônica e por isso corticoides e outros fármacos com efeito anti-inflamatório e imunossupressor foram usados. Entretanto, recentemente surgiram agentes que têm como alvo a fibrose persistente, dentre eles o **Nintedanibe**, que retarda o declínio da função pulmonar e inibe as exarcebações mas, até o momento, nenhum método terapêutico levou à cura. Portanto, medidas não farmacológicas como oxigenoterapia, reabilitação pulmonar, e transplante de pulmão devem ser consideradas como modalidades terapêuticas a serem associadas⁶. A FPI é uma doença pulmonar debilitante, de etiologia desconhecida, heterogênea, de curso clínico imprevisível e fatal. Até o momento poucas opções terapêuticas se mostraram eficazes no seu tratamento de forma a retardar sua progressão e possibilitar maior sobrevida. De acordo com as evidências disponíveis, dos medicamentos até o momento usados no manejo clínico da FPI, apenas os antifibróticos como **Nintedanibe** e pirfenidona

⁴BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em:

<<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#F>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

⁵BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC Nº 419, Dezembro/2018 – 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: 10 jan. 2019.

⁶FUJIMOTO H., KOBAY T., AZUMA A., Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Treatment and Prognosis. Clinical Medicine Insights Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine, v. 9, S. 10, 179-185, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5147432/>> Acesso em: 10 jan. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

apresentaram resultados promissores. São os únicos que possuem ação contra a FPI, tanto melhorando a taxa de mortalidade como a taxa de progressão da doença⁷.

6. Assim, considerando as circunstâncias descritas acima e a indicação em bula³ do medicamento pleiteado, cumpre informar que o pleito Nintedanibe 150mg, neste caso, representa uma alternativa terapêutica ao tratamento do Autor.

7. Quanto ao questionamento do Despacho Judicial em relação à (in) eficácia, para o tratamento da moléstia do autor, dos fármacos fornecidos pelo SUS, elucida-se que, até a presente data, nas listas oficiais de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município de Cambuci e Estado do Rio de Janeiro, não constam alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento pleiteado Nintedanibe 150mg.

8. Cabe esclarecer que a administração de Esilato de Nintedanibe foi associada com elevações das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, gama-glutamil transferase (GGT)) e da bilirrubina. Os aumentos das transaminases foram reversíveis com a redução de dose ou interrupção. Os níveis de transaminases hepáticas e bilirrubina devem ser investigados antes do início do tratamento, e periodicamente após esta fase ou quando clinicamente indicado. Pode ser necessária modificação de dose ou descontinuação de tratamento devido a elevações de enzimas hepáticas. Em casos de interrupções devido a elevação de transaminases (AST ou ALT) > 3 vezes o limite superior de normalidade (LSN), assim que as transaminases voltarem aos valores basais, o tratamento pode ser reintroduzido com uma dose reduzida (100mg duas vezes ao dia), a qual subsequentemente pode ser aumentada para a dose completa (150mg duas vezes ao dia)³. Assim, destaca-se a importância da Autora realizar avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que o plano terapêutico pode sofrer alterações.

É o parecer.

A 3ª Vara Federal de Campos dos Goytacazes, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF-RJ 8626
Mat.: 5516-0

MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁷COMISSÃO PERMANENTE DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA DE MATO GROSSO – CPFT-MT. Uso de drogas antifibróticas (nintedanibe e pirfenidona) no tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática – FPI. Disponível em. Disponível em: < www.saude.mt.gov.br/arquivo/6597 >. Acesso em: 10 jan. 2019.