



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0019/2019

Rio de Janeiro, 16 de janeiro de 2019.

Processo nº 5000682-31.2019.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas a 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Nintedanibe 150mg** (Ofev®).

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração deste Parecer foi considerado o documento médico com identificação legível do profissional emissor (Evento 1_ANEXO2, pág. 3).
2. De acordo com laudo médico do Hospital Federal de Bonsucesso (Evento 1_ANEXO2, pág. 3), emitido em 24 de outubro de 2018, pelo pneumologista [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), o Autor, 78 anos, com diagnóstico clínico e por imagem (tomografia computadorizada) de **fibrose pulmonar idiopática**, doença de caráter crônico, progressivo e incurável, apresenta sintomas de **dispneia** progressiva aos esforços e tosse seca. Encontra-se em uso de broncodilatadores inalatórios, com o objetivo de melhora dos sintomas. Necessita de uso contínuo de medicamento oral anti-fibrótico, com o objetivo de retardar a perda de função pulmonar e melhorar a qualidade de vida, a saber: **Nintedanibe 150mg** (Ofev®) – 01 cápsula, 02 vezes ao dia, uso contínuo. Está em acompanhamento no ambulatório de pneumologia do referido Hospital, por tempo indeterminado. Foi informada a seguinte Classificação Internacional de Doença (CID-10): **J84.1 - Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose**.

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.



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

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.
6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, atualizada pela Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

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: dispnéia (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

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=S0102-358620000002000004&lng=en&nrm=iso&tng=pt>. Acesso em: 16 jan. 2019.



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

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** (Ofev[®]) 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.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Nintedanibe 150mg** (Ofev[®]) possui indicação clínica, que consta em bula³, para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – **fibrose pulmonar idiopática** (Evento 1_ANEXO2, pág. 3). No entanto, não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) fornecidos no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

2. 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.

3. 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.

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: 16 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/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8768232018&pIdAnexo=10757689>. Acesso em: 16 jan. 2019.

⁴BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#F>>. Acesso em: 16 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 N° 419, Dezembro/2018 – Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose





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

4. 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 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.

5. Assim, considerando as circunstâncias descritas acima e a **indicação** em bula³ do medicamento pleiteado, cumpre informar que o pleito **Esilato de Nintedanibe 150mg (Ofev®)**, neste caso, representa uma alternativa terapêutica ao tratamento do Autor.

6. Quanto ao questionamento do Despacho Judicial em relação "**...imprescindibilidade ou necessidade do medicamento, assim como da ineficácia (...)** 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 e do Estado do Rio de Janeiro, **não constam** alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento pleiteado **Esilato de Nintedanibe 150mg (Ofev®)**.

7. Por fim, cabe esclarecer que a administração 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 ao iniciar o tratamento**, em intervalos regulares durante os três primeiros meses de 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 do Autor realizar**

pulmonar idiopática. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Nintedanibe_FPI.pdf >. Acesso em: 16 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: 16 jan. 2019.

⁷COMISSÃO PERMANENTE DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA DE MATO GROSSO – CPFT-MT. Uso de drogas antifibróticas (nintedanib e pirfenidona) no tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática – FPI. Disponível em. Disponível em: < www.saude.mt.gov.br/arquivo/6597 >. Acesso em: 16 jan. 2019.



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

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 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, 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

LUCIANA MANHENTE DE CARVALHO
SORIANO
Médica
CRM RJ 52.85062-4

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

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

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