



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 0065/2019

Rio de Janeiro, 30 de janeiro de 2019.

Processo nº 5001847-35.2018.4.02.5106,  
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas a 2ª **Vara Federal** de Petrópolis, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Nintedanibe 150mg** (Ofev®).

**I – RELATÓRIO**

1. De acordo com documentos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Evento 1 COMP4, págs. 1 a 3 e 6), emitidos em 06 de dezembro de 2018, pela médica [REDACTED] o Autor, 46 anos, atendido no ambulatório de Pneumologia – doenças intersticiais do referido hospital em 16/05/2018 referia início dos sintomas há 05 meses com cansaço e falta de ar ao subir escadas, progressiva, atualmente tem dispneia ao andar no plano, acompanhado de tosse e expectoração clara. Ao exame do aparelho respiratório apresentava unhas de vidro de relógio e baqueteamento digital e estertores em velcro nas bases pulmonares. Dentre os exames complementares o teste de caminhada de 6 minutos mostrou leve redução da distância percorrida e dessaturação durante o teste, com Saturação Periférica de Oxigênio (SpO<sub>2</sub>) mínima de 84%. Nas tomografias computadorizadas de tórax havia padrão intersticial reticular e opacidades em vidro fosco, associados à bronquectasias e bronquiolectasias de tração, discretas áreas de faveolamento predominante nas regiões basais e periféricas de ambos os pulmões. A investigação clínica com exames complementares séricos negativos, incluindo diversos autoanticorpos para doenças autoimunes e doenças fúngicas, assim como a ausência de exposição a drogas que reconhecidamente causam doença pulmonar intersticial, afastaram a possibilidade de outras doenças como etiologia para as anormalidades descritas, sendo indicado biópsia pulmonar a céu aberto para esclarecimento diagnóstico. O resultado histopatológico mostrou padrão de pneumonia intersticial usual, compatível com a doença denominada **Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)**. O Autor necessita de um frasco do referido medicamento a cada mês, visando o tratamento da sua grave e incapacitante doença, melhora da qualidade de vida e da sobrevida. O controle do tratamento será realizado por meio de acompanhamento clínico, testes de função pulmonar, tomografias de tórax e exames de sangue para verificar eventuais efeitos adversos. O Autor permanece em acompanhamento médico regular na Pneumologia do referido Hospital. Foi informada a seguinte Classificação Internacional de Doença (CID-10): **J84. 1 - Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose**, e prescrito, em uso contínuo, o medicamento:

- **Nintedanibe 150mg** (Ofev®) - 01 cápsula de 12/12h com refeições. Necessitará de 01 caixa por mês.



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

## 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, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º 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, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, 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.

### 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 singulares<sup>1</sup>.
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**

<sup>1</sup>RUBIN, 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=S0102-3586200000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-3586200000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 30 jan. 2019.



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

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 estabelecido<sup>1</sup>.

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 imunossuppressores); 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 gastroesofágico<sup>2</sup>.

### DO PLEITO

1. O **Nintedanibe** (Ofev<sup>®</sup>) age como inibidor triplo de tirosina quinase, incluindo os receptores de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  e  $\beta$ , 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)<sup>3</sup>.

### III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente cumpre esclarecer que o medicamento **Nintedanibe 150mg** (Ofev<sup>®</sup>) possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

2. Informa-se que o medicamento pleiteado **Esilato de Nintedanibe 150mg** (Ofev<sup>®</sup>) possui indicação clínica, que consta em bula<sup>3</sup>, para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – **fibrose pulmonar idiopática** (Evento 1\_COMP4, págs. 1 a 3; 6). No entanto, não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) fornecidos no SUS, no âmbito do Município de Petrópolis 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 Terapêuticas<sup>4</sup> que verse sobre Fibrose Pulmonar Idiopática e doenças pulmonares intersticiais com fibrose, e, portanto, não há lista oficial de medicamentos, disponibilizados pelo SUS, com as mesmas propriedades do medicamento pleiteado que possam configurar alternativas terapêuticas ao tratamento do Autor.

4. O medicamento pleiteado **Nintedanibe** foi submetido à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, que deliberou por

<sup>2</sup>LOIVOS, L.P.P. Tratamento das Doenças Pulmonares Fibrósantes. 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](http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2013/n_01/11.pdf)>. Acesso em: 28 jan. 2019.

<sup>3</sup>Bula medicamento Esilato de Nintedanibe (Ofev<sup>®</sup>) por Boehringer Ingelheim do Brasil Quim. e Farm. Ltda. Disponível em:

<[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8768232018&pIdAnexo=10757689](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8768232018&pIdAnexo=10757689)>. Acesso em: 30 jan. 2019.

<sup>4</sup>BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#F>>. Acesso em: 30 jan. 2019.



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

**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 anos<sup>5</sup>.

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 exacerbações 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 associadas<sup>6</sup>. 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 doença<sup>7</sup>.

6. Assim, considerando as circunstâncias descritas acima e a **indicação** em bula<sup>3</sup> do medicamento pleiteado, cumpre informar que o pleito **Esilato de Nintedanibe 150mg (Ofev®), neste caso, representa uma alternativa terapêutica ao tratamento do Autor.**

7. Destaca-se ainda 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

<sup>5</sup>BRASIL. 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](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Nintedanibe_FPI.pdf)>. Acesso em: 30 jan. 2019.

<sup>6</sup>FUJIMOTO 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: 30 jan. 2019.

<sup>7</sup>COMISSÃO 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: <[www.saude.mt.gov.br/arquivo/6597](http://www.saude.mt.gov.br/arquivo/6597)>. Acesso em: 30 jan. 2019.



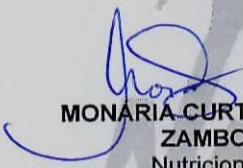
GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUBSECRETARIA JURÍDICA  
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

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)<sup>3</sup>. Assim, destaca-se **a importância do Autor realizar avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que o plano terapêutico pode sofrer alterações.**

8. Por fim, salienta-se que o fornecimento de informações acerca de **custo não consta no escopo de atuação deste Núcleo.**

É o parecer.

A 2ª Vara Federal de Petrópolis, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

  
MONÁRIA CURTY NASSER  
ZAMBONI  
Nutricionista  
CRN4: 01100421

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS  
Farmacêutica  
CRF-RJ 14680

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

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

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