



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS - FEDERAL Nº 0291/2019

Rio de Janeiro, 11 de abril de 2019.

Processo nº 5000363-57.2019.4.02.5103
ajuizado por [REDACTED]

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

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos (Evento 1_LAUDO7, Pág. 1), (Evento 1_LAUDO8, Pág. 1) e (Evento 17_ATESTMED3, Pág. 1), emitidos respectivamente em 09 de outubro de 2018 e 11 de março de 2019, pelo médico [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), em impresso próprio, o Autor é portador de **Fibrose Pulmonar Difusa Idiopática**, doença de caráter evolutivo para piora até óbito por insuficiência respiratória, necessitando do uso do medicamento **Esilato de Nintedanibe 150mg** (Ofev®), medicamento específico para a patologia, de alto custo, não elencado na RENAME. O SUS não apresenta medicamentos substitutos ou alternativas para esta patologia. 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:

- **Esilato de Nintedanibe 150mg** (Ofev®) – 01 comprimido de 12 em 12 horas. Necessitará de 01 caixa por 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, 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, NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA/SJ/SES



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

estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.

DO QUADRO CLÍNICO

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)** é uma forma específica de pneumonia intersticial idiopática crônica, fibrosante e de caráter progressivo. Ela ocorre primariamente em adultos idosos, predominantemente nas sexta e sétima décadas, além de ser restrita aos pulmões. O padrão histológico e/ ou radiológico associado à FPI é o de pneumonia intersticial usual (PIU). Uma vez confirmado o padrão histológico de PIU associado à FPI, se estabelece um prognóstico significativamente pior do que o observado em outras pneumonias intersticiais crônicas. Daí a necessidade do estabelecimento de diagnósticos acurados de FPI, o que, sem dúvida, é um processo desafiador. Pacientes com FPI exibem mediana de sobrevida de 50% em 2,9 anos, a partir do momento do diagnóstico. Contudo, diante das possibilidades variadas que a história natural da doença pode mostrar, é difícil firmar previsões prognósticas acuradas para um paciente com moléstia recém-diagnosticada. Apesar de diversas drogas terem sido investigadas em ensaios clínicos randomizados como agentes potenciais para o tratamento da FPI, até o momento, apenas duas substâncias, de fato, mostraram eficácia no tratamento da moléstia: a Pirfenidona e o Nintedanibe².

DO PLEITO

1. O Esilato de 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.

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_LAUDO7, Pág. 1) e (Evento

¹RUBIN, ADALBERTO SPERB et al. Fibrose pulmonar idiopática: características clínicas e sobrevida em 132 pacientes com comprovação histológica. *Jornal Brasileiro 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&ting=pt>. Acesso em: 11 abr. 2019.

²BADDINI-MARTÍNEZ, J. et al. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 41, n. 5, p. 454-466, 2015. Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v41n5/pt_1806-3713-jbpneu-41-05-00454.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2019.

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

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2097112019&pIdAnexo=11066359>. Acesso em: 11 abr. 2019.



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

17_ATESTMED3, Pág. 1). No entanto, **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) fornecidos no SUS, no âmbito do Município de Cambucl 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**, 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 **Esilato de 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 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 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 **Nintedanib** 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**⁷.

6. Assim, considerando as circunstâncias descritas acima e a **Indicação** em bula⁸ do medicamento pleiteado, cumpre informar que o pleito **Nintedanibe 150mg, neste caso, representa uma alternativa terapêutica ao tratamento do Autor**.

⁴BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#F>>. Acesso em: 11 abr. 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: 11 abr. 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: 11 abr. 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: <www.saude.mt.gov.br/arquivo/6597>. Acesso em: 11 abr. 2019.



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

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 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 avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que o plano terapêutico pode sofrer alterações.

8. Quanto ao questionamento sobre *existência de medicamentos genéricos correspondentes*, em consulta ao banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), verificou-se que o princípio ativo **Nintedanibe**⁸ possui registro apenas com o nome comercial **Ofev**[®].

9. Em relação à estatística quanto à proporção da população atingida pela fibrose pulmonar idiopática, destaca-se que não há estudos de larga escala avaliando a incidência e a prevalência da FPI que possibilitem estimativas formais. A faixa da incidência da FPI foi estimada de forma conservadora em 3-9 casos por 100.000 por ano na Europa e na América do Norte. A incidência anual nos Estados Unidos foi de 7,9 novos casos por 100000 pessoas-ano em 2005 e de 5,8 novos casos por ano em 2010. No Canadá, estimou-se a partir dos dados do Canadian Institute for Health Information (CIHI) uma incidência de 18,7 por 100 000 por ano em 2011. Dados apontam para uma menor incidência no Leste asiático, 1,2-4,16 por 100 mil, e na América do Sul onde dois estudos brasileiros calcularam a taxa de incidência em 0,26 por 100 mil em 1996 e 0,48 por 100 mil em 2010. Em um estudo norte-americano, a incidência da doença foi estimada em 10,7 casos por 100 mil ao ano em homens e 7,4 casos por 100 mil em mulheres. Um segundo estudo no mesmo país, que utilizou um grande número de dados de assistência à saúde, estimou a incidência entre 6,8 a 16,3 por 100 mil habitantes por ano. No Reino Unido estima-se que a incidência seja cerca de 4,6 por 100 mil. Estimativas de prevalência variam de 2 a 29 casos por 100 mil na população geral. A incidência anual de casos no Brasil entre 3,5 a 5,1 casos por 100.000 habitantes e a prevalência entre 7,1 a 9,4 casos por 100.000 habitantes na população geral e 5,1-8,3 casos por 100.000 na população acima de 55 anos⁹.

10. Quanto ao questionamento se *"...o medicamento é indispensável para a manutenção da vida..."*, informa-se cabe ao médico assistente uma avaliação mais precisa acerca dos riscos inerentes à condição clínica atual do Autor. Salienta-se que a demora exacerbada na realização do tratamento adequado pode influenciar negativamente no seu prognóstico.

11. Ainda, *se esse medicamento é o único indicado para o tratamento da doença da parte autora*, cabe esclarecer que, de acordo com o Protocolo de Diagnóstico e Tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática da Sociedade do Estado do Rio de Janeiro (2018), os dois medicamentos aprovados pela ANVISA são **Nintedanibe** e **Pirfenidona**⁹. Nesse sentido, cabe informar que **Pirfenidona** também não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no

⁸AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Consulta de medicamentos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25459>>. Acesso em: 11 abr. 2019.

⁹ Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. Protocolo de Diagnóstico e Tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática da Sociedade do Estado do Rio de Janeiro. Fev. 2018. Disponível em: <<http://www.sopterj.com.br/wp-content/uploads/2018/03/protocolo-SOPTERJ-fpi-2018.pdf>>. Acesso em: 11 abr. 2019.



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

SUS, no âmbito do Município de Cambuci e do Estado do Rio de Janeiro. O medicamento **Pirfenidona** também 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 (FPI). Foi considerado que a evidência atual mostra um benefício ao paciente em termos de retardo na progressão da doença, ou seja, no declínio da função pulmonar medida em termos da capacidade vital forçada (CVF), no entanto, a fraca evidência quanto à prevenção de desfechos críticos, tais como mortalidade e exacerbações agudas, associadas a um perfil de segurança com um grau importante de incidência de reações adversas e descontinuações, torna o balanço entre os riscos e benefícios para o paciente desfavorável à incorporação do medicamento¹⁰.

12. Quanto à solicitação da Defensoria Pública da União do Estado do Rio de Janeiro (Evento 1_INIC1, pág. 8, item VII, *subitem "2"*) referente ao fornecimento do medicamento pleiteado "...juntamente com outros fármacos ou procedimentos clínicos que se façam necessários...", vale ressaltar que não é recomendado o fornecimento de novos itens sem emissão de laudo que justifique a necessidade dos mesmos, uma vez que o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e tecnologias pode implicar em risco à saúde.

É o parecer.

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

FERNANDO ANTÔNIO DE A. GASPAR
Médico
CRM-RJ 52.52996-3
ID. 3.047.165-6

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

¹⁰BRASIL. 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 420, Dezembro/2018 – Pirfenidona para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática (FPI). Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Pirfenidona_FPI.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2019.