



**PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0999/2023**

Rio de Janeiro, 31 de julho de 2023.

Processo nº 5074934-63.2023.4.02.5101,  
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **28ª Vara Federal do Rio de Janeiro**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Esilato de Nintedanibe 150mg (Ofev®)** e **micofenolato de mofetila 500mg**.

**I – RELATÓRIO**

1. Por ser suficiente para a elaboração deste parecer técnico, foi considerado o documento mais recente (Evento 1, ANEXO2, Página 17 a 33 e Evento 1, ANEXO2, Página 22 a 27), emitido em 27 de junho de 2023 e sem data pela médica  em impresso da Câmara de Resolução de Litígios de Saúde, formulário da Defensoria Pública da União e Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos- Hospital Universitário Graffrée e Guinle.

2. Em síntese, trata-se do Autor com tratamento da **doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica** associado a falta de ar aos mínimos esforços. Relatado tratamento com pulsoterapia de ciclofosfamida, apresentando piora dispneica e na prova de função pulmonar e azatioprina, sem melhora ou estabilização da doença. Não é indicado metotrexato, pois pode agravar a função pulmonar. O Autor pode evoluir para lesão pulmonar irreversível e dispneia progressiva. Sendo prescrito o medicamento antifibrotico **Esilato de Nintedanibe 150mg (Ofev®)** - 01 comprimido de 12 em 12 h e **Micofenolato de mofetila 500mg** – 2 comprimidos de 12 em 12 h, uso contínuo. Foi informada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **M34 – esclerose sistêmica**.

**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, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. 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).
6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
8. A Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

## **DO QUADRO CLÍNICO**

1. A **esclerose sistêmica (ES)** é uma doença difusa do tecido conjuntivo (DDTC) caracterizada por graus variáveis de fibrose cutânea e visceral, presença de auto anticorpos no soro dos pacientes e vasculopatia de pequenos vasos. O dano cutâneo é caracterizado por espessamento, endurecimento e aderência aos planos profundos da pele<sup>1</sup>. Dentre os órgãos internos acometidos na esclerose sistêmica, o pulmão é atualmente a principal causa de óbito. O envolvimento pulmonar na **ES** pode manifestar-se como fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, doença pleural, pneumonia aspirativa e neoplasia<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 16, de 10 de agosto de 2022– Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. Disponível em: <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220926\\_pcdt\\_esclerose\\_sistematica.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220926_pcdt_esclerose_sistematica.pdf)>. Acesso em: 24 out. 2022; 31 jul. 2023.

<sup>2</sup> Hipertensão pulmonar e esclerose sistêmica. Jornal Brasileiro de Pneumologia, São Paulo, v.31, suppl.2, ago. 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132005000800006](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132005000800006)>. Acesso em: 31 jul. 2023..



2. A **Fibrose** representa a consequência final de dano celular ou de sua matriz por mecanismos diversos, incluindo trauma, danos por temperatura, danos químicos, hipóxia e danos imunomediados, entre outros. A **Fibrose pulmonar** é causada pela lesão seguida da cicatrização do tecido pulmonar. Essas lesões são irreversíveis. No parênquima pulmonar, danos sequenciais ao tecido alveolar levam a pneumopatia intersticial fibrosante (PIF), que é um fenômeno comum a várias doenças. A fibrose no pulmão pode ter inúmeras causas, incluindo as mais comuns como a fibrose pulmonar idiopática (FPI), PIF associada à doença do tecido conjuntivo (PIF+DTC) e pneumonite por hipersensibilidade (PH) fibrótica (PHF) e outras causas menos comuns, como pneumonia intersticial não específica (PINE) idiopática, histiocitose de células de Langerhans, doenças relacionadas ao uso de tabaco, sarcoidose, doença de Erdheim-Chester, síndrome de Hermansky-Pudlak, asbestose, silicose, reações a drogas, doença esclerosante relacionada a IgG, Covid-19, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia. Entre essas causas/doenças, algumas evoluem com piora sustentada, sendo denominadas PIF com fenótipo progressivo (PIFP), que apresentam em comum uma redução progressiva da função pulmonar, piora na qualidade de vida e, em última instância, mortalidade precoce. Os sinais e sintomas da fibrose pulmonar são: dispneia, tosse seca, fadiga, perda de peso inexplicável, dores musculares e articulares, alargamento e arredondamento das pontas dos dedos das mãos ou dos pés<sup>3,4</sup>.

## DO PLEITO

1. O **Esilato de Nintedanibe** (Ofev<sup>®</sup>) age como inibidor triplo de tirosina quinase incluindo o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  e  $\beta$ , inibindo a proliferação, migração e transformação de fibroblastos. Está indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI); tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES), para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo; e em combinação com o docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma, após primeira linha de quimioterapia à base de platina<sup>5</sup>.

2. O **micofenolato de mofetila** em associação com ciclosporina A e corticosteroide está indicado para profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos; profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico; profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático alogênico. Está indicado também para terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III à V,

<sup>3</sup> Agência Brasília. Pesquisa aponta para forma de tratamento da fibrose pulmonar - Disponível em: <<https://www.agenciabrasilia.df.gov.br/2021/07/22/pesquisa-aponta-para-forma-de-tratamento-da-fibrose-pulmonar/>>. Acesso em: 31 jul. 2023.

<sup>4</sup> TEIXEIRA E SILVA TORRES1, Pedro Paulo; FOUAD RABAH12, Marcelo; DO CARMO MOREIRA2, Maria Auxiliadora; *et al.* Importance of chest HRCT in the diagnostic evaluation of fibrosing interstitial lung diseases. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, p. e20200096, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/GS6rsVQsRN5zhLmjwzNpM4v/?lang=pt>>. Acesso em: 31 jul. 2023.

<sup>5</sup> Bula do medicamento Esilato de Nintedanibe (Ofev<sup>®</sup>) por Boehringer Ingelheim do Brasil Quím.e Farm. Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=103670173>>. Acesso em: 31 jul. 2023.



diagnosticados de acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia / Sociedade de Patologia Renal<sup>6</sup>.

### **III – CONCLUSÃO**

1. Informa-se que o medicamento **Esilato de Nintedanibe 150mg** (Ofev<sup>®</sup>) **possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e **está indicado em bula**<sup>3</sup> para o tratamento de **doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica** - quadro clínico apresentado pelo Autor, conforme relato médico.

2. Quanto ao medicamento **micofenolato de mofetila 500mg** apresenta registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), porém **não apresenta indicação em bula**<sup>4</sup> para o tratamento do quadro clínico do Autor. Isto significa que o medicamento não está aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o manejo dessa patologia, o que caracteriza **uso off-label**.

3. O uso **off-label** de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, **isso não implica que seja incorreto**. Pode ainda estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Entretanto, **em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado**<sup>7</sup>.

4. Quanto a disponibilização no SUS

3.1. **Nintedanibe e micofenolato de mofetila 500mg não foram** analisados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento da **doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica**. Portanto, esses medicamentos **não integram** nenhuma lista oficial de dispensação (Componentes Básico, Estratégico e Especializado), no âmbito do Município de e do Estado do Rio de Janeiro.

5. O **tratamento da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica (DPI-ES)** está prevista no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da Esclerose Sistêmica (Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 16, de 10 de agosto de 2022), o qual preconiza os seguintes tratamentos para as **manifestações pulmonares** da doença: Ciclofosfamida (CCF) é considerada a primeira linha terapêutica na doença pulmonar intersticial relacionada à esclerose sistêmica; **Azatioprina** na manutenção da pneumonite intersticial após o uso de CCF; tratamento sintomático, incluindo oxigenoterapia, reabilitação e tratamento do refluxo gastroesofágico; e transplante pulmonar em casos de doença terminal (não aplicável em todos os casos)<sup>1</sup>.

<sup>6</sup>Bula do medicamento Micofenolato de Mofetila (CellCept<sup>®</sup>) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <<https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/cellcept/CellCept%20-%20Bula%20para%20profissionais%20da%20sa%C3%BAde.pdf>>. Acesso em: 31 jul. 2023.

<sup>7</sup> PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*. Rev. Bras. Farm., vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <[https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM\\_e\\_uso\\_off\\_label.pdf](https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf)>. Acesso em: 31 jul. 2023.



6. Já a eficácia do **Nintedanibe** foi avaliada em um único ensaio clínico randomizado que incluiu pacientes com **DPI** associada à **ES**. O grupo que recebeu **Nintedanibe** apresentou maior redução do declínio anual da CVF medida em mililitros e avaliada como porcentagem do valor previsto. Com relação à segurança do medicamento, os eventos adversos foram mais frequentes no grupo de pacientes que recebeu o **Nintedanibe**. A diarreia foi o principal evento adverso observado. O risco de viés geral do estudo foi julgado como alto para todos os desfechos avaliados. Diante de todas essas observações, o **uso do Nintedanibe não é preconizado no protocolo clínico**<sup>1</sup>.

7. Com relação aos derivados do ácido micofenólico (micofenolato de sódio ou Mofetila), dois estudos avaliaram sua eficácia e segurança no tratamento de manifestações pulmonares em indivíduos com ES, e os resultados destes estudos indicam que não há diferença significativa entre micofenolato e placebo na mudança da função pulmonar avaliada pela porcentagem do valor previsto da CVF. Para este mesmo desfecho, o micofenolato apresentou resultado semelhante à ciclofosfamida<sup>1</sup>.

8. Considerando o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da **esclerose sistêmica**, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ) **disponibiliza para o tratamento das manifestações pulmonares**, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o medicamento Azatioprina 50mg.

9. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gestão e Monitoramento de Medicamentos Especializados (SIGME) da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ), verificou-se que a Autora se encontra cadastrado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o recebimento do medicamento Azatioprina, no status encerrado.

10. Cabe informar que foi citado pela médica assistente que o Autor fez *“tratamento com pulsoterapia de ciclofosfamida, apresentando piora dispneica e na prova de função pulmonar e azatioprina, sem melhora ou estabilização da doença”*. Portanto, atualmente, **não constam** alternativas terapêuticas, disponibilizadas pelo SUS, no âmbito do município e do estado do Rio de Janeiro, aos pleitos solicitados que possam representar substitutos farmacológicos ao tratamento do Autor.

11. No que concerne ao valor, elucida-se que para um medicamento ser comercializado no Brasil, é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)<sup>8</sup>.

12. De acordo com publicação da CMED<sup>9</sup>, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

<sup>8</sup> BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmed/apresentacao>>. Acesso em: 16 fev. 2023.

<sup>9</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>>. Acesso em: 31 jul. 2023.



13. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED, para o ICMS 20%, tem-se<sup>10</sup> :

- **Nintedanibe 150mg** (Ofev<sup>®</sup>) apresenta preço de fábrica (**PF**) correspondente a R\$ 11.058,80 e preço de venda ao governo (**PMVG**) correspondente a R\$ 8.677,82.
- **micofenolato de mofetila 500mg** (FURP) – 50 cápsulas apresenta preço de fábrica (**PF**) correspondente a R\$ 575,53 e preço de venda ao governo (**PMVG**) correspondente a R\$ 582,73.

**É o parecer.**

**À 28ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.**

**MILENA BARCELOS DA SILVA**

Assistente de Coordenação

CRF- RJ 9714

ID. 4391185-4

**FLÁVIO AFONSO BADARÓ**

Assessor-chefe

CRF-RJ 10.277

ID. 436.475-02

<sup>10</sup> BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos.

Disponível

em: <[https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista\\_conformidade\\_pmv\\_2022\\_10\\_v1.pdf/@download/file/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_PMV\\_2022\\_10\\_v1.pdf](https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_pmv_2022_10_v1.pdf/@download/file/LISTA_CONFORMIDADE_PMV_2022_10_v1.pdf)>. Acesso em: 31 jul. 2023..