



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0582/2018

Rio de Janeiro, 18 de julho de 2018.

Processo nº 5011178-56.2018.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]

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

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos médicos (Evento1_ANEXO2 Págs. 12/13) do Hospital Federal da Lagoa, emitidos em 11 de junho de 2018 pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), a Autora de 79 anos apresenta **fibrose pulmonar idiopática** diagnosticada em 2013. O diagnóstico foi efetuado pela história clínica que afastou outras causas de fibrose pulmonar, e pela tomografia de tórax, que mostrou achados característicos da doença. Foi informado que a Autora vem evoluindo com piora clínica caracterizada por aumento da tosse e da falta de ar que atualmente ocorre ao realizar esforços físicos, levando à limitação do desempenho das atividades da vida diária e significativa perda de qualidade de vida. Para tratamento da Autora, foi prescrito:

- **Esilato de Nintedanibe (Ofev®)** – Tomar 01 comprimido de 12/12 horas com água e alimentos.

Foi informada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **J84.1 – Outras doenças pulmonares intersticiais com fibrose**.

2. Em Evento1_ANEXO2_Págs. 22/26, encontra-se o formulário médico em impresso da Defensoria Pública da União, emitido em 25 de junho de 2018 pela médica supramencionada, informando que a Autora apresenta diagnóstico de **fibrose pulmonar idiopática**, com indicação de tratamento com o medicamento **Esilato de Nintedanibe 150mg (Ofev®)** 01 comprimido 02 vezes ao dia (uso contínuo). Caso a Autora não seja submetida ao tratamento indicado, apresentará progressão da doença com perda da função pulmonar com desfecho para insuficiência respiratória.

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 nº 446, de 26 de



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

fevereiro 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 nº 3.265, de 1º de dezembro de 2017, considera, inclusive, as normas de financiamento e 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.
6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, 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: 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

¹ 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>. Acesso em: 16 jul. 2018.



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

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 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 gastroesofágico².

DO PLEITO

1. O **Esilato de 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 **Esilato de Nintedanibe (Ofev[®]) possui indicação em bula**³, para o tratamento do quadro clínico que acomete à Autora – **fibrose pulmonar idiopática** (Evento1_ANEXO2_Págs. 12 e 23). 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. 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 corticóides 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 **Esilato de 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 associadas⁴. Em pacientes com **fibrose pulmonar idiopática**, o medicamento **Esilato de**

² LOIVOS, 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 jul. 2018.

³ Bula medicamento Esilato de Nintedanibe (Ofev[®]) por Boehringer Ingelheim do Brasil Quim. e Farm. Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fm/visualizarBula.asp?pNuTransacao=6582592018&pIdAnexo=10664290>. Acesso em: 16 jul. 2018.

⁴ 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: 16 jul. 2018.



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

Nintedanibe reduziu o declínio da capacidade vital forçada (CVF) do pulmão, o que é consistente com um abrandamento da progressão da doença⁵.

3. Até a presente data, não foi publicado pelo Ministério da Saúde o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁶ que verse sobre o quadro da Autora – **fibrose pulmonar idiopática** e, portanto, não há lista oficial de medicamentos e/ou procedimentos, disponibilizados pelo SUS, que possam ser implementados nestas circunstâncias.

4. Elucida-se que na lista oficial de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro, **não constam** alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao **Esilato de Nintedanibe**.

6. Assim, considerando as circunstâncias descritas acima e a **indicação** em bula³ do medicamento pleiteado, cumpre informar que o pleito **Esilato de Nintedanibe 150mg (Ofev[®]) configura uma opção terapêutica adequada** ao tratamento e retardo da progressão da **fibrose pulmonar idiopática** apresentada pela Autora.

7. Recentemente o **Esilato de Nintedanibe** foi submetido à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS) que recomendou em relatório técnico a **não incorporação** deste medicamento para tratamento da **fibrose pulmonar idiopática**. Considerou-se 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 anos⁷.

8. O relatório supramencionado estará aberto para Consulta Pública à sociedade entre 12 de julho e 31 de julho de 2018⁸.

9. 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

⁵RICHELDI, L. et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. The New England Journal of Medicine, v. 370, n. 22, p. 2071-2082, 2014. Disponível em:

<<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1402584#?article>>. Acesso em: 03 abr. 2018.

⁶BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em:

<<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-podi>>. Acesso em: 16 jul. 2018.

⁷BRASIL. Ministério da Saúde. Consultas Públicas. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Esilato de nintedanibe para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática. Julho 2018. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/RELATORIO_NINTEDANIBE_33_CP.pdf>. Acesso em: 16 jul. 2018.

⁸BRASIL. Ministério da Saúde. Consultas Públicas - 2018. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/consultas-publicas>>. Acesso em: 16 jul. 2018.



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

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.

À 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

GABRIELA CARRARA
Farmacêutica
CRF- RJ 21047

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