



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0970/2019

Rio de Janeiro, 03 de outubro de 2019.

Processo nº 5063876-05.2019.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]

[REDACTED], representado por [REDACTED]
[REDACTED]

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 **Benralizumabe 30mg/mL** (FasenraTM).

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente Parecer Técnico foram considerados os documentos médico datados acostado ao Processo.

1. De acordo com documento médico do Hospital Federal dos Servidores do Estado e formulário médico da Defensoria Pública da União (Evento 1_ANEXO4, págs. 10 e 11) e (Evento 1_ANEXO6, págs. 1 a 5), emitidos em 13 de agosto e 03 de setembro de 2019, pela pneumologista [REDACTED], a Autora é acometida de **asma grave, atopia respiratória**, com padrão ventilatório forçado obstrutivo acentuado, volume respiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) 25% a 35%. Apresenta outras comorbidades: **doença coronariana** sendo submetida em 2012 a colocação de stent farmacológico em artéria coronariana descendente anterior, **hipertensão arterial sistêmica**. Encontra-se na etapa 5 do tratamento para asma (diretrizes nacionais e internacionais). Recebeu indicação em 2007 para uso de anticorpo monoclonal, anti IgE, Omalizumabe na posologia de 150mg subcutânea de 4/4 semanas, sendo iniciado em 2008. Obteve melhora na qualidade de vida, diminuição nas exacerbações e internações hospitalares. Esteve em uso de Formoterol + Budesonida. Não foi observada eficácia. Iniciou em 2015 Vilanterol com Fluticasona. Obteve um pouco mais de eficácia com melhor controle dos sintomas. A observação de não atingir os desfechos esperados, o caso da Autora foi reavaliado: mantém cursos de corticoide oral, duas a três vezes ao ano, dispneia, sibilância e **eosinofilia acentuada**, permanece na etapa 5 de tratamento. A situação clínica encontra-se norteadada a **asma grave eosinofílica: eosinófilos 6% (420/mm)**. Recebe a seguinte orientação terapêutica, para além do uso de medicamentos citados acima: **Benralizumabe 30mg/mL** (FasenraTM) - na posologia de 01 injeção subcutânea a cada 04 semanas nas três primeiras doses e, a partir de então, a cada 08 semanas, em ambiente hospitalar. Caso não seja submetida ao tratamento indicado, pode ter como consequência agravamento do quadro da doença asmática. Foi prescrito, em uso contínuo, os medicamentos:

- Furoato de Fluticasona 250mcg + Trifenatato de Vilanterol 25mcg – 02 puffs 02 vezes ao dia.
- Prednisona 20mg/dia.
- Bamifilina 300mg – 01 comprimido 02 vezes ao dia.
- Budesonida 400mcg ou Mometasona 400mcg ou Fluticasona 200mcg cápsulas inalatórias - 02 vezes ao dia.
- Nebulização: Salbutamol ampolas e Beclometasona ampolas – 02 a 04 vezes ao dia.



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 5.743, de 14 de março de 2019 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 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS/RJ 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 **Asma** é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores. Clinicamente, caracteriza-se por aumento da responsividade das vias aéreas a variados estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível¹. Manifesta-se por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã, ao despertar. Resulta de uma interação entre carga genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes,

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1317, de 25 de novembro de 2013 (alterado pela Portaria SAS/MS nº 603 de 21 de julho de 2014). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2019.



e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas². Na **asma alérgica**, a resposta mediada por IgE causa alterações imediatas, minutos após a exposição ao(s) alérgeno(s), e alterações tardias, que representarão a resposta inflamatória crônica característica da doença³. **Asma eosinofílica** é definida pela presença de eosinofilia pulmonar, na qual o estímulo aos eosinófilos depende inequivocamente da atividade da Interleucina 5 (IL-5). A classificação da asma e de outras doenças alérgicas em fenótipos pode melhorar o entendimento e o tratamento destas doenças. A identificação e utilização de biomarcadores, particularmente aqueles ligados à inflamação do tipo 2, podem ser úteis para agrupar os pacientes nesses fenótipos, prever aqueles que se beneficiarão com uma terapia específica e avaliar a resposta ao tratamento. Biomarcadores podem ser quantificados no escarro, ar exalado e sangue de pacientes com doenças alérgicas. Eles incluem eosinófilos e neutrófilos no escarro, fração exalada do óxido nítrico (FeNO), eosinofilia sanguínea, IgE e periostina sérica. Embora o papel dos biomarcadores não esteja muito bem estabelecido, alguns parâmetros têm sido utilizados de forma consistente como marcadores de resposta do tipo 2: **Eosinofilia sanguínea > 300/mm³ ou µL** (associada com exacerbações graves) ou > 400/mm³ ou µL; Eosinofilia no escarro > 2%; Periostina sérica (estimulada por IL-13) > 50 ng/mL; FeNO > 30 partes por bilhão ppb; Dipeptidil peptidase IV (DPP4) (estimulada por IL-13) - níveis de *cut-off* ainda não estabelecidos⁴.

2. O objetivo do tratamento da **Asma** é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e a melhora ou estabilização da função pulmonar, o que pode ser atingido na maior parte dos casos, devendo o tratamento incluir medidas não medicamentosas (medidas educativas, controle de fatores desencadeantes/agravantes), recomendadas em todos os casos e farmacoterapia, conforme indicado¹. Estima-se que a asma afete 300 milhões de indivíduos no mundo, de todas as idades. De acordo com as diretrizes da *Global Initiative for Asthma* GINA, o paciente com asma é avaliado de acordo com seus sintomas, função pulmonar, comorbidades e medicações necessárias para seu controle. A gravidade da asma pode também ser avaliada pelo nível de tratamento necessário para controle dos sintomas e exacerbações nos pacientes. A maioria dos pacientes alcança bom controle com corticosteroide inalatório (CI) associado ou não a broncodilatador de longa ação (*Long Acting Beta-2 Agonists*, LABA), entretanto cerca de 5-10% dos casos permanecem sintomáticos e não controlados apesar do tratamento otimizado, gerando altos custos de internação, medicação, idas ao pronto-socorro, faltas no trabalho, além do prejuízo da qualidade de vida do paciente e familiares. O tratamento da asma nem sempre é fácil, visto ser uma doença respiratória crônica, heterogênea, com diferentes fenótipos, e sinergismo entre fatores ambientais e genéticos⁴. Portanto, esforços têm sido feitos para delinear, com maior propriedade, os diferentes fenótipos da asma e, com isso, estabelecer um melhor direcionamento no tratamento, dentro do conceito de Medicina de Precisão. Um exemplo é a asma eosinofílica, um antagonista da atividade desta interleucina tornou-se alvo terapêutico⁴.

3. A **hipertensão arterial sistêmica (HAS)** é condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. A **HAS** é diagnosticada pela detecção de níveis elevados e sustentados de PA pela medida

²SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 32 (Supl 7):S 447-S 474, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132006001100002>. Acesso em: 01 out. 2019.

³SILVA, E.C.F. Asma brônquica. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ*, v.7, n.2, ano 7, 2008. Disponível em: <http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=202>. Acesso em: 01 out. 2019.

⁴BROM, L. Et al. Novos biológicos para asma: terapia anti-interleucina-5. *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(5):197-204. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=740>. Acesso em: 01 out. 2019.



casual. A linha demarcatória que define **HAS** considera valores de PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou de PA diastólica ≥ 90 mmHg⁵.

4. A **doença coronariana** é o resultado da formação de placas de aterosclerose, que são placas de tecido fibroso e colesterol, que crescem e acumulam-se na parede dos vasos a ponto de dificultar ou mesmo impedir a passagem do sangue. O crescimento desta lesão pode ser acelerado por fumo, pressão alta, colesterol sanguíneo elevado e diabete. A doença é mais frequente à medida que envelhecemos, mas não é uma consequência natural do envelhecimento. Uma história familiar de doença coronariana torna a pessoa mais predisposta. Quando o entupimento da artéria pela aterosclerose envolve mais de 50 a 70% do seu diâmetro, o fluxo sanguíneo torna-se insuficiente para nutrir a porção do coração irrigada por aquela artéria doente, especialmente quando a necessidade de oxigênio é maior, como durante exercício físico. A irrigação inadequada de uma determinada região, levando-a ao sofrimento e expondo aquele tecido ao risco de morrer denomina-se isquemia. A isquemia, se prolongada, pode provocar a morte do tecido e este fenômeno se denomina infarto. Quaisquer regiões do corpo podem sofrer isquemia ou infarto. Quando isto ocorre no coração, os termos utilizados são isquemia miocárdica e infarto do miocárdio⁶.

DO PLEITO

1. O **Benralizumabe** (FasenraTM) é um anticorpo monoclonal (IgG1, kappa) antieosinofílico, humanizado afucosilado. Está indicado como tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos. Não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações agudas⁷.

III - CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Benralizumabe 30mg/mL** (FasenraTM) **possui indicação clínica, que consta em bula**⁷ para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – **asma grave eosinofílica**, conforme descrito em documento médico (Evento 1_ANEXO4, págs. 10 e 11). Entretanto, **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

2. Elucida-se que o medicamento pleiteado **Benralizumabe 30mg/mL** (FasenraTM) até o momento **não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do

⁵SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.95, n.1, supl.1, p. 4-10, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v95n1s1/v95n1s1.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2019.

⁶SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - SOCERJ. Doença coronariana. Disponível em: <<https://socerj.org.br/doenca-coronariana/>>. Acesso em: 01 out. 2019.

⁷Bula do medicamento Benralizumabe (FasenraTM) por AstraZeneca do Brasil Ltda. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1815812019&pIdAnexo=11043211 . Acesso em: 01 out. 2019.



Ministério da Saúde (CONITEC-MS)⁸ para o tratamento do quadro clínico da Autora – **Asma grave eosinofílica**.

3. Segundo estudo recente, o uso de benralizumabe resultou em diminuição significativa das taxas de exacerbações anuais tanto no regime de administração a cada 4 semanas quanto a cada 8 semanas, quando comparadas a placebo. Benralizumabe também aumentou de forma significativa os valores de VEF pré-broncodilator a cada 4 ou 8 semanas, e do *score* total de asma, apenas a cada 8 semanas, nesses pacientes. O benralizumabe diminuiu as taxas de exacerbações de asma em pacientes com asma grave, não controlada, com eosinófilos sanguíneos de 300 eos/ μ L ou superiores, e foi em geral bem tolerado⁴.

4. Foi localizada na base de dados uma revisão sistemática, de 2017, que apóia o uso de tratamentos anti-IL - 5 como um complemento ao padrão de atendimento em pessoas com asma eosinofílica grave e pouco controle. Esses tratamentos reduzem pela metade a taxa de exacerbações da asma nessa população. Há evidências limitadas para melhores escores de QVRS e função pulmonar, que podem não atingir níveis clinicamente detectáveis. Contudo, são necessárias mais pesquisas para avaliar a resposta ao tratamento, duração ideal e efeitos a longo prazo do tratamento, risco de recidiva na retirada, pacientes não eosinofílicos, crianças (particularmente menores de 12 anos) e comparação de tratamentos anti-IL - 5 a cada outro e, em pessoas elegíveis para ambos, à anti-imunoglobulina E. Para o benralizumabe, estudos futuros devem monitorar de perto as taxas de eventos adversos que levam à descontinuação⁹.

5. Para o **tratamento da Asma**, o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas** para o manejo da patologia¹. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), os seguintes medicamentos: Budesonida 200mcg (cápsula inalante); Formoterol 12mcg (cápsula inalante); Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg (pó inalante e cápsula inalante) e Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg (cápsula inalante).

6. Em consulta ao Sistema Informatizado de Gerenciamento e Monitoramento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES/RJ verificou-se que a Autora **esteve cadastrada** no CEAF para a retirada dos medicamentos Budesonida 200mcg (cápsula) e Formoterol 12mcg (cápsula), tendo efetuado a última retirada em 14 de outubro de 2016, no Polo RioFarmes.

7. Insta mencionar o relato médico (Evento 1_ANEXO4, págs. 10 e 11), o qual consta que “... a situação clínica da Autora encontra-se norteadada a **asma grave eosinofílica**. Recebeu indicação em 2007 para uso de anticorpo monoclonal, anti IgE, *Omalizumabe* na posologia de 150mg subcutânea de 4/4 semanas, sendo iniciado em 2008. Obteve melhora na qualidade de vida, diminuição nas exacerbações e internações hospitalares. Esteve em uso de *Formoterol + Budesonida*. Não foi observada eficácia. Iniciou em 2015 *Vilanterol com Fluticasona*. Obteve um pouco mais de eficácia com melhor controle dos sintomas”.

8. Quanto à **duração do tratamento**, elucida-se que a Asma é doença crônica que exige tratamento por tempo indeterminado.

9. Por fim, elucida-se que no momento, nas listas oficiais de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro, **não constam** alternativas

⁸ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#B>>. Acesso em: 01 out. 2019.

⁹ HUGO, A Farne et al - Terapias anti-IL5 para asma - Cochrane Systematic Review - Versão de intervenção publicada: 21 de setembro de 2017. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010834.pub3/full#CD010834-sec1-0007>>

Acesso em: 03 out 2019

Secretaria de
Saúde



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

terapêuticas que possuam a mesma ação farmacológica do medicamento **Benralizumabe 30mg/mL** (FasenraTM).

É o parecer.

A 28ª 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

MARCELA MACHADO DURAÓ

Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02