



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1183/2019

Rio de Janeiro, 25 de novembro de 2019.

Processo nº 5012998.25.2019.4.02.5118,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 1ª Vara Federal de Duque de Caxias, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Benralizumabe 30mg/mL** (Fasenra™).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro e documento médico do Hospital Clementino Fraga Filho (Evento 1_INCI, págs. 15 a 18; 19), emitidos em 21 de outubro de 2019, pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), a Autora apresenta **asma grave de difícil controle, rinite, lúpus eritematoso sistêmico, traço falcêmico e hipotireoidismo**. Em uso de medicamentos disponibilizados pelo Sus segundo as diretrizes, com risco de evolução para insuficiência respiratória e morte. Foram mencionadas as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **J45.0 - Asma predominantemente alérgica, J30.3 – outras rinites alérgicas, M32.9 – Lupus eritematoso Sistêmico disseminado [sistêmico] não especificado, D57.1 – anemia falciforme sem crise e E03.9 – hipotireoidismo não especificado**, e prescrito, o medicamento:

- **Benralizumabe 30mg/mL** (Fasenra™): aplicar 01 ampola via subcutânea de 4/4 semanas durante os 3 primeiros meses. Após esse período aplicar de 8/8 semanas, em uso contínuo.

2. Em documentos médicos do hospital supracitado (Evento 1_INCI, págs. 20 e 21; 23), emitidos em 07 de outubro de 2019, pelo pneumologista [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]) a Autora, 55 anos, com **asma grave eosinofílica persistente**, com exacerbações frequentes, que levam a risco de óbito por asma. Já utilizou todos os medicamentos disponibilizados no SUS, sem resultado. Em uso de doses elevadas de corticoide inalatório e broncodilatadores, bem como em uso de Montelukaste diário, mantendo-se sintomática com exacerbações frequentes. Necessita do uso de **Benralizumabe 30mg/mL** (Fasenra™) – 01 ampola subcutânea 4/4 semanas por 3 meses e após 8/8 semanas, uso contínuo. Foi mencionada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **J45.0 - Asma predominantemente alérgica**,

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,



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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. No tocante ao Município de Duque de Caxias, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME - Duque de Caxias, publicada no Portal da Prefeitura de Duque de Caxias, <<http://www.duquedecaxias.rj.gov.br/portal>>.

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, dispneia, 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, e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas². Os principais fatores externos associados ao desenvolvimento de asma são os alérgenos inaláveis e os vírus respiratórios. Poluentes ambientais como a fumaça de cigarro, gases e poluentes particulados em suspensão no ar, também parecem atuar como fatores promotores ou facilitadores da sensibilização aos alérgenos e da hiperresponsividade brônquica em indivíduos predispostos. A hiperresponsividade brônquica característica da asma é inespecífica, fazendo com que o paciente asmático esteja sujeito ao desencadeamento de crises por fatores específicos (ou alérgicos) e inespecíficos (ou não alérgicos). Na **asma alérgica**, que representa a maioria dos casos, a resposta mediada por IgE causa alterações imediatas, minutos após a exposição ao(s) alérgeno(s), e alterações tardias, que representam 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

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: 25 nov. 2019.

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: 25 nov. 2019.

³SILVA, E.C.F. Asma brônquica. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ, v.7, n.2, ano 7, 2008.

Disponível em: <<http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9249/7141>>. Acesso em: 25 nov. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 μ L (associada com exacerbações graves) ou > 400/mm³ ou μ L; 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. **Rinite** é a inflamação da mucosa de revestimento nasal, caracterizada pela presença de um ou mais dos seguintes sintomas: obstrução nasal, rinorreia, espirros, prurido e hiposmia. As rinites podem ser classificadas com base em critérios clínicos, frequência e intensidade de sintomas, citologia nasal, e fatores etiológicos. Segundo a sua duração podem ser classificadas em: aguda, subaguda e crônica. A **Rinite alérgica** é definida como inflamação da mucosa de revestimento nasal, mediada por IgE, após exposição a alérgenos e com os sintomas: obstrução nasal, rinorreia aquosa, espirros e prurido nasal. Segundo recomendação da iniciativa *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma* (ARIA) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), a classificação da rinite alérgica deve levar em consideração a duração (intermitente ou persistente) e a gravidade dos sintomas, incluindo aspectos de qualidade de vida, sendo a referida patologia categorizada como intermitente quando os sintomas apresentam duração de < 4 dias por semana ou ≤ 4 semanas⁵.

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: 25 nov. 2019.

⁵ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA/ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA CÉRVICO-FACIAL. III Consenso Brasileiro sobre Rinites – 2012. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 75, n. 6, nov/dez. 2012. Disponível em: http://www.aborlccf.org.br/imageBank/CONSENSO_SOBRE_RINITE_-SP-2013-04.PDF>. Acesso em: 25 nov. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

4. O **lúpus eritematoso sistêmico (LES)** é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua etiologia permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. As características clínicas são polimórficas, e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite⁶.

5. A **anemia falciforme** é a doença hereditária monogênica mais comum do Brasil. A causa da doença é uma mutação de ponto (GAG->GTG) no gene da globina beta da hemoglobina, originando uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (HbS), ao invés da hemoglobina normal denominada hemoglobina A (HbA). Esta mutação leva à substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da cadeia beta, com conseqüente modificação físico-química na molécula da hemoglobina. Em determinadas situações, estas moléculas podem sofrer polimerização, com falcização das hemácias, ocasionando encurtamento da vida média dos glóbulos vermelhos, fenômenos de vasoclusão e episódios de dor e lesão de órgãos⁷.

6. O **hipotireoidismo** é uma síndrome clínica resultante da produção ou ação deficiente dos hormônios tireoidianos, resultando em lentificação dos processos metabólicos. Pode ocorrer em todas as faixas etárias, na idade adulta acomete 0,2% dos homens. Cerca de 95% dos casos de hipotireoidismo são de origem tireoidiana (hipotireoidismo primário), sendo a tireoidite de Hashimoto (tireoidite crônica autoimune) a causa mais comum⁸.

DO PLEITO

1. O **Benralizumabe (Fasenra™)** é um anticorpo monoclonal (IgG1, kappa) antieosinofílico, humanizado afucosilado. Está indicado como tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos⁹.

III - CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Benralizumabe 30mg/mL (Fasenra™)** possui indicação em bula⁹ para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – **asma grave eosinofílica**, conforme descrito em documento médico (Evento 1_INCI, pág. 20). Entretanto, não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município DE Duque de Caxias e do Estado do Rio de Janeiro.

⁶BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas -- Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria SAS/MS nº 100, de 07 de fevereiro de 2013. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/LupusEritematoso_Sistêmico.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2019.

⁷ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: ANVISA, 2001. Disponível em:

<<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>>. Acesso em 25 nov 2019

⁸UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Protocolo de Hipotireoidismo (no adulto). Disponível em: <<http://www.hu.ufsc.br/setores/endocrinologia/wp-content/uploads/sites/23/2015/01/PROTOCOLO-DE-HIPOTIREOIDISMO-2-NO-ADULTO-OK-20-de-julho.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2019.

⁹Bula do medicamento Benralizumabe (Fasenra™) por AstraZeneca do Brasil Ltda. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1815812019&pIdAnexo=11043211 . Acesso em: 25 nov. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

2. Elucida-se que o medicamento pleiteado **Benralizumabe 30mg/mL (Fasenra™)** até o momento **não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)¹⁰ para o tratamento do quadro clínico da Autora - **Asma predominantemente alérgica (CID-10: J45.0)**.

3. A chave para o sucesso terapêutico está em selecionar o paciente adequado. A mera presença de eosinófilos no sangue ou escarro talvez não seja o suficiente. Os pacientes com maior chance de resposta são aqueles com doença altamente dependente de eosinófilos. Com a seleção do fenótipo de asma eosinofílica, a terapia anti-iL-5 leva a uma redução importante das exacerbações e da dose de manutenção de corticosteroide. Comparado aos possíveis efeitos adversos de tratamentos prolongados usando corticosteroides, a segurança e boa tolerância dos anti-iL-5 torna-os opção terapêutica adicional bem-vinda no arsenal de tratamento para asma grave eosinofílica. **Benralizumabe** induz depleção quase completa de eosinófilos de forma direta e rápida. Estudo recente avaliou a eficácia do benralizumabe em pacientes com asma grave, não controlada com tratamento com doses médias a altas de CI mais LABA, e história de duas ou mais exacerbações no ano anterior. Trata-se de estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de grupos paralelos, de fase 3 (estudo CALIMA), realizado em 303 centros em 11 países, em que foram incluídos pacientes com idades entre 12 e 75 anos. 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-broncodilatador a cada 4 ou 8 semanas, e do *score* total de asma, apenas a cada 8 semanas, nesses pacientes. Em conclusão, em estudo clínico de fase 3, 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 tolerado. Estes resultados reforçam a identificação mais refinada de pacientes que terão chance de ter os maiores benefícios com o tratamento com benralizumabe⁴.

4. 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).

5. Em consulta ao Sistema Informatizado de Gerenciamento e Monitoramento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES/RJ verificou-se que a Autora **não está cadastrada** no CEAF, para a retirada dos medicamentos.

6. É importante resgatar o relato médico (Evento 1_INCI, págs. 20 e 21), o qual consta que a Autora, "... Já utilizou todos os medicamentos disponibilizados no SUS, sem resultado. Em uso de doses elevadas de corticoide inalatório e broncodilatadores, bem como em uso de Montelukaste diário, mantendo-se sintomática com exacerbações frequentes.

7. Em caráter informativo, ressalta-se que, conforme observado em consulta ao sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), atualmente encontra-se em atualização o PCDT para tratamento da **Asma**¹¹.

¹⁰Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#B>>. Acesso em: 25 nov. 2019.

¹¹BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/pedt-em-elaboracao>>. Acesso em: 25 nov. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

8. Quanto à duracão do tratamento, elucida-se que a **Asma** é doença **crônica** que exige tratamento por tempo indeterminado. Entretanto, é necessário realizar avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que o plano terapêutico pode sofrer alterações.

9. Por fim, elucida-se que no momento, nas listas oficiais de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município de Duque de Caxias e Estado do Rio de Janeiro, não constam alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento **Benralizumabe 30mg/mL** (FasenraTM).

É o parecer.

A 1ª Vara Federal de Duque de Caxias, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

MARINA GABRIELA DE OLIVEIRA
Médico
CREMERJ 52.91008-2

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680
ID. 4.216.255-6

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