



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1227/2019

Rio de Janeiro, 05 de dezembro de 2019.

Processo nº 5085891-65.2019.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Mepolizumabe**.

I -- RELATÓRIO

1. De acordo com formulário médico da Defensoria Pública da União e documentos do Hospital Federal dos Servidores do Estado (Evento 1_ANEXO2, págs. 8 a 15), emitidos em 10 de julho e 17 de junho de 2019, pela pneumologista , a Autora, assistida no referido hospital desde dezembro de 2013, apresenta **asma grave**, faz uso de altas doses de medicamentos: corticoide oral e inalatório e broncodilatadores (SABA, LABA, LAMA) para manter algum controle dos sintomas. Mas apesar desta terapia mantém exacerbação 2 a 3 vezes ao ano. Após investigação para caracterizar o fenótipo, acometida de **asma eosinofílica**, encontrando-se na etapa 5 de tratamento, recebeu orientação para tratamento com anticorpo monoclonal, antiIgE Omalizumabe em 2014. Não atingiu o desfecho necessário após uso há cerca de 12 meses. Houveram intercorrências clínicas como picos hipertensivos, manifestações de psoríase, que contribuíram para desestimular a paciente ao uso do anticorpo monoclonal e também grandes hiatos ao acesso do medicamento ocorreram. Em junho de 2016 foi proposta a suspensão do Omalizumabe. Nova proposta: iniciar Brometo de Tiotrópio 2,5mcg (Spiriva® Respimat®), foi testado por um prazo de 60 dias e foi obtido alguma eficácia. Está inscrita no RioFarmes para ter acesso aos medicamentos fornecidos pelo SUS para asma brônquica mas com fraco controle dos sintomas. Reavaliação de seu caso clínico: **asma eosinofílica grave: volume expiratório forçado no primeiro minuto (VEF1) 28%, caracterizando padrão respiratório obstrutivo grave eosinófilos 4% (448/mm³)**. Recebe a seguinte orientação terapêutica, para além do uso de medicamentos recebidos pelo SUS, iniciar **Mepolizumabe**, uma vez que preencheu critérios para tal. A administração do referido medicamento será feita em ambiente hospitalar – 01 ampola de aplicação subcutânea de 04 em 04 semanas. Caso não seja submetida ao tratamento indicado, pode ter como consequência agravamento do estado respiratório com tendência não obter resposta a tratamento. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): J45.0 -- **Asma predominantemente alérgica**, prescritos para uso contínuo, o medicamento:

- **Mepolizumabe 100mg/mL (Nucala®)** -- aplicar 01 frasco ampola subcutâneo de 4 em 4 semanas.

II - ANÁLISE DA LEGISLAÇÃO



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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, 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

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: 05 dez. 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: 05 dez. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 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 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 genéticos. 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**, definida pela presença de eosinofilia pulmonar, na qual o estímulo aos eosinófilos depende inequivocamente da atividade da Interleucina 5 (IL-5), logo, um antagonista da atividade desta interleucina tornou-se óbvio alvo terapêutico. Recentemente, o anticorpo anti-IL5 mepolizumabe foi adicionado na etapa 5 de tratamento da asma na GINA, para pacientes acima de 12 anos de idade com asma grave eosinofílica não controlada na etapa 4⁴.

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: 05 dez. 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: 05 dez. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

DO PLEITO

1. O **Mepolizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que tem como alvo a interleucina 5 humana (IL-5) com alta afinidade e especificidade. A IL-5 é a principal citocina responsável pelo crescimento e diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. O mepolizumabe inibe a bioatividade da IL-5 com potência nanomolar ao bloquear a ligação da IL-5 à cadeia alfa do complexo receptor dessa citocina expressa na superfície celular do eosinófilo, de maneira a inibir a sinalização da IL-5 e reduzir a produção e a sobrevivência dos eosinófilos. Está indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade e granulomatose eosinofílica com poliangéite (GEPA)⁵.

III - CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Mepolizumabe** possui indicação em bula⁵ para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – asma grave eosinofílica, conforme descrito em documento médico (Evento 1_ANEXO2, págs. 14 e 15). 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 **Mepolizumabe** até o momento não foi submetido à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)⁶ para o tratamento do quadro clínico da Autora - Asma predominantemente alérgica (CID-10: J45.0).

3. 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).

4. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES-RJ, verificou-se que a Autora está cadastrada no CEAF para recebimento do medicamento Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg, tendo realizado a última retirada em 23 de maio de 2019, no polo RioFarmes.

5. Destaca-se ainda que 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.

⁵Bula do medicamento Mepolizumabe (Nucala[®]) por GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1134022019&pIdAnexo=11010981>. Acesso em: 05 dez. 2019.

⁶Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#M>>. Acesso em: 05 dez. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 eosinofílica⁴.

6. O pleito **Mepolizumabe**, diferentemente dos medicamentos previstos para utilização no tratamento da asma por meio do PCDT do Ministério da Saúde¹, tem como alvo farmacológico a substância interleucina – 5 (IL-5), principal citocina responsável pela ativação de eosinófilos⁷, fator chave na ocorrência e desenvolvimento da asma eosinofílica, situação clínica que acomete a Autora.

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 Asma⁸.

8. Quanto à duração 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 e Estado do Rio de Janeiro, não constam alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento **Mepolizumabe**.

É o parecer.

A 15ª 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 SILVA MASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. #216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁷EMMA, R., et al. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. Ther Adv Respir Dis, v. 12, p. 1 – 12, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204623/pdf/10.1177_1753466618808490.pdf>. Acesso em: 05 dez. 2019.

⁸BRASIL. 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/pcdt-em-elaboracao>>. Acesso em: 05 dez. 2019.