



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0003/2020

Rio de Janeiro, 22 de janeiro de 2020.

Processo nº 5106169-87.2019.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **23ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Mepolizumabe 100mg** (Nucala®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com formulário médico da Defensoria Pública da União (Evento1_ANEXO2_págs. 6 a 10), preenchido em 10 de outubro de 2019 pela médica [REDACTED], a Autora apresenta **asma grave eosinofílica**, sendo prescritos por tempo indeterminado: Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg cápsula inalante, Budesonida 400mcg cápsula inalante, Salbutamol spray (resgate), Prednisona 20mg comprimido, antibiótico quando houver infecção e Mepolizumabe 100mg (Nucala®), uma ampola subcutânea a cada 4 semanas. Deve realizar os exames: hemograma e espirometria. A eficácia do tratamento padronizado pelo SUS foi ruim, não há controle dos sintomas. Caso não seja submetida ao tratamento indicado pode ocorrer progressão da doença, remodelamento brônquico e não atingir mais eficácia terapêutica. A situação configura urgência; a Autora não tem controle dos sintomas - etapa 5 de tratamento pela diretriz internacional de manejo da asma (GINA), poderá entrar em insuficiência respiratória. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **J45.0 – Asma predominantemente alérgica.**

2. Conforme observado em documentos médicos do Hospital Federal dos Servidores do Estado – HFSE (Evento1_ANEXO2_págs. 11 a 13), preenchidos em 10 de julho e 27 de maio de 2019, pela médica supramencionada, a Autora apresenta **asma brônquica** desde a infância com várias internações hospitalares, três episódios de pneumonia. Na espirometria apresenta distúrbio ventilatório obstrutivo grave, com redução importante do volume expiratório forçado no primeiro minuto e redução da capacidade vital forçada. Alega intensa atopia respiratória, porém sem tratamento regular. Histerectomia aos 39 anos por mioma uterino. Por não ter recebido orientação adequada, utilizou de forma abusiva corticoide, desenvolvendo **hipertensão arterial sistêmica**, e faz uso regular de medicamento afim. Está inscrita na Riofarms para ter acesso aos medicamentos fornecidos pelo SUS para **asma brônquica** mas com fraco controle dos sintomas. Foi verificado o fenótipo de **asma eosinofílica**, encontrando-se na etapa 5 de tratamento. Recebe orientação para, além do uso de medicamentos disponibilizados pelo SUS iniciar o uso de **Mepolizumabe**, anti interleucina 5, uma vez que preencheu critérios para tal: intensa eosinofilia, grave distúrbio ventilatório obstrutivo, com dosagem de IgE: 2490 UI/mL. O **Mepolizumabe 100mg** (Nucala®) deve ser administrado em ambiente hospitalar (no HFSE referendado), uma ampola por via subcutânea de 4 em 4 semanas.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 pela 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, alterada pela 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

¹ BRASIL. 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://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>>. Acesso em: 17 jan. 2020.

² SOCIEDADE 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: 17 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 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

³ SILVA, 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: 17 jan. 2020.

⁴ BROM, 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: 17 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

5 de tratamento da asma na GINA, para pacientes acima de 12 anos de idade com asma grave eosinofílica não controlada na etapa 4⁴.

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

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 no tratamento da granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA)⁶.

III - CONCLUSÃO

1. Inicialmente elucida-se que trata-se de Autora, 52 anos, com diagnóstico de **asma brônquica eosinofílica grave** desde a infância (Evento1_ANEXO2 págs. 11 a 13). Encontram-se prescritos para seu tratamento Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg cápsula inalatória, Budesonida 400mcg comprimido, Salbutamol spray (resgate), Prednisona 20mg comprimido, antibiótico quando houver infecção e Mepolizumabe 100mg (Nucala[®]), uma ampola subcutânea a cada 4 semanas (Evento1_ANEXO2 págs. 6 a 10).

2. Destaca-se que **Mepolizumabe 100mg (Nucala[®])** possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e **apresenta indicação clínica prevista em bula⁶** para o tratamento da situação clínica apresentada pela Autora – **asma brônquica eosinofílica grave**, conforme descrito em documentos médicos (Evento1_ANEXO2 págs. 6 a 13). 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.

3. Elucida-se que o medicamento pleiteado **Mepolizumabe** até o momento **não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC-MS)⁷ para o tratamento do quadro clínico da Autora - **asma brônquica eosinofílica grave**.

⁵ SOCIEDADE 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: 17 jan. 2020.

⁶ Bula do medicamento Mepolizumabe (Nucala[®]) por GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Disponível em: <

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351486953201534/?nomeProduto=nucala>>. Acesso em: 17 jan. 2020.

⁷ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao/#M>>. Acesso em: 17 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

4. Para o tratamento da Asma, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo do quadro clínico¹. 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 realizada ao Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HÓRUS), verificou-se que a Autora está cadastrada no CEAF para recebimento dos medicamentos Budesonida 200mcg cápsula inalante e Formoterol 12mcg + Budesonida 400mcg cápsula inalante, tendo realizado a última retirada em 02 de janeiro de 2020, no polo RioFarmes.
6. Destaca-se ainda que a chave para o sucesso terapêutico com o uso do medicamento **Mepolizumabe** 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 eosinofílica⁴.
7. 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 eosinófilos⁸, fator chave na ocorrência e desenvolvimento da asma eosinofílica, situação clínica que acomete a Autora.
8. Considerando o relato médico de que a Autora apresenta **asma brônquica eosinofílica grave** (Evento1_ANEXO2_págs. 6 a 13), quadro clínico para o qual o **Mepolizumabe** apresenta indicação clínica prevista em bula⁶, já tendo feito uso dos medicamentos padronizados pelo SUS para o tratamento da **Asma**, neste caso, o medicamento pleiteado **Mepolizumabe** (Nucala[®]) configura uma nova opção terapêutica.
9. 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**⁹.
10. Quanto à duração do tratamento, elucida-se que a **Asma** é doença **crônica** que exige tratamento por tempo indeterminado. É necessária a realização de avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que o plano terapêutico pode sofrer alterações.
11. 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 100mg**.

⁸ EMMA, 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: 17 jan. 2020.

⁹BRASIL. 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: 17 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

12. Em caráter informativo convém salientar que recentemente (Dezembro/2019) o medicamento biológico **Omalizumabe** foi incorporado ao SUS para o tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação¹⁰. Contudo, além de o **Omalizumabe** ainda não estar sendo disponibilizado pelo SUS, tal medicamento **não se aplica ao caso da Autora**; conforme consulta à bula do medicamento, para pacientes que apresentam **asma brônquica**, o **Omalizumabe** é indicado apenas em faixas de peso corpóreo especificadas em bula e que estejam de acordo com os níveis de IgE sérico também especificados (mínimo: 30UI/mL e máximo 1500UI/mL)¹¹. A Autora apresentava, conforme relato médico de 27 de maio de 2019 (Evento1_ANEXO2_pág. 12), dosagem de IgE de 2490UI/mL.

É o parecer.

A 23ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF- RJ 22.383

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

¹⁰ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 499, dezembro/2019. Omalizumabe para o tratamento de asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Omalizumabe_asma_grave_499_2019_FINAL.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2020.

¹¹ Bula do medicamento Omalizumabe (Xolair®) por Novartis Biociências S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351052068200457/?substancia=22825>>. Acesso em: 17 jan. 2020.