



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0099/2020

Rio de Janeiro, 20 de fevereiro de 2020.

Processo nº 5003825-91.2020.4.02.5101,
ajuizado por

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 o documento médico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Evento 1, ANEXO4, Páginas1/2), datado de 06 de janeiro de 2020, pelo médico o Autor com **asma grave eosinofílica refratária ao tratamento usual, inclusive a todos os medicamentos disponíveis no SUS, já tendo feito uso de Omalizumabe**, sem resposta, necessita e tem indicação formal do uso de anti IL-5 (mepolizumabe), segundo as diretrizes para o tratamento da Asma Grave. O Autor apresenta exacerbações recorrentes e graves recorrentes e graves inclusive com risco de óbito por asma. Foi prescrito:

- **Mepolizumabe 100mg** (Nucala®) – aplicar subcutâneo 1 ampola de mepolizumabe 100mg subcutâneo de 4/4 semanas.

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, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. 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).



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento 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.

7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.

8. 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 conseqüente 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, 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 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

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: 18 fev. 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: 18 fev. 2020.

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.ucrij.br/index.php/revistahupe/article/view/9249/7141>>. Acesso em: 18 fev. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 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.

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)⁵.

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: 18 fev. 2020.

⁵ Bula do medicamento Mepolizumabe (Nucala[®]) por GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351486953201534/?nomeProduto=nucala>>. Acesso em: 18 fev. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

III - CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autor com **asma grave eosinofílica refratária ao tratamento usual, inclusive a todos os medicamentos disponíveis no SUS, já tendo feito uso de Omalizumabe**, sem resposta, necessita e tem indicação formal do uso de anti IL-5 (**Mepolizumabe 100mg**). Assim, cumpre informar que o **Mepolizumabe 100mg** (Nucala[®]), registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), **apresenta indicação prevista em bula⁵** para o tratamento da situação clínica apresentada pelo Autor– **asma eosinofílica grave**, conforme descrito em documentos médicos (Evento 1, ANEXO4, Páginas1). 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 no SUS (CONITEC-MS)⁶ para o tratamento do quadro clínico do Autor - **asma eosinofílica grave**.
3. 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).
4. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (HÓRUS), verificou-se que o Autor **não está cadastrado** no CEAF.
5. Quanto a eficácia do **Mepolizumabe**, cabe esclarecer que, a partir das evidências tuais na literatura, o medicamento se mostrou ser um regime eficaz e bem tolerado para uso na asma eosinofílica grave, reduzindo a taxa de exacerbações da doença, porém ainda são necessários mais estudos, inclusive para avaliar a eficácia a longo prazo, a duração ideal do tratamento e o risco após a retirada do mepolizumabe^{7,8}.
6. Ressalta-se que o **Mepolizumabe** é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos².
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

⁶ 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: 18 fev. 2020.

⁷ Emma, Rosalia et al. "Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience." *Therapeutic advances in respiratory disease* vol. 12 (2018). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204623/>. Acesso 18 fev. 2020..

⁸ Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010834.pub3/full?highlight=Abstract=withdrawn%7Cmepolizumab>. Acesso 18 fev. 2020..



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

eosinófilos⁹, fator chave na ocorrência e desenvolvimento da **asma eosinofílica**, situação clínica que acomete o Autor.

8. Considerando o relato médico de que a Autora apresenta **asma eosinofílica grave** (Evento 1, ANEXO4, Páginas1), 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**, assim como já fez uso de Omalizumabe. Neste caso, o medicamento pleiteado pode ser utilizado no tratamento da Autora.

9. Insta mencionar que o Omalizumabe, já utilizado pelo Autor, foi recentemente incorporado ao SUS para o tratamento da asma alérgica grave não controlada apesar do uso de corticoide inalatório (CI) associado a um beta-2 agonista de longa ação, conforme disposto na Portaria Nº 64, de 27 de dezembro de 2019. Contudo, ainda não é disponibilizado no SUS.

10. 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**¹⁰.

11. 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.

12. 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 com a mesmo mecanismo de ação do medicamento **Mepolizumabe 100mg**.

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.

**MARIA FERNANDA DE ASSUNÇÃO
BARROZO**
Farmacêutica
CRF- RJ 9554

MARCELA MACHADO DURAQ
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

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

⁹ 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: 18 fev. 2020.

¹⁰BRASIL. 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: 18 fev. 2020.