



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0162/2020

Rio de Janeiro, 10 de março de 2020.

Processo nº 5000724-37.2020.4.02.5104
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 1ª Vara Federal de Volta Redonda, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Mepolizumabe 100mg/mL** (Nucala®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Hospital das Clínicas de Volta Redonda e formulário médico da Defensoria Pública da União em Volta Redonda (Evento1_LAUDO5, págs. 1 a 4) e (Evento1_OFIC6, págs. 1 a 8), emitidos em 14 de novembro de 2019, 16 de janeiro e 04 de fevereiro de 2020, pela médico a Autora, 47 anos portadora de **asma brônquica grave**. Apresenta oscilometria de 11/2019 com aumento muito grave da resistência das vias aéreas, dispneia aos esforços e **obesidade**. Em uso de Furoato de Fluticasona 200mcg + 25mcg (Relvar®), Brometo de Glicopirrônio 50mcg (Seebri®), Montelucaste de Sódio 10mg (Montelair®), Cloridrato de Bamifilina 300mg (Bamifix®) – 02 vezes ao dia, Prednisolona (Predsim®) e Dexlansoprazol 60mg (Dexilant®), necessita de uso contínuo dos referidos medicamentos sob risco de exacerbação da asma. Apresentou no passado três episódios de parada cardiorrespiratória por conta da exacerbação da doença, em Step 5 de tratamento do GINA. Necessita de terapia anti IL-5, possui 333 eosinófilos em exame laboratorial de 01/2020, tendo portanto indicação de uso contínuo de **Mepolizumabe 100mg/mês**. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **J45.0 – Asma predominantemente alérgica**, e prescrito, o medicamento:

- **Mepolizumabe 100mg/mL** (Nucala®) – aplicar 01 ampola/mês.

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.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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).
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. No tocante ao Município de Volta Redonda, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME – Volta Redonda 2016.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **asma** é uma doença crônica não transmissível, associada a inflamação crônica das vias aéreas e a hiper-responsividade aos estímulos diretos e indiretos. Os sintomas variam na sua duração e intensidade, sendo alguns deles: falta de ar, dor no peito, tosse e limitação do fluxo expiratório. As características observáveis da asma (fenótipo) são complexas e englobam interações hospedeiro-ambiente que ocorrem em diversas escalas e duração de tempo. Está associada a hiper-responsividade das vias aéreas a estímulos diretos ou indiretos e à inflamação crônica dessas vias. Mesmo quando há ausência de sintomas ou com função pulmonar normal, essas características se permanecem e podem normalizar com o tratamento adequado. A recorrência dos sintomas tem impacto na qualidade de vida e produtividade, gerando insônia, fadiga diurna, redução dos níveis de atividade e absenteísmo escolar e no trabalho. A duração e a intensidade dos sintomas variam e são desencadeadas por alguns fatores, como atividade física, exposição a alérgenos, mudança do clima e infecções respiratórias virais. Além desses sintomas e limitação de fluxo aéreo, que podem



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

ser resolvidos por medicação ou espontaneamente, os pacientes podem ter surtos episódicos, ou exacerbações, que podem ser fatais. A asma pode ser classificada de acordo com os fenótipos encontrados, sendo os mais comuns: **Asma alérgica**, Asma não alérgica, Asma de início tardio (na idade adulta), Asma com limitação persistente do fluxo aéreo e **Asma com obesidade**¹.

2. A **asma alérgica** frequentemente começa na infância e está associada a história familiar ou histórico de doença alérgica como eczema, rinite alérgica ou alergia a alimentos ou medicamentos. O exame de escarro antes de iniciar o tratamento mostra inflamação eosinofílica das vias aéreas. É o fenótipo mais facilmente reconhecido e os pacientes geralmente respondem bem ao tratamento com corticosteroide inalatório (CI). **Asma com obesidade** alguns pacientes obesos com asma apresentam sintomas respiratórios proeminentes com pouco inflamação eosinofílica das vias aéreas¹.

3. A **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, predizer 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 estabelecidos².

4. 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 indicado³. Estima-se que a

¹COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CONITEC. Relatório de Recomendação 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. Nº 499 Dezembro/2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Omalizumabe_asma_grave_499_2019_FINAL.pdf>. Acesso em: 09 mar. 2020

²BROM, 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: 09 mar. 2020.

³BRASIL. 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.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 4².

DO PLEITO

1. O **Mepolizumabe** (Nucala[®]) 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 poliangeíte (GEPA)⁴.

Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/P/T-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2020.

⁴Bula do medicamento Mepolizumabe (Nucala[®]) por GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frnVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1134022019&pIdAnexo=11010981>. Acesso em: 09 mar. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

III – CONCLUSÃO

1. Cumpre informar que o medicamento pleiteado **Mepolizumabe 100mg/mL** (Nucala[®]) possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o mesmo possui indicação em bula⁴ para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – **asma grave com 333 eosinófilos**, conforme descrito em documento médico (Evento1_LAUDO5, pág. 3). Entretanto, não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME⁵ e nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de Volta Redonda e do Estado do Rio de Janeiro.
2. Elucida-se que o medicamento pleiteado **Mepolizumabe 100mg/mL** (Nucala[®]) 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 não está cadastrada no CEAF para recebimento de medicamentos.
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. 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 eosinofílica².
6. O pleito **Mepolizumabe 100mg/mL** (Nucala[®]), diferentemente dos medicamentos previstos para utilização no tratamento da asma por meio do PCDT do Ministério da Saúde³, tem como alvo farmacológico a substância interleucina – 5 (IL-5),

⁵BRASIL. Ministério da Saúde - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, Brasília – DF 2020. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2020.

⁶Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#M>>. Acesso em: 09 mar. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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. No momento, nas listas oficiais de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município de Volta Redonda e Estado do Rio de Janeiro, não constam alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento Mepolizumabe 100mg/mL (Nucala[®]).

10. No Brasil, considerando as regras atualmente vigentes, antes que um medicamento possa ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), que é divulgado no site da ANVISA e pode ser consultado no mesmo. A metodologia de precificação adotada pela CMED busca garantir que os preços máximos de entrada de medicamentos novos no país não sejam superiores ao menor preço encontrado numa cesta de nove países e que também não acarretem custo de tratamento mais alto, em comparação às alternativas terapêuticas já existentes para a mesma enfermidade, a não ser que seja comprovada sua superioridade em comparação a elas⁹.

11. O Preço Fábrica é o preço máximo de venda que deve ser praticado pelas empresas produtoras, importadoras ou distribuidoras de medicamentos para as farmácias, drogarias, hospitais, clínicas e para os governos. O Decreto Nº 4.766, de 26 de junho de 2003 e Lei no 10.742, de 6 de outubro de 2003 - Regulamentam a criação, as competências e o funcionamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. A Resolução nº 1, de 26 de março de 2019 - Dispõe sobre a forma de definição do Preço Fabricante (PF) e do Preço Máximo ao Consumidor (PMC) dos medicamentos em 31 de

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: 09 mar. 2020.

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-cm-elaboracao>>. Acesso em: 09 mar. 2020.

⁹BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmed/apresentacao>>. Acesso em: 09 mar. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

março de 2019, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, disciplina a publicidade dos preços dos produtos farmacêuticos e define as margens de comercialização para esses produtos.

12. Assim, insta esclarecer que o produto cadastrado na CMED como **Mepolizumabe 100mg/mL** (Nucala[®]), possui como Preço Fábrica ICMS 20% RJ R\$ 5.970,17¹⁰.

É o parecer.

A 1ª Vara Federal de Volta Redonda, 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

¹⁰BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos/>>. Acesso em: 09 mar. 2020.