



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0250/2020

Rio de Janeiro, 02 de abril de 2020.

Processo nº 5001568-84.2020.4.02.5104
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 3ª 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 Procor (Evento1 RECEIT5, págs. 1 e 2), emitidos em 10 de março de 2020, pelo médico a Autora é portadora de **asma grave**, em estágio terapêutico 5 do GINA 2019, já apresentou internações hospitalares por conta da exacerbação da doença, mantém limitação das atividades diárias e apresenta crise de asma pontuais ao longo do ano, Tomografia computadorizada de tórax em 2016 evidenciou aprisionamento aéreo. Espirometria de 10/2019 apresentou distúrbio obstrutivo moderadamente grave. Oscilometria do mesmo mês com aumento grave da resistência das vias aéreas. Encontra-se em uso de Furoato de Fluticasona 200mcg + trifenatato de vilanterol 25mcg (Relvar®), Brometo de Umeclidínio 62,5mcg (Vanisto®), Montelucaste de Sódio 10mg, Cloridrato de Bamifilina 300mg (Bamifix®), sem controle adequado da doença. Possui exame de sangue de 02/2020 com contagem de eosinófilos de 193 células/mm³. 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 Previnê 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 à 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 obesidade¹.

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)¹.

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 asma afete 300 milhões de indivíduos no mundo, de todas as idades. De acordo com as

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: 26 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: 26 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. 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: 26 mar. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 poliangite (GEPA)⁴.

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 bula**⁴ para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora, asma alérgica grave conforme descrito em documento médico (Evento1_RECEIT5,

⁴Bula do medicamento Mepolizumabe (Nucala[®]) por GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351486953201534/?nomeProduto=nucala>>. Acesso em: 26 mar. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

pág. 2). 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. Contudo, cabe resgatar o relato médico de que a Autora já fez uso de medicamentos das mesmas classes terapêuticas daqueles disponibilizados pelo SUS, sem controle eficaz da doença. Desta forma, **os medicamentos supramencionados não configuram alternativas para o tratamento da Suplicante**.

6. 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.

7. O pleito **Mepolizumabe 100mg/mL** (Nucala[®]), **diferentemente dos medicamentos previstos para utilização no tratamento da asma por meio do PCDT do Ministério da Saúde**³, 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: 26 mar. 2020.

⁶Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#M> >. Acesso em: 26 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.

8. 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**⁸.

9. 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.

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 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

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: 26 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/pedt-em-elaboracao>>. Acesso em: 26 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: 26 mar. 2020.



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

Mepolizumabe 100mg/mL (Nucala[®]), possui como Preço Fábrica ICMS 20% RJ R\$ 5.970,17¹⁰.

É o parecer.

A 3ª Vara Federal de Volta Redonda, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis

ALINE PEREIRA DA SILVA
Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

MARCELA MACHADO DURAO
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: 26 mar. 2020.

