



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0788/2020

Rio de Janeiro, 04 de novembro de 2020.

Processo nº 5074857-59.2020.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
neste ato representada por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro quanto ao medicamento Dupilumabe 200mg (Dupixent®).

I - RELATÓRIO

1. Acostado Evento 1_Anexo 2_Páginas 3/5, encontram-se documentos médicos do Hospital Federal dos Servidores do Estado, emitidos nos dias 10 e 31 de agosto de 2020, pela médica [REDACTED] informado que a Autora, 12 anos, é portadora de asma brônquica grave de difícil controle e é acompanhada no Setor de Alergia e Imunologia Pediátrica do referido Hospital. Apresenta IgEs específicas para ácaros positiva, IgE total elevada, prova de função pulmonar normal e teste de suor normal. Foi participada que a Autora já fez tratamento com diversos medicamentos para controle da doença e atualmente está em uso de Fumarato de Formoterol di-hidratado + Budesonida 12/400mcg (Alenia®), Sulfato de Salbutamol (Aerolin®), Brometo de Tiotrópio (Spiriva®) e Furoato de Mometasona (Nasonex®). Entretanto apresenta crises repetidas de broncoespasmo com idas frequentes a unidades de saúde para tratamento de emergência, perda escolar por faltas frequentes, limitação das atividades físicas diárias, risco de morte por crises graves de broncoespasmo, além de começar a apresentar efeitos colaterais decorrente do uso de corticoide sistêmico. No momento encontra-se no Step 5 de tratamento da asma segundo o consenso de asma GINA (*Global Initiative for Asthma*), necessitando de um imunobiológico para controle. Desse modo, foi prescrito à Autora:

- **Dupilumabe** -- duas seringas de 200mg por via subcutânea (dose de ataque inicial), seguida de 200mg por via subcutânea a cada 14 dias.

O período total de tratamento é indeterminado e depende da resposta terapêutica da Autora que seguirá em acompanhamento para avaliação do quadro clínico e resposta ao tratamento. Foi citada a seguinte Classificação Internacional de Doença (CID-10): J45.0 -- Asma predominantemente alérgica.



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 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).
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 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



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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.

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 genéticos³.

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: 03 nov. 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: 03 nov. 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.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9249/7141>>. Acesso em: 03 nov. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

DO PLEITO

1. **Dupilumabe** (Dupixent[®]) é um anticorpo monoclonal humano recombinante do tipo IgG4 que inibe a sinalização da interleucina-4 e da interleucina-13. **Dupilumabe** inibe a sinalização da IL-4 através do receptor de Tipo I (IL-4R/c) e a sinalização da IL-4 e da IL-13 através do receptor de Tipo II (IL-4R/IL-13R). A IL-4 e a IL-13 são citocinas essenciais de tipo 2 (incluindo Th2) envolvidas na dermatite atópica. Está indicado para pacientes a partir de 12 anos como tratamento de manutenção complementar para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou FeNO (fração exalada de óxido nítrico) aumentada, que estão inadequadamente controlados, apesar de doses elevadas de corticosteroide inalatório, associado a outro medicamento para tratamento de manutenção. Dupilumabe é indicado como terapia de manutenção para pacientes com asma grave e que são dependentes de corticosteroide oral, independentemente dos níveis basais dos biomarcadores de inflamação do tipo 2¹.

III – CONCLUSÃO

1. Em síntese, trata-se de Autora, 12 anos, portadora de asma brônquica grave de difícil controle, já tendo efetuado tratamento com diversos medicamentos para controle da doença e atualmente em uso de Fumarato de Formoterol di-hidratado + Budesonida 12/400mcg (Alenia[®]), Sulfato de Salbutamol (Aerolin[®]), Brometo de Tiotrópio (Spiriva[®]) e Furoato de Mometasona (Nasonex[®]). Apresenta crises repetidas de broncoespasmo com idas frequentes a unidades de saúde para tratamento de emergência. Tem solicitação médica para iniciar o tratamento com **Dupilumabe** – duas seringas de 200mg por via subcutânea (dose de ataque inicial), seguida de 200mg por via subcutânea a cada 14 dias.

2. Posto isso, informa-se que o medicamento pleiteado **Dupilumabe 200mg** (Dupixent[®]) possui indicação em bula⁴ para o tratamento do quadro clínico que acomete à Autora – asma grave, conforme descrito em documentos médicos (Evento 1_Anexo 2_Páginas 3/4), 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 **Dupilumabe 200mg** (Dupixent[®]), até o momento, não foi submetido à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC – MS)⁵ para o tratamento do quadro clínico da Autora – asma brônquica grave.

4. Para o tratamento da Asma, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da referida doença¹. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza, através do

⁴ Bula do medicamento Dupilumabe (Dupixent[®]) por Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?nomeProduto=dupixent>> acesso em: 03 nov. 2020.

⁵ 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: 03 nov. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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) e ao Sistema Informatizado de Gestão e Monitoramento de Medicamentos Especializados (SIGME), da SES/RJ, verificou-se que a Autora não está cadastrada no CEAF para recebimento dos medicamentos padronizados pelo SUS.

6. Destaca-se que de acordo com o Guia para o manejo da asma grave, o **Dupilumabe** é um anticorpo monoclonal completamente humano contra a subunidade alfa do receptor da IL-4. Bloqueia a sinalização intracelular por IL-4 e IL-13 devido à ação sobre a subunidade alfa do receptor tipo 2, que é ativado pelas duas citocinas. Em pelo menos 50% dos casos, pacientes com asma têm ativação de linfócitos Th2 com participação de IL-4 e IL-13. Estudos fase 2 demonstraram que o Dupilumabe reduziu as exacerbações em 87% se comparado ao grupo placebo, sendo eficaz como monoterapia e quando associado a CI e LABA. Além disso, houve aumento de mais de 200 mL no VEF1 em relação ao placebo, melhora nos escores de sintomas e de qualidade de vida e maior eficácia em relação aos estudos com Lebrikizumabe (anti-IL-13)⁶.

7. Percebe-se que todos os testes com grupos controle realizados até o momento tiveram resultados semelhantes, mostrando que o **Dupilumabe**, um fármaco inibidor biológico das interleucinas IL-4 e IL-13 direcionado às células Th2, é promissor no tratamento da asma moderada a grave, quando a terapia convencional se mostra insuficiente porque, além de auxiliar no controle dos sintomas e reduzir o índice de exacerbações, melhora a função pulmonar do paciente⁷.

8. Desse modo, considerando o relato médico de que a Autora apresenta asma brônquica grave (Evento 1_Anexo 2_Páginas 3/4), quadro clínico para o qual o **Dupilumabe** apresenta indicação clínica prevista em bula⁴, em uso de Fumarato de Formoterol di-hidratado + Budesonida 12/400mcg (Alenia[®]), Sulfato de Salbutamol (Aerolin[®]), Brometo de Tiotrópio (Spiriva[®]) e Furoato de Mometasona (Nasonex[®]), dentre eles a associação entre Fumarato de Formoterol di-hidratado + Budesonida, padronizada pelo SUS, neste caso, o medicamento pleiteado Dupilumabe 200mg (Dupixent[®]) configura uma nova opção terapêutica.

⁶ COSTA, E; MELO, JML; et al. Guia para o manejo da asma grave. Braz J Allergy Immunol. 2015;3(5):205-2. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/50083/10759673_312364.pdf>. Acesso em: 03 nov. 2020.

⁷ BASSANI, Cíntia et al. Use of dupilumab on the treatment of moderate-to-severe asthma: a systematic review. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 65, n. 9, p. 1223-1228, Sept. 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302019000901223&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 03 nov. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 Asma⁸.

10. Quanto ao questionamento sobre a “... *imprescindibilidade ou necessidade...*” do medicamento pleiteado, destaca-se que foi relatado em documento médico (Evento 1_Anexo 2_Página 3) que a Autora apresenta limitação das atividades físicas diárias, risco de morte por crises graves de broncoespasmo, além de começar a apresentar efeitos colaterais decorrente do uso de corticoide sistêmico.

11. No que concerne ao valor do medicamento Dupilumabe 200mg (Dupixent[®]), 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. 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.

12. De acordo com publicação da CMED¹⁰, para as aquisições públicas de medicamentos, existem em vigor dois tetos máximos de preços: o Preço Fábrica (PF) e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), onde o PF é o teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor pode comercializar um medicamento no mercado brasileiro e o PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o PF. O PF deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011. Já o PMVG é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013¹².

13. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED com ICMS 20% o Dupilumabe 200mg (Dupixent[®]), na apresentação seringa preenchida com 1,14mL contendo 200mg de Dupilumabe – embalagem com 2 seringas,

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: 03 nov. 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: 03 nov. 2020.

¹⁰BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f985ba7c205>. Acesso em: 03 nov. 2020.

Secretaria de
Saúde



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

possui Preço Fábrica o valor de R\$ 7.757,2 e Preço Máximo de Venda ao Governo o valor de R\$ 6198,8¹¹.

É o parecer.

À 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

MARINA GABRIELA DE
OLIVEIRA
Médica
CREMERJ 52.91008-2

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

GABRIELA CARRARA
Farmacêutica
CRF- RJ 21.047

MARCIA LUZIA TRINDADE MARQUES
Farmacêutica
CRF-RJ 13615
ID 5.004.792-2

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

¹¹BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>>. Acesso em: 03 nov. 2020.

