



**NOTA TÉCNICA NÚMERO 398**

Medicamento	<b>X</b>
Material	

**Solicitante:** Exmo. Sr. Juiz Dr. Carlos Augusto Gomes Correia

09ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0218585-76.2020.8.06.0001

**Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:**

27/03/2020

**Data do Parecer:** 07/04/2020

**SUMÁRIO**

<b>TÓPICO</b>	<b>Pág</b>
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2-3
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	3-4
5. Sobre o registro pela ANVISA-----	4-5
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	5
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	5-6
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	7
9. Custo do tratamento-----	7-8
10. Sobre as perguntas formuladas-----	8-9
11. Referências-----	9-11

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



## NOTA TÉCNICA

### 1) Da solicitação

Trata-se da paciente C.A.R.P. brasileira, casada, aposentada, residente e domiciliada em Fortaleza/CE, que solicita o fornecimento da medicação NUCALA (MEPOLIZUMABE), 03 FRASCOS AMPOLA DE 100MG, aplicação subcutânea a cada 04 semanas, por período inicial de seis meses.

### 2) Tema

Segundo relatório médico a paciente é portadora de Síndrome de Shurg Strauss, POLIANGEITE GRANULOMATOSA EOSINOFÍLICA (GEPA), desde 2015. Em função desse quadro, a promovente é acometida de erosões septais e faríngeas, infecções recorrentes do trato superior e inferior, rinite alérgica, sinusite e pneumonias a repetição, aproximadamente de 7 a 10 episódios infecciosos por ano, cefaleias constantes, edema inflamatório e rico em eosinófilos, caracterizando assim, os critérios de Granulomatose Eosinofílica com Poliangeite (GEPA). Assim, a Requerente sempre realizou o tratamento adequado para combater os sintomas que a acompanham, porém sem êxito, absorvendo apenas efeitos colaterais em razão das altas doses de corticoides, como por exemplo, a catarata, precisando passar por um procedimento cirúrgico, demonstrando assim, o exaurimento dos tratamentos adequados ao seu quadro clínico. Já fez uso de varias medicações como metotrexate, ciclofosfamida, rituximabe com feios colaterais importantes ou ausência de resposta.

### 3) Considerações iniciais

A granulomatose eosinofílica com poliangeite (GEPA), anteriormente reconhecida como síndrome de Churg-Strauss (SCS), foi descrita pela primeira vez em 1951 por Churg e Strauss. É uma vasculite necrosante de pequenos vasos caracterizada por manifestações multissistêmicas como asma, infiltrações pulmonares, granuloma necrosante extravascular e hipereosinofilia. O órgão mais comumente envolvido é o pulmão, seguido pela pele. A GEPA pode afetar virtualmente qualquer sistema orgânico, incluindo sistema cardiovascular, gastrointestinal, renal e nervoso central. A vasculite dos órgãos extrapulmonares é amplamente responsável pela morbimortalidade em pacientes com a patologia. A GEPA geralmente ocorre em várias fases. A fase prodrômica é caracterizada por asma e / ou rinite alérgica, que

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



geralmente começa quando o indivíduo está na segunda à terceira década de vida. A fase de infiltração eosinofílica é caracterizada por eosinofilia periférica e infiltração de tecido eosinofílico de diferentes órgãos. A terceira fase é a fase vasculítica e está associada a sinais e sintomas constitucionais como febre, mal-estar, fadiga e perda de peso. Os tratamentos são limitados a corticosteróides sistêmicos e imunomoduladores. Esses medicamentos estão associados a efeitos colaterais significativos. Apesar do tratamento, a resposta à doença é limitada. Recaídas frequentes, necessidade de terapia glicocorticóide em doses médias a altas em longo prazo e falha em obter remissão não são achados incomuns.

A patogênese exata da GEPA é pouco conhecida. Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) são detectados em cerca de 40 a 60% dos pacientes com e são classificados entre os vasculitídeos positivos para ANCA. Além disso, a doença é caracterizada por várias outras anormalidades da função imunológica, como imunidade Th2 e Th1 aumentada (sugerida pela proeminência de características alérgicas e granulomatose angiocêntrica pulmonar, respiratória) E imunidade humoral alterada (sugerida pelo aumento do nível sérico de IgE). Estudos sugerem um efeito patogênico direto da infiltração eosinofílica nos diferentes tecidos. A interleucina-5 (IL-5) medeia a proliferação, maturação, diferenciação, sobrevivência do tecido e ativação do eosinófilo. Os níveis de IL-5 estão aumentados em pacientes com GEPA e podem se correlacionar com a atividade da doença. Portanto, a neutralização da IL-5 oferece uma abordagem terapêutica racional para o gerenciamento de um caso de GEPA. O mepolizumab é um anticorpo monoclonal anti-IL-5 que se liga a IL-5 e impede a interação da IL-5 com seu receptor na superfície do eosinófilo. O mepolizumabe é eficaz na redução da contagem periférica de eosinófilos em diferentes síndromes hipereosinofílicas.

#### 4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-interleucina-5 (IL-5) que se liga a IL-5 livre. Induz a interrupção da maturação dos eosinófilos na medula óssea e diminui os progenitores dos eosinófilos e subsequente maturação no sangue e na mucosa brônquica. Seu uso tem sido extensivamente estudado na asma eosinofílica grave, na dose de 100 mg por via subcutânea (SC) a cada 4 semanas e, mais recentemente, em outras síndromes hipereosinofílicas. A granulomatose eosinofílica com polangiite (GEPA) é uma vasculite eosinofílica que pode envolver múltiplos órgãos. Manifestações clínicas características são asma, sinusite, infiltrados pulmonares transitórios e neuropatia. Dentre as inúmeras vias envolvidas na patogênese da GEPA, o fenótipo Th-2 tem um papel principal, conforme sugerido pelo destaque do componente asmático, no desencadeamento da liberação de citocinas-chave para a ativação, maturação e sobrevivência dos eosinófilos. Em particular, a IL-



5 é altamente aumentada na GEPA ativo e sua inibição pode representar um potencial alvo terapêutico. Nesse cenário, o mepolizumabe pode desempenhar um papel terapêutico. Após algumas observações preliminares positivas sobre o uso de mepolizumabe em pequenas séries de pacientes com GEPA com doença refratária ou recidivante, apesar do tratamento padrão, foi publicado em 2017 um ensaio clínico randomizado e controlado. As semanas provaram ser eficazes no prolongamento do período de remissão da doença, permitindo a redução do uso de esteróides. Os resultados positivos deste estudo, que atenderam aos dois principais objetivos, levaram à aprovação nos EUA do mepolizumabe em pacientes adultos com EGPA pela Food and Drug Administration em 2017. Portanto, o mepolizumabe pode ser oficialmente considerado um complemento na terapia com efeito poupador de esteróides em casos de GEPA recidivante ou refratário. No entanto, a dose e a duração da terapia mais adequada ainda precisam ser determinadas. Estudos futuros sobre populações multinacionais maiores com acompanhamento prolongado são necessários.

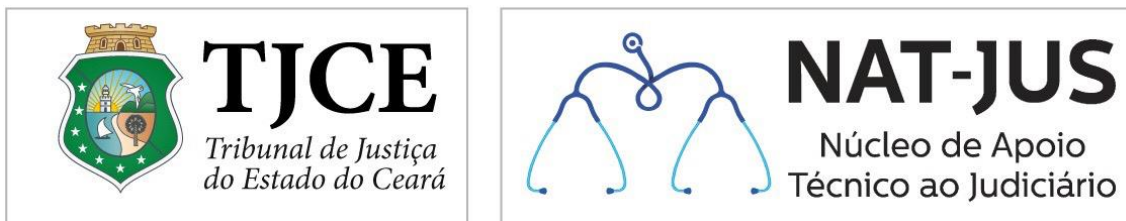
Em uma revisão sistemática publicada por *Pradhan e cols* em 2019, os autores descobriram que o mepolizumabe é eficaz e seguro para uso em pacientes com GEPA. Ele afeta os sintomas da asma e as manifestações sistêmicas da vasculite. Pode melhorar a taxa de remissão, diminuir a taxa de recaída e permitir o uso reduzido de glicocorticóides, sem maiores efeitos adversos sérios da droga. No entanto o resultado dessa revisão deve ser considerado com cautela, devido ao número limitado de estudos e assuntos disponíveis. O tamanho da amostra foi pequeno para chegar a uma conclusão convincente. Em segundo lugar, a dose do medicamento e a duração do tratamento que diferem nos estudos envolvidos na revisão dificultaram a determinação da dose ideal de mepolizumabe, que seria mais apropriada para pacientes com GEPA.

## 5) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	NUCALA®
Princípio ativo	mepolizumabe
Registro ANVISA	101070335
Vencimento do registro	08/2027*
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico	Não
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável. Administração subcutânea

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



Laboratório

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

Indicação conforme bula

- Tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade.
- Tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA) recidivante ou refratária.

\* <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351486953201534/?substancia=23607> (Acesso 30 Mar 2020)

## 6) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não consta até o presente momento, demanda para analisar a incorporação do medicamento mepolizumabe para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme informações obtidas no site da CONITEC (Última atualização: 20 de março de 2020, 16h48; <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#M>).

## 7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não consta até a presente data, publicação pela CONITEC de PCDT específico no SUS que verse sobre Granulomatose eosinofílica com poliangiite (anteriormente, Síndrome de Churg-Strauss), conforme informações disponíveis no site da referida Comissão (Última atualização: 24 de março de 2020, 12h32; <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>).

No site da CONITEC consta disponível o PCDT de Asma (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 1.317, de 25 de novembro de 2013 - Alterado pela Portaria SAS/MS nº 603, de 21 de julho de 2014). Na ocasião, o uso do medicamento mepolizumabe para tratamento da asma não foi contemplado pelo PCDT. Em geral, o tratamento da asma visa melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar. Dessa forma, o tratamento para a referida patologia inclui obrigatoriamente medidas não farmacológicas (medidas educativas, controle de fatores desencadeantes/agravantes) e farmacológicas, conforme indicado. O tratamento medicamentoso da asma é realizado preferencialmente pela via inalatória através do uso de corticosteroides inalatórios (medicamentos controladores) e broncodilatadores de curta e longa ação (medicamentos de alívio). Também são

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



disponibilizadas informações no referido site que o PCDT em questão está em processo de atualização (Última atualização: 28 de fevereiro de 2020, 15h20; <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>).

Dentre os medicamentos contemplados no PCDT vigente, destacam-se:

Medicamento	Apresentação
Beclometasona	Cápsula inalante ou pó inalante: 200 mcg e 400 mcg Aerossol ou spray: 50 mcg e 250 mcg
Budesonida	Cápsula inalante: 200 mcg e 400 mcg Pó inalante ou aerossol bucal: 200 mcg
Fenoterol	Aerossol de 100 mcg
Formoterol	Cápsula ou pó inalante: 12 mcg
Formoterol + budesonida	Cápsula ou pó inalante: 12 mcg/400 mcg e 6 mcg/200 mcg
Salbutamol	Aerossol de 100 mcg Solução inalante de 5 mg/mL
Salmeterol	Aerossol bucal ou pó inalante: 50 mcg
Prednisona	Comprimidos: 5 mg e 20 mg
Prednisolona	Solução oral: 1 mg/mL e 3 mg/mL

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, órgão público de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido, recomenda o uso do mepolizumabe como alternativa farmacológica para o tratamento adjuvante da asma eosinofílica refratária grave em adultos, **apenas** nos seguintes contextos clínicos: (i) pacientes em tratamento padrão corrente que apresentam quatro ou mais exacerbações asmáticas nos últimos doze meses com necessidade de corticoterapia sistêmica; (ii) pacientes em uso contínuo de corticosteroide oral nos últimos 6 meses. Ademais, a empresa deve fornecer o desconto acordado no “Esquema de Acesso ao Paciente”.

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, agência de avaliação de tecnologias em saúde do Canadá, recomenda o uso do mepolizumabe como opção farmacológica para o tratamento adjuvante da asma eosinofílica refratária grave em adultos, **condicionado** aos seguintes contextos clínicos: pacientes com controle inadequado da asma na vigência de corticoterapia inalatória em altas doses; (ii) pacientes com contagem de eosinófilos no sangue  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$  com duas ou mais exacerbações asmáticas clinicamente significativas nos últimos 12 meses; (iii) pacientes com contagem de eosinófilos no sangue  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  em tratamento corrente de manutenção com corticosteroides orais.

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



## 8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O mepolizumabe não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde. Contudo, o SUS disponibiliza as seguintes opções terapêuticas para o tratamento da asma:

Medicamento	Componente de financiamento da Assistência Farmacêutica
Beclometasona	Básico
Budesonida	Básico e Especializado
Fenoterol	Especializado
Formoterol	Especializado
Formoterol + budesonida	Especializado
Salbutamol	Básico
Salmeterol	Especializado
Predinosa	Básico e Estratégico
Prednisolona	Básico

## 9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 02/03/2020.

MEPOLIZUMABE	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento semestral <sup>§</sup>
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
<b>NUCALA 100 MCG/ML</b> PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS	4.667,52	6.305,64	3.729,82	11.189,46	67.136,76

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

\*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



*Coefficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP) ]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.*

*§O custo médio do tratamento mensal e semestral é estimado com base no PMVG.*

## 10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;

**Resposta:** Não consta até a presente data, publicação pela CONITEC de PCDT específico no SUS que verse sobre Granulomatose eosinofílica com poliangiite (anteriormente, Síndrome de Churg-Strauss), conforme informações disponíveis no site da referida Comissão (Última atualização: 24 de março de 2020, 12h32; <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>).

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

**Resposta:** Sim.

C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

**Resposta:** Sim, MEA115921 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 52 semanas, que avaliou 136 pacientes  $\geq 18$  anos com GEPA recidivante ou refratária e que estavam em uso estável de corticosteroides orais (CO;  $\geq 7,5$  a  $\leq 50$  mg / dia prednisolona / prednisona). Cinquenta e três por cento ( $n = 72$ ) também estavam em terapia imunossupressora estável concomitante. Os pacientes receberam uma dose de 300 mg de mepolizumabe ou placebo administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas, além da sua terapia base prednisolona / prednisona, com ou sem terapia imunossupressora. A dose de corticoide oral foi reduzida a critério do investigador. Os desfechos co-primários foram o tempo total de remissão acumulado, definido como Escore de Atividade de Vasculite de Birmingham (BVAS) = 0 (sem vasculite ativa) mais a dose de prednisolona / prednisona  $\leq 4$  mg / dia e a proporção de indivíduos em remissão em ambas 36 e 48 semanas de tratamento.

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso da autora?

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)





**Resposta:** O mepulizumabe não deve ser usado para tratar exacerbações agudas de asma. Nesse caso o tratamento deve ser a base de broncodilatores.

E) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

**Resposta:** Sim, o tratamento da GEPA é composto de corticosteróides sistêmicos e imunomoduladores.

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

**Resposta:** O medicamento mepolizumabe, cujo nome comercial é NUCALA®, possui registro na ANVISA sob o número 101070335, porém não é disponibilizado pelo SUS. No momento, não existe medicamento genérico ou mesmo similar que o substitua.

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

**Resposta:** Não

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

**Resposta:** Podemos afirmar que diante do quadro clínico descrito da parte autora, a medicação solicitada constitui-se uma boa opção terapêutica.

## 11) Referências

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma (2017). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta431/chapter/1-Recommendations>. Acesso em 02 de abril de 2020.



Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH COMMON DRUG REVIEW (2019). Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0593-nucala-cdec-rec-march-29-19.pdf>. Acesso em 02 de abril de 2020.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/24/Rename-2020-final.pdf>. Acesso em 30 de março de 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_2020\\_03\\_v1.pdf/7088e4c9-7cee-4787-8ffe-c56b48fe78e2](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA_CONFORMIDADE_2020_03_v1.pdf/7088e4c9-7cee-4787-8ffe-c56b48fe78e2). Acesso em 30 de março de 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GO V\\_2020\\_03\\_v1.pdf/8960e71b-560b-4d06-b0cc-a5c866d8f565](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA_CONFORMIDADE_GO V_2020_03_v1.pdf/8960e71b-560b-4d06-b0cc-a5c866d8f565). Acesso em 30 de março de 2020.

Ravi Ranjan Pradhan, Gaurav Nepal, and Shobha Mandal. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Pulm Med.* 2019; 2019: 4376380.

Wechsler M. E., Akuthota P., Jayne D., et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *The New England Journal of Medicine.* 2017;376(20):1921–1932.

Moosig F., Gross W. L., Herrmann K., Bremer J. P., Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing churg-strauss syndrome. *Annals of Internal Medicine.* 2011; 155(5): p. 341.

McBrien CN, Menzies-Gow A. Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *McBrien CN, Menzies-Gow A. Drugs Today (Barc).* 2018 Feb; 54(2):93-101.



Faverio P, Bonaiti G, Bini F, Vaghi A, Pesci A. Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Dec 7;14:2385-2396.