



NOTA TÉCNICA NÚMERO Nº 529/2021

Medicamento	x
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Joaquim Vieira Cavalcante Neto

Número do processo: 0153942-80.2018.8.06.0001.

Data da solicitação de parecer: 27 de janeiro de 2021.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1. Tema -----	02
2. Da solicitação -----	02
3. Considerações iniciais sobre a doença e a terapia proposta-----	02
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	04
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	07
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	07
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	07
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	08
9. Custo do tratamento -----	09
10. Sobre as perguntas formuladas -----	10
11. Referências de consulta médica -----	13
12. Referências de consulta farmacêutica -----	14



NOTA TÉCNICA 529/2021

1) Tema: o uso do mepolizumabe em um caso de asma eosinofílica grave.

2) Da solicitação

Trata-se de uma paciente do sexo feminino, de 37 anos de idade, com diagnóstico de ASMA BRÔNQUICA GRAVE DO TIPO EOSINOFÍLICA (CID J45.1). Em razão de seu diagnóstico, necessitaria fazer uso contínuo do medicamento mepolizumabe (Nucala 100 mcg), por via subcutânea a cada 28 dias, por 6 meses, período após o qual seu caso seria reavaliado.

3) Considerações iniciais sobre a doença e a terapia proposta.¹

Estima-se que a asma afete cerca de 300 milhões de indivíduos, de todas as faixas etárias, em todo mundo. As diretrizes da *Global Initiative for Asthma* (GINA), estipulam que um paciente com asma deva ser avaliado de acordo com seus sintomas, função pulmonar, comorbidades e medicações necessárias para seu controle. A gravidade da asma também pode ser avaliada de acordo com o número de exacerbações da doença a cada ano.

A maioria dos pacientes asmáticos obtém bom controle da doença através do uso de corticosteroides inalatórios (CI) associado ou não a broncodilatadores de longa ação. Não obstante, cerca de 5-10% dos casos permanecem sintomáticos e não controlados, apesar da terapêutica otimizada, gerando altos custos de internação relacionados à medicação, idas e vindas ao pronto-socorro, absenteísmo e prejuízos à qualidade de vida.



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. Assim sendo, esforços têm sido feitos para delinear, com maior propriedade, os diferentes fenótipos da asma e, com isso, estabelecer um melhor direcionamento ao seu tratamento.

Um exemplo de fenótipo seria o do tipo 2, que abarca casos de asma eosinofílica, definida pela presença de eosinofilia pulmonar, na qual o estímulo aos eosinófilos – células envolvidas na fisiopatologia da doença - depende inequivocamente da atividade da Interleucina 5 (IL-5). Não por acaso, o antagonismo à atividade desta interleucina tornou-se um alvo terapêutico⁵. Por este motivo, ao menos 4 importantes estudos de fase 3 estudaram o efeito e segurança do anticorpo anti-IL5 mepolizumabe no tratamento da asma grave eosinofílica, tendo sido este medicamento 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 4.

A IL-5 é a principal citocina eosinofilo-poiética, com papel importante na inflamação alérgica por estimular a produção, maturação, recrutamento, diferenciação, sobrevivência e ativação de eosinófilos. O receptor de IL-5 está presente em eosinófilos e basófilos.

Os eosinófilos representam 1 a 6% da série branca sanguínea e atuam na defesa contra infecções parasitárias. Essas células são mediadores importantes nas reações alérgicas e participantes na patogênese e gravidade de desordens inflamatórias crônicas das vias aéreas, incluindo a asma. Eosinófilos auxiliam na resposta imune inata desencadeada em vias aéreas por alérgenos ambientais, infecções virais e outros estímulos externos, e a ativação exacerbada e descontrolada dessas células pode levar a dano tecidual e remodelamento. Potentes mediadores pro-inflamatórios podem ser liberados por eosinófilos teciduais fora de controle, resultando em inflamação das vias aéreas, hiperresponsividade brônquica e remodelamento, o qual se caracteriza por fibrose, angiogênese e espessamento das vias aéreas.

A classificação da asma e de outras doenças alérgicas em fenótipos pode, portanto, 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 beneficiariam de 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 completamente estabelecido, alguns parâmetros têm sido utilizados de forma consistente como marcadores de resposta do tipo 2:

- Eosinofilia sanguínea $> 300/\text{mm}^3$ ou μL (associada com exacerbações graves) ou $> 400/\text{mm}^3$ ou μL ;
- Eosinofilia no escarro $> 2\%$;
- Periostina sérica (estimulada por IL-13) $> 50 \text{ ng/ml}$;
- FeNO > 30 partes por bilhão ppb;
- Dipeptidil peptidase IV (DPP4) (estimulada por IL-13) - níveis de *cut-off* ainda não estabelecidos.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento.^{1,2,3,4,5, 6 e 7}

O mepolizumabe (Nucala®) teve seu uso aprovado pela ANVISA como terapia complementar de manutenção em pacientes adultos e pediátricos (a partir de 6 anos de idade) com asma eosinofílica grave.

Um paciente é considerado como portador de asma grave se o controle adequado da doença não for atingido, apesar da implementação das seguintes estratégias:

1) Uso das medicações previstas nos estágios 4 e 5 do GINA durante o período de um ano anterior a avaliação do paciente.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



2) Uso de corticosteroides orais por um período maior ou igual a 50% do ano anterior a avaliação do paciente.

3) Controle ambiental adequado, incluindo a cessação do tabagismo e o afastamento da exposição a poeira, penas, mofo, ácaros, fumaça, solventes e outras partículas e gases nocivos.

4) Controle de comorbidades como o refluxo gastroesofágico, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), e outras condições que sabidamente podem agravar a asma e dificultar o seu controle.

A asma grave é uma doença heterogênea, caracterizada por grande variabilidade de apresentações clínicas, características fisiológicas e desfechos. Para entender melhor essa heterogeneidade foi criado o conceito dos fenótipos da asma. O fenótipo é definido como uma característica observável, que é resultante da interação entre a constituição genética de um indivíduo e as influências ambientais. A fenotipagem inclui características clínicas e biológicas e a sua utilização possui como objetivo a melhora do tratamento do paciente, uma vez que os diferentes fenótipos estão relacionados à gravidade da doença e às respostas terapêuticas aos diversos tratamentos.⁷

Dentre os fenótipos em estudo, podemos citar como exemplos: o alérgico e o eosinofílico. Uma importante característica da asma eosinofílica é a presença de eosinófilos no tecido pulmonar e no escarro. Estas células desempenham um importante papel na resposta imune das vias aéreas contra antígenos (ex.: alérgenos e infecções virais), e sua ativação resulta na liberação de diversos mediadores inflamatórios, mediadores típicos de reações alérgicas e leucotrienos, que induzem broncoconstrição e hipersecreção de muco.

Apesar da terapia convencional com corticosteróides frequentemente reduzir a contagem de eosinófilos nas vias aéreas, alguns pacientes apresentam eosinofilia



persistente, sintomas e exacerbações, independentemente do uso de altas doses de corticosteróides, evidenciando a necessidade de alternativas terapêuticas adicionais.

Por outro lado, a interleucina-5 (IL-5) parece ter papel central na fisiopatologia da asma eosinofílica, uma vez que regula todo o ciclo de vida dos eosinófilos, promovendo sua produção na medula óssea, seu desenvolvimento, recrutamento, sobrevivência e função. Não por acaso, a IL-5 é considerada um alvo terapêutico relevante na tentativa de obter-se o controle adequado dos pacientes com asma grave eosinofílica.⁷

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1/k de alta afinidade, que inibe a ligação da IL-5 com seu receptor expresso nos eosinófilos, promovendo assim uma expressiva redução dos eosinófilos circulantes.¹

Estudos mais recentes, de fase 3 (MENSA, SIRIUS), financiados pela indústria farmacêutica, bem desenhados, duplo cegos, randomizados e placebo controlados demonstraram que o mepolizumabe promove diminuição das exacerbações da asma e da necessidade de uso de corticosteroides orais em pacientes com asma eosinofílica grave.^{2,3,4,8} Isto é algo relevante pois para além da óbvia melhoria da qualidade de vida decorrente da diminuição das exacerbações da doença, o uso de corticosteróides orais por um tempo prolongado está associado a inúmeros efeitos adversos tais como osteoporose, hipertensão, sobrepeso, diabetes, fragilidade capilar, surgimento estrias, facilidade de infecções, eventos cardiovasculares, catarata, etc.

Estudos de extensão do MENSA e do SIRIUS, também de fase 3, abertos e realizados em pacientes que receberam mepolizumabe ou placebo (estudos COSMOS e COSMEX) demonstraram um bom perfil de segurança do mepolizumabe e indicaram um efeito durável e estável ao longo do tempo, apoiando o tratamento de longo prazo em pacientes com asma eosinofílica grave.^{5,6}

Destaque-se, entretanto, que a chave para o sucesso terapêutico do mepolizumabe está em selecionar o paciente adequado, sendo a mera presença de eosinófilos no escarro e no sangue periféricos por vezes insuficientes para detecção de



pacientes cuja doença seja altamente dependente de eosinófilos. Estes critérios foram apresentados no item 3 desta nota técnica. Com a seleção do fenótipo de asma eosinofílica, a terapia anti IL-5 leva a uma redução importante das exacerbações, bem como da dose de manutenção dos corticosteroides orais.

5) Sobre o registro pela ANVISA

Medicamento solicitado na ação
<p>Nome da Empresa Detentora do Registro: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA</p> <p>Nome Comercial: Nucala®</p> <p>Princípio Ativo: MEPOLIZUMABE</p> <p>Registro: 101070335</p> <p>Vencimento do Registro: 08/2027</p> <p>Indicações: É indicado como tratamento complementar de manutenção da Asma Eosinofílica Grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade.</p>

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Segundo a CONITEC, a tecnologia não foi avaliada, como também não foi identificada solicitação de incorporação do Mepolizumabe para tratamento da asma eosinofílica ou para outras condições clínicas no SUS, seja pelo laboratório fabricante ou por outros entes interessados.

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

Existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento de Asma publicado por meio da Portaria nº 1.317, de 25 de novembro de 2013, da



Secretaria de Atenção à Saúde, alterada pela Portaria nº 603, de 21 de julho 2014. Cabe destacar que o PCDT para tratamento de Asma encontra-se em atualização.

No entanto, o uso do medicamento Mepolizumabe para tratamento da asma não foi contemplado pelo PCDT.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento MEPOLIZUMABE não é disponibilizado no SUS, segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, e, portanto, não constitui as listas de medicamentos dos Componentes da Assistência Farmacêutica.

Atualmente o SUS não apresenta uma estratégia específica para o tratamento de asma eosinofílica.

De acordo com o PCDT de Asma, para tratamento de asma controlada ou não controlada e para exacerbações, são disponibilizados no SUS os seguintes medicamentos: corticosteroides inalatórios, corticosteroides sistêmicos e agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação, agonista beta-2 adrenérgico de curta ação. Apesar disso, segundo relatório do médico assistente, tais terapias já teriam sido empregadas sem o sucesso terapêutico almejado no caso em questão.



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 04/01/2021.

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
MEDICAMENT O	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamen to mensal [§]	Custo médio estimado do tratamen to anual [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
Nucala® MEPOLIZUMABE (GLAXOSMITHKLINE BRASIL) 100 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC	R\$ 7.615,32	R\$ 10.145,95	R\$ 5.975,74	R\$ 5.975,74	R\$ 71.708,88

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 Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.*

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



10) Sobre as perguntas formuladas

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

Resposta: vide item 8.

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, para ambos os questionamentos.

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

Resposta: Sim, vide item 4.

D) Há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?

Resposta: sempre existe a possibilidade de contraindicação de qualquer medicamento para pacientes específicos, mas nada leva a crer, pelos autos do processo, que isto se aplique ao presente caso.

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

Resposta: Sim, todas elas de mecanismo de ação similares ao do fármaco proposto.



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

Resposta: A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA para uso na asma brônquica eosinofílica, mas não foi incorporada ao SUS pela CONITEC (vide item 6).

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

Resposta: Sim, algumas considerações relevantes devem ser feitas:

- Um dado relevante é o de que não existem exames anexos aos autos do processo que possam ilustrar a gravidade da paciente bem como seu "fenótipo" tais como: hemograma, espirometria, eosinofilia no escarro, dosagem de IgE, periostina sérica ou FeNO (os dois últimos de mais difícil obtenção no SUS).

- Inexistem também informações sobre a qualidade do controle ambiental da paciente (tais como afastar exposição a poeira, penas, mofo, ácaros, fumaça, solventes e outras partículas e gases nocivos) ou qualquer menção ao seu status e carga tabágica.

- Nada foi explicitado no relatório médico sobre a presença e controle de comorbidades tais como o refluxo gastroesofágico, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca e/ou outras condições que sabidamente podem agravar a asma e dificultar o seu controle.



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: Embora a medicação tenha potencial benéfico no presente caso, ao menos para o presente momento inexistem elementos técnicos que sustentem a indicação do mepolizumabe no caso específico, sobretudo em virtude da falta de informações chaves já explicitadas no quesito “g”.



11) Referências de consulta médica

1. Brom, L. *et al.* New biologicals for asthma: anti interleukin-5 therapy. *Brazilian J. Allergy Immunol.* **3**, 197–204 (2015).
2. Farne, H. A., Wilson, A., Powell, C., Bax, L. & Milan, S. J. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2017). doi:10.1002/14651858.CD010834.pub3
3. Ortega, H. G. *et al.* Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1198–1207 (2014).
4. Bel, E. H. *et al.* Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1189–1197 (2014).
5. Lugogo, N. *et al.* Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin. Ther.* **38**, 2058-2070.e1 (2016).
6. Khurana, S. *et al.* Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clin. Ther.* **41**, 2041-2056.e5 (2019).
7. *Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais.*
8. Ortega, H. G. *et al.* Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *Abs tr ac t. n engl j med* **13**, 1198–207 (2014).



13) Referências de consulta farmacêutica

- BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME, Brasília – DF 2020. Disponível em: < https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf>.
- ANVISA, Consultas. Medicamentos Disponível em:< <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351486953201534/?substancia=23607>>.
- CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendações. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>.
- ANVISA, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva. PMGV (Preço Máximo de Venda ao Governo). Disponível em: < http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_10_v1.pdf/48d3d03b-efd5-49ed-bb69-b434b530e0be>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.317, de 25 de novembro de 2013, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Asma. Brasília, DF. Disponível em: < <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-asma-livro-2013.pdf>>.