Nota Técnica 59719

Data de conclusão: 06/01/2022 16:27:22

Paciente

Idade: 55 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Passo Fundo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Passo Fundo

Tecnologia 59719

CID: M30.1 - Poliarterite com comprometimento pulmonar [Churg-Strauss]

Diagnóstico: Poliarterite com comprometimento pulmonar (Churg-Strauss)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exames de imagem, exames laboratoriais e laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MEPOLIZUMABE

Via de administração: SC

Posologia: mepolizumabe 100mg, aplicação subcutânea a cada 04 semanas por período inicial de 6 meses

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 6 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MEPOLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, budesonida + formoterol, salbutamol, salmeterol, prednisona e prednisolona

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MEPOLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 4.990,34

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MEPOLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MEPOLIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal, antagonista da interleucina-5 (IL-5). A IL-5 é uma citocina capaz de estimular a produção e a ativação de eosinófilos. Assim, um aumento na IL-5 pode levar a uma superexpressão de eosinófilos. Deste modo, o uso do mepolizumabe, capaz de bloquear a atividade desta citocina, tornou-se alternativa terapêutica para o tratamento da asma eosinofílica grave (5,8).

O tratamento com mepolizumabe 100mg/mês, para asma eosinofílica grave, comparado a placebo, foi avaliado por 3 ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, duplo-cego: SIRIUS, MUSCA e MENSA. Todos recrutaram pacientes com contagem de eosinófilos de, pelo menos 150 células por microlitro durante o recrutamento, ou 300 células por microlitro nos 12 meses anteriores ao estudo.

O estudo SIRIUS teve como desfecho a diminuição da dose de corticosteróide oral. A diminuição da dose foi aferida após 20 semanas de tratamento com mepolizumabe. Os 135 pacientes incluídos no estudo tinham de 28 a 70 anos e a razão de chances encontrada, para redução da dose do corticosteróide oral, após 20 semanas de tratamento foi de 2,39 [IC95% 1,25 - 4,56; P=0,008]; se considerados apenas aqueles que reduziram em 50% ou mais a dose, a razão fica em 2,26 [IC95% 1,10-4,65; P=0,03] e, se considerados pacientes que passaram a não precisar mais do tratamento com corticoesteróide oral após tratamento com mepolizumabe a razão torna-se não significativa 1,67 [IC95% 0,49-5,57; P=0,41] (9).

No estudo MENSA foram incluídos 572 pacientes com idade entre 12 e 82 anos e foi avaliada a frequência das exacerbações da doença durante as 32 semanas de tratamento e acompanhamento. A taxa de diminuição na frequência de exacerbações clinicamente significativas por paciente por ano, do grupo mepolizumabe, em relação ao grupo placebo foi de 0,47 [IC95% -0,35 a -0,64; P<0,001] (8). A diminuição na frequência de exacerbações também foi aferida pelo SIRIUS, embora não como desfecho primário e com a diferença de que todos seus pacientes estavam em uso de corticosteróides orais, enquanto apenas 25% dos pacientes MENSA o faziam. No SIRIUS observou-se taxa de diminuição de 0,68 [IC95% -0,47 a -0,99; P=0,04] (9).

Tanto MENSA quanto o SIRIUS avaliaram se houve melhora no controle dos sintomas dos pacientes tratados com mepolizumabe pela aplicação do ACQ. O MENSA encontrou uma redução média de 0,44 pontos [IC95%, –0,63 a –0,25; P<0,001] no escore alcançado ao final do tratamento em comparação ao escore obtido previamente ao início do tratamento (9). Já no SIRIUS observou-se redução de 0,52 pontos [IC95% -0,87 a -0,17; P = 0,004] (9). Ambos também aferiram a qualidade de vida através da aplicação do questionário St. Georges (SGRQ), em ambos estudos uma proporção maior de pacientes obteve escore maior ou igual a 4 pontos na aplicação do questionário após tratamento com mepolizumabe em comparação à aplicação prévia (MENSA: 71% versus 55%; SIRIUS: 58% versus 41%) (9,10). Por não se tratarem de desfechos primários de investigação, estes resultados são tratados como exploratórios.

Um terceiro estudo, entretanto, teve como desfecho primário a melhora na qualidade de vida aferida pela aplicação do SGRQ. Seguindo um protocolo muito similar ao do SIRIUS, o estudo

chamado MUSCA incluiu 548 pacientes com idade média de 50 anos e identificou, após as 24 semanas de acompanhamento, uma redução de 7,7 pontos [IC95% -10,5 a -4,9; P<0,001] no escore total do SGRQ; se considerado apenas o domínio do questionário que reflete a presença de sintomas, observou-se queda de 11,0 pontos [IC95% -15,1 a -7,0; P<0,001], mostrando melhora na qualidade de vida dos pacientes em tratamento com mepolizumabe (11)
.
O perfil de segurança em todos os estudos apresentados mostrou-se muito similar entre os grupos mepolizumabe e placebo, sugerindo baixa taxa de eventos adversos relacionados à tecnologia, especificamente.
Quando avaliado o uso do mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave secundária à GEPA, especificamente, recuperou-se revisão sistemática publicada que incluiu 3 ensaios clínicos realizados com pacientes diagnosticados com GEPA. Obteve-se achados semelhantes àqueles apresentados pelos pacientes em que a GEPA não foi diagnosticada. Ademais, um destes ensaios mostrou que não apenas os sintomas relacionados à asma são controlados com o uso do mepolizumabe, mas também aqueles relacionados às manifestações cutâneas, conforme avaliado pela aplicação do escore BVA (do inglês, Birmingham Vasculitis Activity) (12,13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: MEPOLIZUMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A paciente apresenta diagnóstico de Granulomatose Eosinofílica com Poliangiite (GEPA), cuja manifestação é a asma eosinofílica grave. Fez uso de corticosteróide inalatório e sistêmico, apresentando intolerância ao uso do último, requerendo tratamento complementar para manejo dos sintomas e redução do risco de internação.
O tratamento com mepolizumabe é indicado para pacientes com as características referidas pela autora e demonstrou oferecer melhora da qualidade de vida, diminuição na frequência das exacerbações e diminuição das doses de corticosteróide oral necessárias para o controle dessas exacerbações. Estes achados foram consistentes em todos os pacientes portadores de asma eosinofílica grave, independente do diagnóstico de GEPA. Ademais, naqueles diagnosticados com GEPA, também observou-se melhora da vasculite associada, embora aferida por escala subjetiva.
Ainda, as evidências demonstram melhora dos desfechos de análise após, aproximadamente, 5 aplicações de mepolizumabe. Sendo assim, contanto que a contagem de eosinófilos da autora mantenha-se igual ou superior a 150 células por microlitro ao iniciar o tratamento com mepolizumabe, considera-se oportuna a possibilidade de tratamento com a referida tecnologia.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. King TE, Flaherty KR, Glassock RJ, Bochner BS, Hollingsworth H. Clinical features and diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Waltham (MA): UpToDate; junho de 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and- diagnosis-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss.

2. King TE, Flaherty KR, Glassock RJ, Bochner BS, Hollingsworth H. Treatment and prognosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Waltham (MA): UpToDate; maio de 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of- eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss.

3. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1317, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma.

4. Global Initiatie for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Managment and Prevention. [Internet]. GINA, 2020. Disponível em: www.ginasthma.org

5. Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2015;18: 204–213.

6. Wenzel S, Barnes JP, Hollingworth H. Severe asthma phenotypes [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 06 mar 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents /severe-asthma-pheno types?search=eosinophilic%20asthma&source=search_result&selectedTitle=1~150&us age_type=default&display_rank=1#H111786446

7. Patterson MF, Borish L, Kennedy JL. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: a review. Journal of Asthma and Allergy. 2015;8: 125–134.

8. Wenzel S. Severe Asthma in Adults. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society - AJRCCM; 2005;172(2): 149–160.

9. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2014;371(13): 1189–1197.

10. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2014;371(13): 1198–1207.

11. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. The Lancet Respiratory

Medicine. Elsevier; 2017;5(5): 390–400.

12. Pradhan RR, Nepal G, Mandal S. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Pulm Med. 2019 Mar 3;2019:4376380. doi: 10.1155/2019/4376380. PMID: 30941214; PMCID: PMC6421039.

13. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med. 2011 Sep 6; 155(5):341-3.

14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma (TA431) [Internet]; 29 Jan 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta431

15. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Mepolizumab [Internet]; 5 Nov 2019. Disponível em: https://www.cadth.ca/mepolizumab-0

16. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Omalizumabe para o tratamento da asma alérgica grave. 30 Dez 2019.Relatório nº 499.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico que atesta diagnóstico de GEPA (Granulomatose eosinofílica com poliangiite, patologia anteriormente denominada de S. de Churg Strauss). O referido documento descreve história de asma grave de difícil controle, de longa evolução com piora nos últimos anos, além de sinusite crônica. Passou por várias internações em UTI e seus exames de imagem evidenciam: polipose sinonasal com pansinusopatia inflamatória, espessamento difuso de paredes brônquicas por provável broncopatia, micronódulos densamente calcificados e esparsos em ambos pulmões sequelares e granulomatosos crônicos; já os achados laboratoriais mostram presença marcante de marcadores inflamatórios: FAN (fator antinúcleo, que sugere presença de morbidade autoimune) reagente, VHS (velocidade de hemossedimentação, relacionado com presença de inflamação) aumentado, ANCA P (Anticorpo Anti-Citoplasma de Neutrófilos, relacionado com a Síndrome de Churg-Strauss) reagente, ANCA C (associada a Granulomatose de Wegener) negativo e hemograma com eosinofilia (270 células por microlitro). Também constam no laudo a presença de manifestações cutâneas na orelha, sugestivas de vasculite, e nódulos nos pés, que foram biopsiados com o diagnóstico sugestivo de psoríase. Para o tratamento da asma fez uso de corticoesteróides inalatórios e sistêmicos, apresentando reação alérgica ao último, precisando interromper o uso. Frente ao quadro, foi prescrito mepolizumabe, tecnologia pleiteada em processo.
A Granulomatose Eosinofílica com Poliangiite (GEPA) é uma condição multissistêmica caracterizada por rinossinusite crônica, asma e eosinofilia proeminente no sangue periférico. A GEPA é classificada como uma vasculite das artérias de pequeno e médio porte, embora a

vasculite frequentemente não seja aparente nas fases iniciais da doença. A idade média no diagnóstico é de 50 anos e as características clínicas da GEPA normalmente se desenvolvem em fases sequenciais, embora essas fases nem sempre sejam claramente distinguíveis: (i) fase prodrômica, caracterizada por doença atópica, rinite alérgica e asma, (ii) fase eosinofílica, eosinofilia no sangue periférico e infiltração eosinofílica de múltiplos órgãos, especialmente pulmão e trato gastrointestinal, e (iii) fase vasculítica, caracterizada por vasculite sistêmica dos vasos médios e pequenos, frequentemente associada com granulomatose vascular e extravascular, pode ser anunciada por sinais e sintomas constitucionais inespecíficos, especialmente febre, perda de peso, mal-estar e cansaço (1).

O órgão mais comumente envolvido na GEPA é o pulmão, seguido pela pele. Entretanto, a GEPA pode afetar qualquer sistema orgânico, incluindo os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, renal e nervoso central. A asma é a característica clínica cardinal da GEPA, seguida pelos comprometimentos cutâneos. A primeira está presente em mais de 90% dos pacientes e geralmente precede a fase vasculítica em aproximadamente 8 a 10 anos. De fato, a GEPA é tipicamente investigada em pacientes cuja asma é mal controlada com uso de corticoesteróides inalatórios, requerendo uso frequente ou de longo prazo de corticosteróides sistêmicos. Com o início da fase vasculítica, a gravidade da asma e o número de exacerbações podem aumentar. Raramente, os sintomas de asma diminuem nos estágios iniciais da fase vasculítica (1). O tratamento de primeira linha para GEPA são os corticosteróides sistêmicos. Um agente imunossupressor adicional é normalmente adicionado em pacientes com doença mais avançada ou refratária e naqueles cuja doença aumenta com redução das doses destes medicamentos. As complicações da GEPA, a exemplo da asma, devem ser tratadas conforme suas próprias diretrizes (2).

A asma, por sua vez, é definida e diagnosticada mediante a combinação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria) (3). De acordo com o relatório GINA, de 2019, a prevalência mundial de asma varia de 1 a 18%, representando mais de 330 milhões de pessoas afetadas. Destes, estima-se que 5 a 10% dos casos sejam de asma grave (4). No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) conduzida em 2013, estimou a prevalência de diagnóstico médico de asma na população adulta brasileira em 4,4% (5).

O objetivo do tratamento da asma é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar (3). Quando, para a melhora do quadro clínico, é necessário o uso de altas doses de corticóides inalatórios associados a um segundo agente, podendo ser esse um broncodilatador, ou corticosteróide oral, por exemplo, por um período que represente 50% ou mais do último ano, trata-se de um caso de asma grave (4,6).

Pacientes que se enquadram nos critérios de asma grave podem ter manifestações clínicas e fisiológicas distintas. Identificar estas características através da pesquisa de biomarcadores pode direcionar o tratamento farmacológico, aumentando a chance de sucesso terapêutico (5,7,8). Um dos biomarcadores, objetos desta investigação, é a contagem de eosinófilos, células sanguíneas que, quando persistentemente aumentadas no sangue ou pulmões, mesmo quando em tratamento com corticoesteróides, caracterizam um tipo específico de asma, denominado “asma eosinofílica grave”, cuja prevalência é estimada em 2 a 3 terços dos casos de asma grave, e inclui casos secundários à GEPA (8,9).