

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	202.1	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Benralizumabe	
<b>Indicação de uso</b>	Tratamento de asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Medicamento	
<b>Tipo de PAR*</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Proponente</b>
43637.11tfnbvkH5PYg	9619068	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
43637.18a2*9aahNrUw	9714198	Astrazeneca do Brasil Ltda.

\*PAR – Proposta de Atualização do Rol

### CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização do Rol que tem como objeto a incorporação do medicamento Benralizumabe para a seguinte indicação: tratamento da asma grave eosinofílica, como terapia adicional à associação de corticosteroides inalados em alta dose com beta2 agonista de ação prolongada, em pacientes maiores de 18 anos de idade, nas seguintes condições:

- contagem de eosinófilos em sangue periférico maior ou igual a 300 mcg/mm<sup>3</sup> e 3 ou mais exacerbações nos últimos 12 meses; ou
- apesar de boa adesão à terapia padrão otimizada e excluídas/tratadas outras causas de agravamento da asma, permanece com a doença não controlada, caracterizada por nível de eosinófilos maior ou igual a 150 mcg/mm<sup>3</sup> e uso crônico de corticosteroide oral com dose igual ou superior ao equivalente a 5 mg de prednisolona por dia, durante os 6 meses anteriores.

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores. Clinicamente, caracteriza-se por aumento da responsividade das vias aéreas a variados estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível.

Tem sido reconhecida como uma doença heterogênea que abrange diferentes fenótipos. Propõe-se que a asma eosinofílica esteja relacionada à produção, em grande quantidade, por células linfoides inatas do tipo ILC2, das interleucinas 5 e 13 (IL-5 e IL-13). Por sua vez o estímulo aos eosinófilos depende da atividade da IL-5, que desempenha papel importante no processo inflamatório do tipo 2. Esse subgrupo é de particular interesse porque geralmente desenvolve a forma severa da doença e apresenta baixa resposta ao tratamento com corticoides inalatórios.

No Brasil, estima-se a prevalência da asma em torno de 10%. Conforme dados do DATASUS, em 2008 a asma foi a 3ª causa de internação hospitalar pelo SUS, com cerca de 300 mil hospitalizações ao ano. Apesar de serem apenas 5%-10% dos casos de asma, pacientes com asma grave apresentam maior

morbimortalidade relativa, e são responsáveis por um consumo desproporcionalmente alto dos recursos de saúde em relação aos grupos de menor gravidade.

De acordo com o GINA (Iniciativa Global Contra a Asma), a meta do tratamento em longo prazo da asma é obter um bom controle dos sintomas e minimizar o risco futuro de exacerbações, limitações ao fluxo do ar e os eventos adversos relacionados ao tratamento. O tratamento baseado no controle significa que este é ajustado em um ciclo contínuo de avaliação, tratamento e revisão da resposta do paciente, tanto no controle dos sintomas quanto no risco futuro. Pacientes com asma grave têm necessidade de estratégias adicionais de tratamento para atingir um controle adequado da doença, além do tratamento de manutenção com alta dose de corticoides inalatórios (CIs) combinados com broncodilatadores beta-agonistas de longa ação (LABAs - *long-acting beta agonists*).

Atualmente, nenhum biológico para asma grave está incorporado no Rol da ANS.

## TECNOLOGIA EM SAÚDE

Conforme informações de registro do medicamento na ANVISA, o benralizumabe é indicado para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos). É apresentado em solução injetável de 30 mg/mL em embalagem com uma seringa preenchida contendo 1 mL, e administrado por via subcutânea (SC) por um profissional de saúde habilitado.

O benralizumabe é um anticorpo monoclonal (IgG1, kappa), antieosinofílico, humanizado, que se liga à subunidade alfa do receptor da interleucina-5 humano, expresso na superfície dos eosinófilos e basófilos, com alta afinidade e especificidade, levando à apoptose dessas células. A dose recomendada é de 30 mg de benralizumabe por injeção SC a cada quatro semanas, nas três primeiras doses e, a partir de então, a cada oito semanas.

## SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Conforme relatório de revisão rápida, a busca rápida e sistemática de estudos (revisões sistemáticas e avaliações de tecnologias em saúde), publicadas até 04/06/2019, nas bases de dados PUBMED e NHS Evidence Search, levou a inclusão de uma revisão sistemática (Farne et al., 2017) e de 2 ensaios clínicos (Bleecker, 2016; Castro, 2014; FitzGerald, 2016). Foi avaliado o uso do benralizumabe, como terapia adicional à associação de corticosteroides inalados em alta dose + beta2 agonista de ação prolongada, no tratamento de adultos com asma grave eosinofílica falhos de tratamento prévio com corticoide e beta2 agonista de ação prolongada. Foram avaliados os desfechos: taxa de exacerbações da asma clinicamente significantes, contagem de eosinófilos e redução da dose de corticóides.

A revisão sistemática apresentou 13 estudos que incluíram tanto adultos como crianças com mais de 12 anos, 5 estudos eram referentes ao benralizumabe em participantes com asma eosinofílica grave. Em 1 estudo que avaliou Benralizumabe, crianças a partir de 12 anos foram incluídas, outro estudo incluiu apenas adultos e nos 3 restantes não há informações suficientes na RS sobre a inclusão de crianças. Os resultados em adolescentes não foram relatados separadamente, o que impediu que uma análise de subgrupo fosse realizada. A revisão apresentou resultados com pequenas melhorias na qualidade de vida e nos testes respiratórios.

Foi obtida evidência de alta qualidade de que indivíduos com asma eosinofílica moderada a grave e falhos a tratamentos prévios com CI e B2CA, apresentam menos exacerbações clinicamente significativas quando tratados com benralizumabe (30 mg, por via subcutânea) em associação a CI e B2CA em relação a grupos que recebem placebo associado aos mesmos medicamentos. Nesse grupo observou-se um efeito relativo sumário de diminuição de 38% na incidência de exacerbações clinicamente significativas (razão de taxas 0,62 IC 95% 0,55 a 0,70). A utilização do medicamento também foi associada a uma diminuição de exacerbações que requerem internações hospitalares em relação a placebo, mas a confiança nesse efeito é moderada (razão de taxas 0,68 IC 95% 0,47 a 0,98).

Essas diminuições nas exacerbações foram acompanhadas por diminuições significativas dos níveis séricos de eosinófilos, em relação às medidas conduzidas na linha de base, nos grupos que utilizaram benralizumabe. No que se refere a contagem de eosinófilos, houve diminuição maior nos níveis séricos de eosinófilo no grupo que recebeu benralizumabe em relação ao placebo. Efeito sumário: MD -104,74, IC 95% -116,12 a -93,35 (baixo risco de viés).

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Foi desenvolvido, pelo proponente, um modelo analítico de decisão (Markov) para análise de custo-efetividade, com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade de benralizumabe como tratamento adjuvante em pacientes com >18 anos, com asma grave eosinofílica não controlada, com EOS >300 células/ $\mu$ L e >3 exacerbações no ano anterior ou em uso crônico de corticoide oral, comparado ao tratamento padrão (CIs + LABA). Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, para um horizonte temporal de *lifetime* (tempo de vida total do paciente) e perspectiva da saúde suplementar. Foram avaliados dois desfechos em saúde: “episódios de exacerbação” e “anos de vida ajustados pela qualidade” (AVAQ, sigla em inglês QALY). Os dados clínicos foram obtidos dos estudos fase III de benralizumabe (SIROCCO, CALMA e ZONDA). O tratamento com benralizumabe resultou em 12,05 anos de vida ajustados pela qualidade, com um custo de R\$ 510.050,37 por paciente. A RCEI por QALY ganho foi de R\$ 427.751. Em termos exacerbação, benralizumabe resultou em aproximadamente 5 exacerbações a menos por paciente, comparado à terapia padrão, com RCEI por episódio de exacerbação evitada de R\$ 59.381.

Procedeu-se uma análise de impacto orçamentário (AIO) considerando-se 3 cenários de incorporação do benralizumabe, ao longo de 5 anos. A AIO foi calculada sob a perspectiva da saúde suplementar e horizonte temporal de 5 anos.

A população elegível foi calculada pelo método epidemiológico, considerando-se a população adulta coberta pelos planos de saúde em junho de 2018 (SIB/ANS/MS) de 1.693, adultos com 4,40% de prevalência de asma, sendo 26% deles em manutenção e 5,10% com asma grave, tendo 20,40% destes caráter eosinofílico e 36,90% com mais de 3 exacerbações ao ano. Desta forma, a população elegível média foi de 1.693 por ano, considerando-se pacientes asmáticos graves não controlados, de caráter eosinofílico, com:

contagem de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L E

três ou mais exacerbações no último ano ou uso crônico de corticoides.

Foram incluídos custos diretos relacionados ao tratamento com o benralizumabe (CMED/ANVISA), preço fábrica acrescido de 18% de impostos. No caso base considerou-se custo zero para as operadoras de saúde relativo ao tratamento padrão, considerando-se que os medicamentos orais alternativos não são cobertos no Rol devido à legislação vigente que exclui medicamentos orais.

Foram construídos 3 cenários relativos ao tratamento da Asma com o benralizumabe, sendo um deles o de referência, considerando somente a terapia padrão. Os demais cenários foram construídos variando a proporção de incorporação de imunobiológico de 10%, no 1º ano, a 30%, no 5º ano, e a um cenário, no qual essa variação foi de 20 a 60%, do 1º ao 5º ano.

Cenário de Referência: Sem a incorporação (0% nos 5 anos de análise).

Cenário alternativo 1: Com a incorporação considerando uma taxa de penetração no mercado de 30% em 5 anos (2021: 10%; 2022: 15%; 2023: 20%; 2024: 25%; 2025: 30%).

Cenário alternativo 2: Com a incorporação considerando uma taxa de penetração no mercado de 60% em 5 anos (2021: 20%; 2022: 30%; 2023: 40%; 2024: 50%; 2025: 60%).

O resultado do impacto orçamentário incremental com a incorporação benralizumabe nos 5 anos de análise é de aproximadamente R\$ 38 milhões para o cenário alternativo 1 em comparação com o

cenário de referência (média de R\$ 7,6 milhões por ano), e de R\$ 76,1 milhões para o cenário alternativo 2 em comparação com o cenário de referência (média de R\$ 15,2 milhões por ano).

### **CAPACIDADE INSTALADA**

Trata-se de medicamento imunobiológico com via de administração subcutânea. O procedimento “TERAPIA IMUNOBOLÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)” já está listado no Rol para outras condições de saúde. Nesse sentido, a capacidade instalada para administração do medicamento já está consolidada no âmbito da saúde suplementar.

### **ANÁLISE TÉCNICA**

A administração do benralizumabe no tratamento de asma grave eosinofílica com corticoide inalatório de alta dose (CI) e beta 2 agonista de ação prolongada (B2CA) diminuiu as exacerbações clinicamente significativas de asma e a contagem de eosinófilos. Todavia, há incertezas em relação a faixa etária dos participantes dos estudos, não foi possível realizar análises de subgrupo por faixa etária. A revisão apresentou resultados com pequenas melhorias na qualidade de vida e nos testes respiratórios.

## **PARTICIPAÇÃO SOCIAL**

### **REUNIÕES TÉCNICAS**

Nº: 18

Data: 04/03/2020

URL: [https://www.pscp.tv/w/1zqKVIDwznajB?q=ans\\_reguladora](https://www.pscp.tv/w/1zqKVIDwznajB?q=ans_reguladora)

A proponente argumentou que a motivação para incorporação seria que uma parcela significativa de pacientes com asma grave não obtém o controle da doença com a terapia padrão disponível e um subgrupo só obtém o controle da doença com o uso de corticoterapia oral, que é associada a maior risco para várias comorbidades, acarretando agravamento do quadro clínico e custos adicionais ao tratamento. O benralizumabe preenche uma necessidade não atendida no tratamento da asma grave eosinofílica, com redução das exacerbações, melhora da função pulmonar e redução do uso de corticoterapia oral, com boa tolerabilidade e segurança. No Brasil existem 8,8 milhões de asmáticos. As formas graves de asma correspondem a 5% a 10% e estão associadas a maior mortalidade. Os custos com asma grave correspondem a 50% a 60% dos custos com asma. No Brasil, há alto impacto da asma grave, com hospitalizações em 90% dos casos. No que se refere ao fenótipo da asma, o Benralizumabe estaria indicado para asma eosinofílica (cerca de um terço dos pacientes seriam candidatos aos biológicos), não sendo indicados para a asma não eosinofílica. No tocante as evidências científicas, os estudos SIROCCO, CALIMA e ZONDA mostraram que Benralizumabe reduziu significativamente a taxa anual de exacerbações em 43 a 70% comparado ao placebo. Houve redução na taxa anual de exacerbações que levam à hospitalização em 39 a 93%, comparado ao placebo e melhora no controle da asma e a qualidade de vida. O estudo ZONDA mostrou redução do uso de corticoide oral. Benralizumabe demonstrou um perfil de segurança aceitável e similar ao placebo. O estudo BORA também demonstrou redução de exacerbações e supressão consistente dos eosinófilos. Existe capacidade instalada para administração da tecnologia.

A avaliação econômica foi baseada em um modelo Markov com 3 estados, resultando numa RCEI de cerca de R\$ 427 mil/QUALY. O braço comparador utilizado foi a terapia padrão, constituída de altas doses de CI e agonistas beta adrenérgicos de longa duração (LABA) de manutenção. O impacto orçamentário variou de R\$ 10.8 milhões no primeiro ano a R\$ 13.4 milhões no último ano.

As agências internacionais NICE, CADTH e PBS recomendaram a incorporação do medicamento.

A representante da Fenasaúde/Abramge questionou que a indicação proposta não estaria de acordo com as diretrizes internacionais e outras agências. O tratamento com medicamentos biológicos é feito após o não controle da asma com o tratamento convencional, o diagnóstico de asma grave e a identificação do fenótipo. O Global Initiative for Asthma (GINA) estabelece que deve haver tratamento com terapia convencional antes da administração de biológicos e que se considerar o uso do Benralizumabe e Mepolizumabe se não houver controle dos sintomas, mesmo com o uso de corticoide inalatório e beta 2 de longa duração para pacientes que apresentam biomarcadores eosinofílicos e alérgicos. Avaliação da resposta da terapia convencional deve ocorrer

por pelo menos quatro meses. Se resposta for boa, avaliar a cada 6 a 12 meses. O NICE recomenda os biológicos a partir de quatro ou mais exacerbações que precisavam de corticosteróides sistêmicos nos últimos 12 meses e a contagem de eosinófilos no sangue de 300 células por microlitro ou mais, enquanto a diretriz proposta cita três exacerbações. A Diretriz internacional indica reavaliar o paciente de 6 a 12 meses. Assim, questionou se o tempo de 12 meses seria o mais adequado. A submissão da DUT permite a entrada sem que o paciente tenha passado por todas as “etapas” de tratamento – favorece a utilização irracional do medicamento. Os critérios de interrupção do tratamento com biológicos não estão bem definidos. Não há discussão sobre a interrupção dos medicamentos biológicos, por quanto tempo serão utilizados.

O representante da FENASAÚDE teceu algumas considerações sobre o AIO do proponente quanto ao Market Share e à proporção de pacientes que continuariam fazendo o uso do medicamento após um ano, estimando um impacto de R\$ 40 milhões no último ano.

## **NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL**

### **RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP**

Não recomendar a incorporação do benralizumabe no tratamento no tratamento da asma grave para pacientes adultos com níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L.

## **DOCUMENTOS VINCULADOS**

Relatório de Revisão Rápida - Benralizumabe como terapia adicional na asma grave, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/MS, 2020.