

Nota Técnica 22067

Data de conclusão: 24/11/2020 11:15:56

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 22067

CID: J45 - Asma

Diagnóstico: Asma não especificada.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo de espirometria, hemograma e laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BENRALIZUMABE

Via de administração: SUBCUTÂNEA

Posologia: Benralizumabe 30mg. Aplicar 1 seringa subcutânea 1x mês por 3 meses e após 1x a cada 2 meses (uso continuado).

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: BENRALIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para tratamento de asma, o SUS tem disponíveis as seguintes classes de medicamentos: corticoide inalatório, broncodilatadores inalatórios de curta e longa ação, corticoide sistêmico [\(1\)](#).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BENRALIZUMABE

Laboratório: ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA

Marca Comercial: FasentraTM

Apresentação: BENRALIZUMABE 30 MG/ML SOL INJ CT SER PREECH VD TRANS X 1ML

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 9.581,39

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BENRALIZUMABE

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BENRALIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O benralizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à subunidade alfa do receptor de interleucina-5 (IL-5), o que provoca apoptose de eosinófilos e basófilos. A IL-5 é uma das principais substâncias relacionadas à proliferação, maturação, ativação e sobrevivência eosinófilos, células com importante participação na fisiopatologia da asma (4).

A eficácia e segurança dos medicamentos anti-IL5, entre eles o benralizumabe, foi avaliada em uma revisão sistemática da Cochrane (5). Os critérios de inclusão foram estudos randomizados e controlados com placebo que incluíram adultos e crianças com diagnóstico de asma. O risco de viés foi avaliado pelos critérios definidos no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Após ampla busca na literatura, foram incluídos cinco estudos, nenhum deles com alto risco de viés, totalizando 3.232 participantes. Em pacientes com asma oriundos da comunidade em uso de benralizumabe a taxa de exacerbação da doença foi menor do que no grupo placebo (RR 0,62; IC95% 0,55 a 0,7; P<0,001, I²=0%), com qualidade de evidência alta pelo GRADE. Foi observada ainda uma pequena melhora na qualidade de vida e função pulmonar. Entretanto, essa melhora não atingiu o limiar mínimo de importância clínica, o que significa que foi tão modesta que possivelmente não seja percebida pelo paciente. Uma revisão sistemática com metanálise mais recente não encontrou estudos adicionais e relatou resultados e conclusões similares (6).

Em relação especificamente ao benralizumabe, este foi avaliado em três ensaios clínicos randomizados (7-9). Dois desses estudos tiveram como objetivo avaliar a eficácia do medicamento em diminuir exacerbações: estudo SIROCCO (7) e estudo CALIMA (8). Os dois estudos incluíram 2.510 pacientes com pelo menos duas exacerbações no ano anterior e estando em uso de corticosteroides inalatórios em dose alta e broncodilatadores inalatórios adrenérgicos de longa ação. Os pacientes foram randomizados para receber benralizumabe 30 mg a cada 4 semanas ou a cada 8 semanas ou placebo em complemento ao tratamento padrão. Os pacientes foram estratificados de acordo com a contagem de eosinófilos no sangue: mais ou menos que 300 células por μL , sendo que somente aqueles com eosinófilos acima de 300 foram incluídos nas análises primárias dos estudos. Nesta análise, em comparação com o placebo, o benralizumabe reduziu a taxa anual de exacerbação da asma ao longo de 48 semanas em ambos os esquemas de administração (risco relativos de ambos os estudos e doses de cerca de 0,5). Além disso, foram observadas melhoras em desfechos espirométricos e em sintomas medidos por escala. É importante notar que nos pacientes com menos de 300 eosinófilos (como o caso em tela) estes benefícios não foram observados de forma consistente em nenhum dos estudos, logo há elevado grau de incerteza se a parte autora apresentaria os benefícios observados com benralizumabe.

Por sua vez, o estudo ZONDA avaliou a redução do uso de corticosteroide oral (9). Neste estudo foram incluídos 220 pacientes com asma que eram tratados diariamente com corticosteroide oral (7,5 a 40 mg por dia) adicionalmente ao uso regular de corticosteroides inalatórios em dose alta e broncodilatadores inalatórios adrenérgicos de longa ação. O estudo incluiu um período de pré-randomização de 8 semanas, durante o qual o corticosteroide oral foi ajustado para a dose mínima efetiva sem perda do controle da asma. Neste estudo, os

pacientes deveriam ter contagem de eosinófilos no sangue igual ou superior a 150 células/mcL e uma história de, pelo menos, uma exacerbação nos últimos 12 meses. O desfecho primário foi a redução percentual, em relação ao basal, da dose final de corticosteróide oral durante as semanas 24 a 28, enquanto se mantinha o controle da asma. A redução mediana da dose final de corticosteróide oral foi de 75% em pacientes que receberam qualquer um dos regimes de benralizumabe, em comparação com uma redução de 25% nos pacientes que receberam placebo ($P < 0,001$). Além disso, cerca de 50% dos pacientes que usaram benralizumabe conseguiram cessar o uso corticosteróide oral em comparação com 19% daqueles que receberam placebo (RR 5,23; IC95% 1,92 a 14,21; $P < 0,001$). Neste estudo, apesar de o critério de inclusão ser ter contagem de eosinófilos maior que 150 células/mcL, a maioria dos pacientes (cerca de 85%) apresentava eosinófilos acima de 300 e a mediana desta contagem nos três grupos de tratamento variou de 437 a 535. Logo, novamente há incerteza se a parte autora apresentaria os benefícios observados também neste desfecho.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: BENRALIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência demonstrando que o uso de benralizumabe em pacientes com asma não controlada apesar de tratamento otimizado reduz o número de exacerbações e o uso de corticoide oral. Por sua vez, não foi observada melhora clinicamente relevante em qualidade de vida e função pulmonar. Além disso, esses benefícios parecem se restringir a pacientes com contagem de eosinófilos no sangue de pelo menos 300 cel/ml, diferente da parte autora.

Em relação ao custo, em todas as análises econômicas encontradas, o uso desta tecnologia excedeu os limiares de custo-efetividade estabelecidos para realidades de países de alta renda, o que não seria diferente em um país de renda média como o Brasil. Da mesma forma, as agências de avaliação de tecnologia em saúde do Reino Unido e do Canadá só o consideraram custo-efetivo após acordo comercial de redução de preço.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Asma. 2013; Available from: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-asma-livro-2013.pdf](http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-asma-livro-2013.pdf)
 2. [Global Initiative for Asthma. GINA 2020 - Global Strategy for Asthma Management and Prevention \[Internet\]. 2020. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final-wms.pdf)
 3. [Robert A Wood MSB. An overview of asthma management. In: UpToDate. 2020.](#)
 4. Drug Bank. [Benralizumab. Acessado em 04/10/2020. Disponível em https://go.drugbank.com/drugs/DB12023.](https://go.drugbank.com/drugs/DB12023)
 5. [Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane](#)

6. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, Del Giacco S, Eiwegger T, Firinu D, Gern JE, Hamelmann E, Hanania N, Mäkelä M, Hernández-Martín I, Nair P, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Papi A, Park HS, Pérez de Llano L, Posso M, Rocha C, Quirce S, Sastre J, Shamji M, Song Y, Steiner C, Schwarze J, Alonso-Coello P, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020 May;75(5):1023-1042.

7. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-2127.

8. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-2141.

9. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnambal S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458.

10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. [Technology appraisal guidance \[TA565\]. Published date: 06 March 2019. Last updated: 03 September 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA565>](#)

11. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). [CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Benralizumab \(Fasenra\). Disponível em <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0592-fasenra-cdec-rec-march-29-19.pdf>](#)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de asma eosinofílica grave, com inúmeras exacerbações graves. Está em tratamento com os seguintes medicamentos em doses otimizadas: brometo de tiotrópio monoidratado + cloridrato de olodaterol (associação de broncodilatadores inalatórios anticolinérgicos e adrenérgicos de longa ação), furoato de mometasona (corticosteróide inalatório), brometo de ipratrópio + bromidrato de fenoterol (associação de broncodilatadores inalatórios anticolinérgicos e adrenérgicos de curta ação) e prednisona (corticosteróide sistêmico). Fez também uso de omalizumabe sem resposta. Além disto, vem fazendo cursos de corticosteróides oral em doses mais elevadas por exacerbações graves (pelo menos quatro episódios no último ano). Anexados ao processo encontram-se laudo de exame de espirometria com leve distúrbio ventilatório obstrutivo sem resposta ao broncodilatador e hemograma com 153 eosinófilos. Neste contexto é pleiteado o tratamento com benralizumabe.

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores caracterizada clinicamente por aumento da responsividade das vias aéreas a variados estímulos, com obstrução recorrente e reversível ao fluxo aéreo. Seus sintomas principais são tosse e falta de

ar. Afeta cerca de 315 milhões de pessoas em todo o mundo. Aproximadamente 10% dos pacientes têm asma grave não controlada, o que requer tratamento com corticosteróide inalatório em dose alta associado a broncodilatador de longa ação e corticosteróide sistêmico (1,2). O aumento do número de eosinófilos no sangue (eosinofilia) é um marcador de asma não controlada e está associada a mais exacerbações.

O diagnóstico é clínico e a gravidade da doença é dada pelos sintomas e necessidade de medicamentos para controlá-los. Paciente em uso do tratamento da etapa 4 ou 5, segundo o consenso GINA, são considerados pacientes com asma grave (2). O tratamento inclui a diminuição da exposição a alérgenos e controle de condições que possam agravá-la, como refluxo gastroesofágico, distúrbios metabólicos, doenças do sono e sinusopatia. O tratamento medicamentoso é escalonado em etapas progressivas, de acordo com a gravidade e refratariedade dos sintomas. A autora já está na quinta e última etapa, pois faz uso de corticoide inalatório em dose moderada a alta, beta-agonista de longa duração e anticolinérgico (1.3).