

# Nota Técnica 97740

Data de conclusão: 28/09/2022 14:02:58

## Paciente

---

**Idade:** 67 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Vera Cruz/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Santa Cruz do Sul

## Tecnologia 97740

---

**CID:** J45.0 - Asma predominantemente alérgica

**Diagnóstico:** Asma predominantemente alérgica

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** 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:** SC

**Posologia:** Benralizumabe 30mg com aplicação subcutânea a cada 4 semanas, para as primeiras 3 doses, e depois a cada 8 semanas

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**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?** Sim

## Outras Tecnologias Disponíveis

---

**Tecnologia:** BENRALIZUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** para tratamento de asma, o SUS disponibiliza beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, formoterol + budesonida, salbutamol, salmeterol e prednisona. Para casos selecionados, também estão disponíveis omalizumabe e mepolizumabe, conforme critérios do PCDT [\(1\)](#).

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

## Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:** BENRALIZUMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:** BENRALIZUMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

**Fonte do custo da tecnologia: -**

## **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 a 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 (6).

A eficácia e segurança dos medicamentos anti-IL5, entre eles o benralizumabe, foi avaliada em uma revisão sistemática da Cochrane (7). 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, I<sup>2</sup>=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 (8).

Em relação especificamente ao benralizumabe, este foi avaliado em três ensaios clínicos randomizados (9-11). Dois desses estudos tiveram como objetivo avaliar a eficácia do medicamento em diminuir exacerbações: estudo SIROCCO (9) e estudo CALIMA (10). Os dois estudos incluíram 2.510 pacientes com pelo menos duas exacerbações no ano anterior e estando em uso de corticosteróides 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  $\mu\text{L}$ , 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.

Por sua vez, o estudo ZONDA avaliou a redução do uso de corticosteróide oral (11). Neste estudo foram incluídos 220 pacientes com asma que eram tratados diariamente com corticosteróide oral (7,5 a 40 mg por dia) adicionalmente ao uso regular de corticosteróides 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 corticosteróide 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/ $\text{mL}$  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.

Por fim, no seu relatório a CONITEC fez ampla revisão da literatura acerca deste tema (5). A comissão incluiu 12 ensaios clínicos randomizados (sendo seis sobre benralizumabe e seis sobre mepolizumabe) e duas revisões sistemáticas com metanálise. A literatura disponível indicou que o tratamento com anti-IL-5, em adição ao padrão de tratamento em pessoas com asma eosinofílica grave, com controle inadequado da doença, reduz de forma estatisticamente significativa a taxa de exacerbações da asma nessa população e a ida às emergências e/ou internações hospitalares em: exacerbações HR 0,62 (IC95% 0,55 a 0,70) e HR 0,45 (IC95% 0,36 a 0,55); hospitalizações HR 0,68 (IC95% 0,47 a 0,98) e HR 0,31 (IC95% 0,13 a 0,73) — respectivamente para benralizumabe e mepolizumabe. Em relação a qualidade de vida, sintomas e função pulmonar, os estudos têm resultados heterogêneos e alguns mostram diferenças favorecendo o uso dos inibidores de IL-5. Porém, mesmo naqueles nos quais os achados têm significância estatística, a magnitude de eventuais benefícios é baixa. A qualidade das evidências foi considerada entre alta e moderada e o risco de viés foi considerado, em geral, baixo. Para benralizumabe, os desfechos de hospitalização e redução do corticosteróide sistêmico foram de qualidade moderada, os demais tiveram uma qualidade classificada como alta. Para mepolizumabe, por sua vez, apenas o desfecho de uso de corticosteróide sistêmico teve qualidade moderadas, todos os outros foram categorizados como de alta qualidade. Frente a estes dados e a avaliação econômica (vide item 6.3), a comissão recomendou pela não incorporação de benralizumabe e pela incorporação do mepolizumabe.

O benralizumabe é produzido pela empresa AstraZeneca do Brasil Ltda sob o nome comercial Fasentra<sup>TM</sup> na forma de solução injetável com 30 mg/mL. Após consulta à tabela CMED em setembro de 2022, e de acordo com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico concluiu que o benralizumabe é clinicamente eficaz como adição ao tratamento padrão em asmáticos com uma contagem de eosinófilos no sangue de pelo menos 300 células/mm<sup>3</sup>, que tiveram 3 ou mais exacerbações ou estão tomando corticosteróides orais de manutenção, com maior benefício para pacientes que tiveram mais exacerbações e com contagem mais alta de eosinófilos. Porém, considerando questões de custo-efetividade, recomenda o uso somente mediante acordo comercial (12).

A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá também concluiu que o benralizumabe é clinicamente eficaz. Porém, para a razão incremental de custo-efetividade ficar dentro do limiar de CA\$ 50.000,00 por QALY ganho (apenas nos pacientes mais graves), seria necessária uma redução de preço de 15%. Além do critério de asma grave refratária com eosinofilia, essa agência exigiu que para a continuação do tratamento o paciente fosse acompanhado em centro especializado e que o efeito da terapia fosse monitorado com parâmetros específicos a cada 12 meses (13).

A revisão sistemática de Agache e colaboradores encontrou dois estudos de custo-utilidade comparando benralizumabe em associação com terapia padrão usual versus tratamento padrão usual (8). O primeiro estudo considerou a perspectiva do sistema público britânico e

calculou uma razão incremental de custo-efetividade (RCEI) de £ 39.135,00 por QALY ganho. O segundo estudo considerou a perspectiva do sistema de saúde dos EUA e RCEI de US\$ 412.000,00 por QALY ganho, com o custo anual do tratamento de US\$ 30.800,00 e um ganho total de 1,41 QALY em relação ao tratamento usual. Em uma análise simulando um cenário onde apenas os pacientes com boa resposta mantiverem o tratamento, a RCEI diminuiu para US\$ 222.000,00 por QALY ganho.

Em seu relatório, a CONITEC fez também uma avaliação econômica (5). Foi construído um modelo de estados transicionais do tipo Markov, que utilizou como desfechos de interesse exacerbações e hospitalizações para avaliar a custo-efetividade dos medicamentos. Embora o benralizumabe e o mepolizumabe apresentem maior efetividade quando comparado ao cuidado padrão, ambos os medicamentos são mais custosos. Em relação ao tratamento disponível no SUS, benralizumabe apresentou RCEI de R\$ 83.151,91 e mepolizumabe de R\$ 18.910,74 por episódio de exacerbação com necessidade de hospitalização evitada. As análises de sensibilidade univariadas mostraram que os custos do mepolizumabe e do benralizumabe são aqueles que mais impactam na RCEI. Estimou-se então que a incorporação do mepolizumabe possa gerar um impacto orçamentário incremental entre R\$ 110 milhões a R\$ 275 milhões em cinco anos, a incorporação do benralizumabe de R\$ 360 milhões a R\$ 890 milhões em cinco anos, e caso ambos os medicamentos fossem incorporados simultaneamente e utilizados em proporção equivalente um impacto incremental de R\$ 235 milhões a R\$ 583 milhões em cinco anos nos cenários avaliados. Diante desses dados, a CONITEC recomendou a incorporação do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e recomendou a não incorporação do benralizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária. A recomendação negativa do benralizumabe considerou seu preço elevado em relação ao mepolizumabe e ausência de estudos que tenham comparado os dois medicamentos quanto à eficácia e segurança.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** diminuição da taxa de exacerbações e internações em relação ao tratamento padrão; incerteza em comparação ao mepolizumabe.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não Recomendada

## 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. No entanto, ainda há incerteza sobre o impacto do seu uso em qualidade de vida e função pulmonar, e, mais relevante para o caso em tela, não há estudos de comparação direta com fármacos da mesma classe farmacêutica (anticorpos monoclonais anti-interleucina 5) disponíveis pelo SUS, como o omalizumabe e mepolizumabe.

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 foi 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. Por sua vez, a CONITEC

recentemente avaliou este medicamento e recomendou a não incorporação em função do elevado custo e impacto orçamentário.

Apesar dos benefícios descritos no caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se na avaliação de benefícios a partir da literatura médica, a fim de evitar atribuições indevidas de causalidade. É importante constar que avaliações individuais são extremamente sujeitas a vieses, particularmente vieses de informação e de confusão; ainda, a ausência de cegamento possibilita interferência da relação médico-paciente na análise de benefícios. Tais limitações são reduzidas em, por exemplo, estudos comparados randomizados, nos quais possíveis variáveis de confusão estarão aleatoriamente igualmente distribuídas entre grupos, e o cegamento de avaliadores para os desfechos permitirá uma avaliação isenta dos mesmos. Portanto, apesar da descrição da paciente ter apresentado um melhor controle dos sintomas, redução das exacerbações e melhora da qualidade de vida com o uso de benralizumabe desde abril/maio de 2020, não há evidência de superioridade desta tecnologia em comparação com as disponíveis no SUS, que são inclusive da mesma classe farmacológica do fármaco pleiteado.

**Há evidências científicas? Sim**

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

**Referências bibliográficas:** [1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2021 Disponível em:](#)

[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210830\\_PCDT\\_Asma\\_PT14.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210830_PCDT_Asma_PT14.pdf)

[2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Disponível em: \[www.ginasthma.org\]\(http://www.ginasthma.org\)](#)

[3. 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. Rev Bras Epidemiol. 2015;18:204–13.](#)

[4. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2020. J Bras Pneumol. 2020;46\(1\).](#)

[5. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. Relatório Técnico nº 613. Maio de 2021. Disponível em](#)

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602\\_Relatorio\\_613\\_benralizumabe\\_mepolizumabe\\_asma\\_grave\\_P\\_22.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_613_benralizumabe_mepolizumabe_asma_grave_P_22.pdf)

[6. Drug Bank. Benralizumab.. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12023>.](#)

[7. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 21;9:CD010834.](#)

[8. Agache I, Beltran J, Akdis C et al. 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.](#)

[9. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P et al. 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.](#)

[10. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  \$\alpha\$](#)

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.

11. Nair P, Wenzel S, Rabe KF et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458.

12. 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>

13. 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:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não**

**Outras Informações:** Segundo laudo médico, trata-se de paciente de 66 anos com diagnóstico de asma grave e de difícil controle. É ex-tabagista (15-48 anos de idade, 1,5 maços/dia), com histórico de asma na infância, vinha em tratamento para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com todo o arsenal terapêutico disponível, mantendo sintomas diários, com IgE de 3314 e 1547 eosinófilos (hemograma de 2020, segundo laudo), mantinha eosinofilia mesmo após tratamento para verminose, com diagnóstico firmado de overlap, asma e DPOC. Segundo laudo de 2020, apresentava-se há 10 anos sintomática, com função pulmonar com obstrução grave persistente na espirometria (VEF1: 0.9l - 40% previsto, segundo laudo de 2020), com limitação de atividade da vida diária e múltiplas internações (11 a 12 internações em 2020), mantendo sintomas apesar do uso dos seguintes medicamentos: fostair (beclometasona + formoterol), spiriva (tiotrópio), aerolin (salbutamol) e prednisona. Uso de budesonida e desloratadina para rinite alérgica e pantoprazol para doença do refluxo gastro-esofágico. Segundo laudo atualizado em 2022, iniciou o uso de benralizumabe em abril/maio de 2020 com melhor controle dos sintomas, redução das exacerbações e melhora da qualidade de vida da paciente (CVF: 1.85 (66%) em outubro de 2021). Nessa última avaliação, conforme descrição em laudos médicos, a paciente apresentou contagem zerada de eosinófilos, e somente 2 internações (comparadas com > 10 internações anuais antes do uso do fármaco). Há também descrição de melhora da função pulmonar, apesar de manter obstrução persistente ao fluxo aéreo. Pleiteia continuação do recebimento de benralizumabe.

A asma é definida e diagnosticada mediante a combinação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria) (1). 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 (2). 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% (3).

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 (1). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, indica-se tratamento de asma persistente moderada com corticoide inalatório em doses médias a altas, associados a agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de curta ação para as crises. Caso insuficientes para o controle dos sintomas, pode-se acrescentar agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de longa ação. Se os sintomas persistirem, considera-se a

possibilidade de tratamento com corticoide sistêmico. Em casos de difícil manejo, as Recomendações para o Manejo da Asma, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, sugerem a adição de brometo de tiotrópio ou de montelucaste ao esquema de corticoide inalatório e agonista  $\beta$ 2 adrenérgicos de longa ação (4).