

Benralizumabe e Mepolizumabe

no tratamento adjuvante da asma grave eosinofílica

Elene Paltrinieri Nardi

Consultora de acesso de mercado e
economia da saúde

epnardi@gmail.com

Declaração de conflito de interesse

Elene Paltrinieri Nardi

- Consultora independente - acesso de mercado e economia da saúde;
- Representando a Fensaúde e a Abramge

Submissão para o rol

FASENRA™ (benralizumabe) – Indicação:

Terapia adicional à associação de corticosteroides inalados em alta dose + beta2 agonista de ação prolongada para o tratamento da asma grave eosinofílica em pacientes maiores de 18 anos de idade, nas seguintes condições:

- Contagem de eosinófilos em sangue periférico maior ou igual a 300 mcg/mm³ 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/mm³ 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 indicação não está de acordo com as diretrizes internacionais e outras agências

Exemplo (NICE):

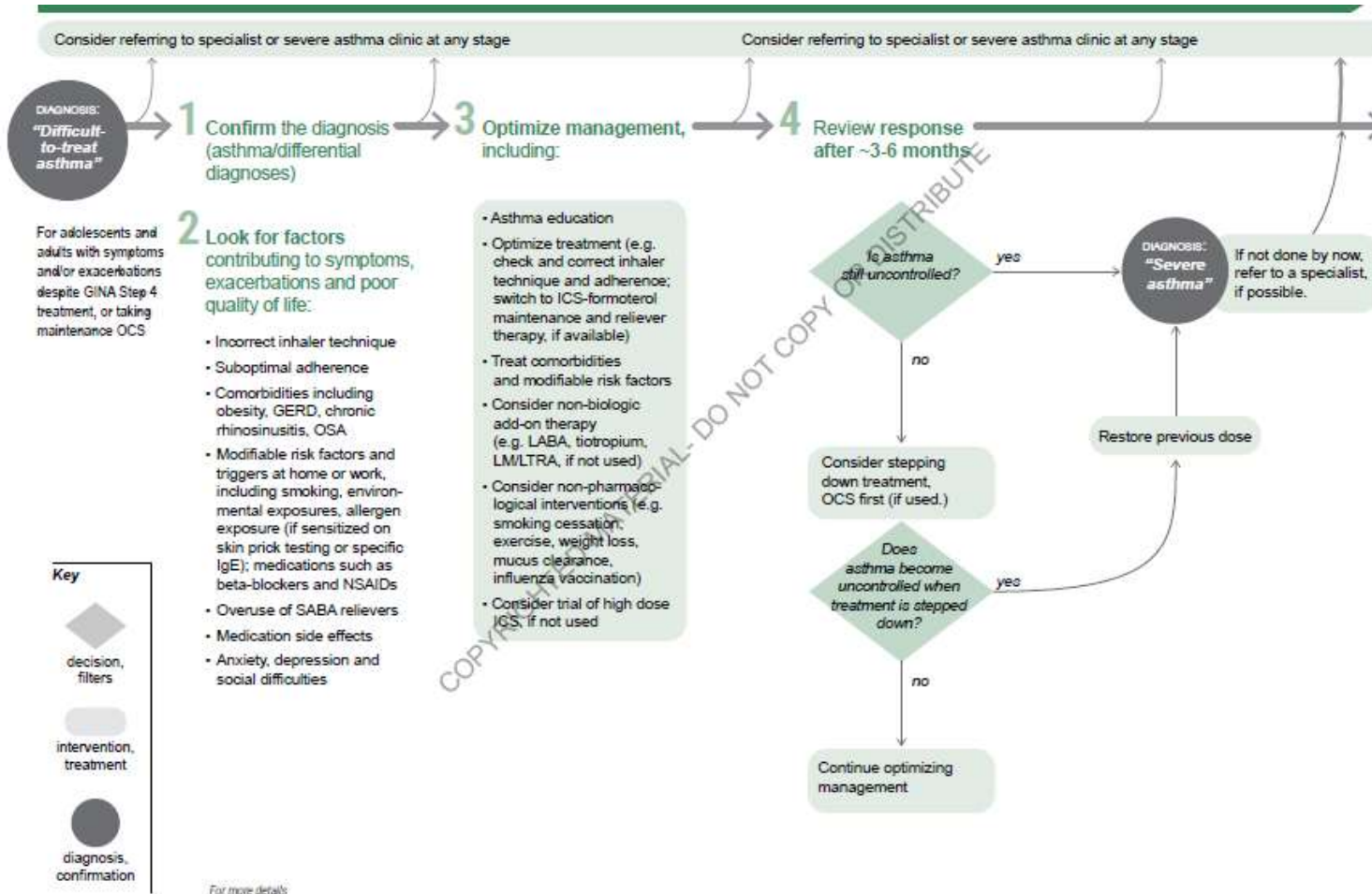
Opção para o tratamento da asma eosinofílica grave que é inadequadamente controlada em adultos, apesar da terapia de manutenção com corticosteróides inalados em altas doses e beta-agonistas de ação prolongada, apenas se:

- a pessoa concordou e seguiu o plano de tratamento padrão otimizado e (...)

Exemplo (CADTH): Critérios de Iniciação

1. O paciente deve ter um diagnóstico documentado de asma.
2. O paciente é controlado inadequadamente com corticosteróides inalados em altas doses, definidos como maiores ou iguais a 500 mcg de propionato de fluticasona ou equivalente diariamente e um ou mais controladores adicionais de asma (por exemplo, beta-agonistas de ação prolongada) (...)

Medicamentos e diretrizes: GINA - Global Initiative for Asthma (Difficult-to-treat & Severe asthma)

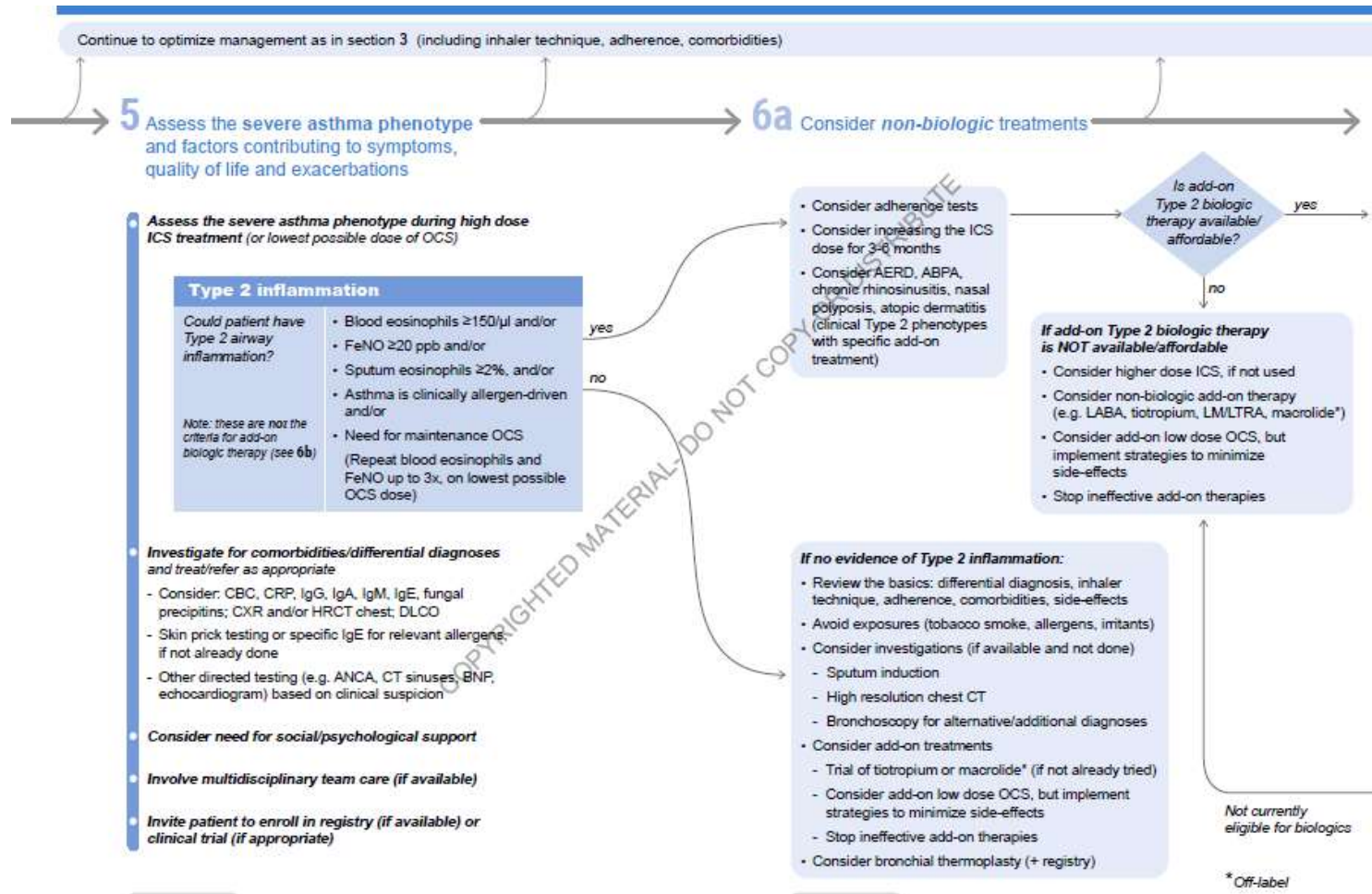


A **GINA** - Global Initiative for Asthma indica que após a confirmação da asma, o início do tratamento seja feito com Corticóide inalatório.

E a otimização do tratamentos seja feito com medicamentos não biológicos;

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

Medicamentos e diretrizes: GINA - Global Initiative for Asthma (Difficult-to-treat & Severe asthma)



Se não controlada, avaliar o fenótipo / inflamação tipo 2:

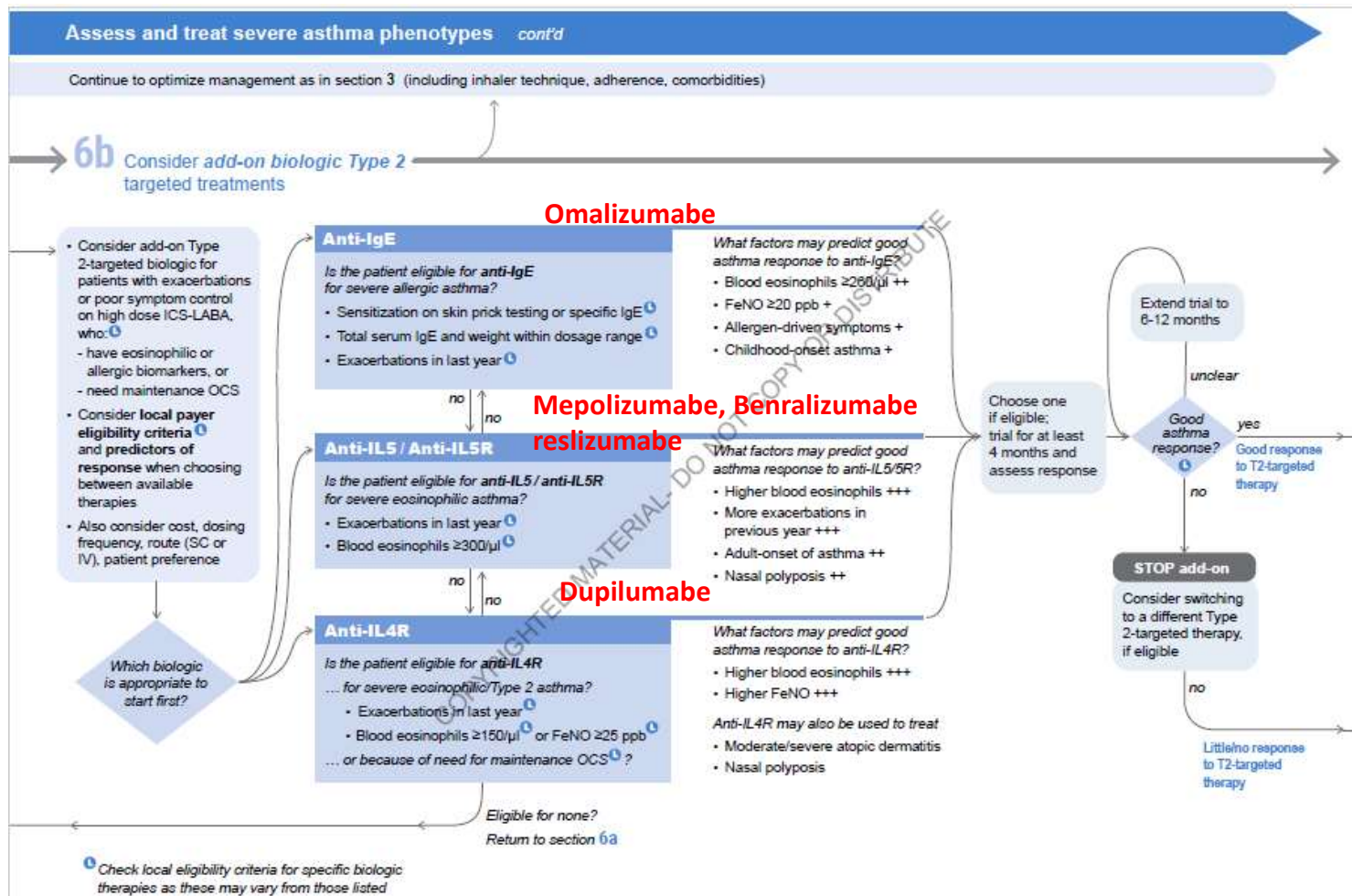
- Eosinófilos sangue e muco
- Alérgica
- Fração de óxido nítrico exalado

Sugerem repetir eosinófilos (sangue) e FeNO até 3x com doses mínimas de corticoide oral

- Exames diferenciais: hemograma, prote C reativa, imunoglobulinas, Anticorpo Anti-Citoplasma de Neutrófilo, etc

Fonte: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>

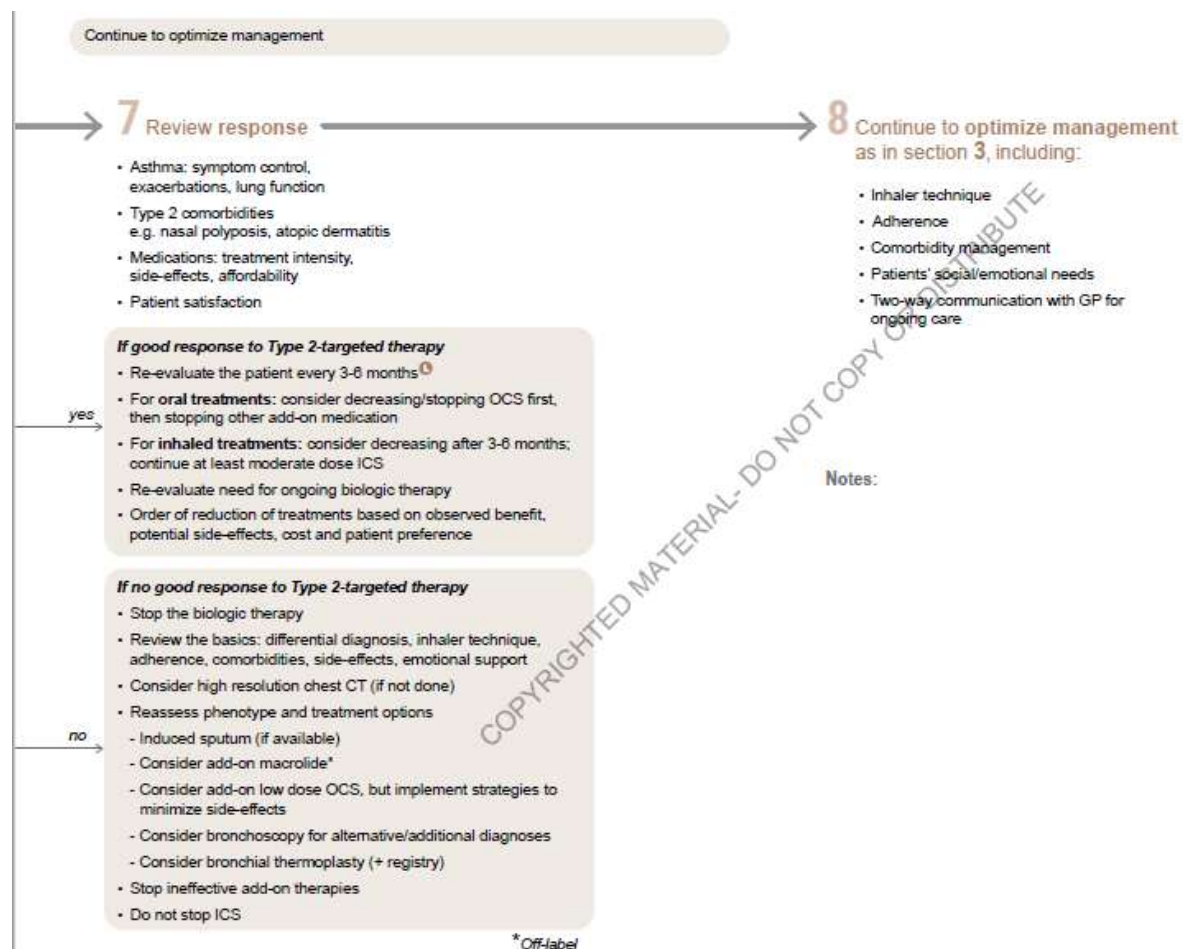
Medicamentos e diretrizes: GINA - Global Initiative for Asthma (Difficult-to-treat & Severe asthma)



Considerar o uso do Benralizumabe e Mepolizumabe se não controle dos sintomas mesmo com o uso de corticóide inalatório e beta2 de longa duração para pacientes com eosinófilos e biomarcadores

Avaliação da resposta em pelo menos 4 meses;
Se boa resposta, avaliar a cada 6 a 12 meses.

Medicamentos e diretrizes: GINA - Global Initiative for Asthma (Difficult-to-treat & Severe asthma)



Se boa resposta:
**reavaliar a
necessidade do
medicamento
biológico**

Se não obteve
boa resposta:
parar a terapia
com biológicos

Submissão para o rol

FASENRA™ (benralizumabe) – Indicação:

Terapia adicional à associação de corticosteroides inalados em alta dose + beta2 agonista de ação prolongada para o tratamento da asma grave eosinofílica em pacientes maiores de 18 anos de idade, nas seguintes condições:

- Contagem de eosinófilos em sangue periférico maior ou igual a 300 mcg/mm³ 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/mm³ 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 indicação não está de acordo com as diretrizes internacionais e outras agências

Exemplo – NICE:

- a pessoa concordou e seguiu o plano de tratamento padrão otimizado e
- a contagem de eosinófilos no sangue foi registrada em **300 células por microlitro ou mais e a pessoa teve 4 ou mais exacerbações que precisavam de corticosteróides sistêmicos nos últimos 12 meses** ou teve corticosteróides orais contínuos de pelo menos o equivalente a 5 mg de prednisolona por dia durante nos 6 meses anteriores (ou seja, a pessoa é elegível ao mepolizumab) ou
- a contagem de eosinófilos no sangue foi registrada como 400 células por microlitro ou mais, com 3 ou mais exacerbações que precisam de corticosteróides sistêmicos nos últimos 12 meses (ou seja, a pessoa é elegível para o reslizumabe).

Submissão para o rol

FASENRA™ (benralizumabe) – Submissão:

- Aos 12 meses de tratamento, interromper o benralizumabe se o paciente não tiver respondido adequadamente; ou
- Continuar o tratamento se o paciente tiver respondido adequadamente e avaliar a resposta a cada ano.

Resposta adequada: redução de, pelo menos, 50% nas exacerbações que necessitam de corticosteroide sistêmico nos 12 meses anteriores; ou redução clinicamente significativa (>50%) da dose de corticoide oral de uso contínuo, mantendo ou melhorando o controle da asma.

Questionamento: O tempo de 12 meses é o mais adequado? Os critérios de continuidade da terapia são os mais adequados?

CADTH - Critérios de renovação

1. Os efeitos do tratamento devem ser avaliados a cada 12 meses para determinar se o reembolso deve continuar.
2. O reembolso do tratamento deve ser interrompido se:
 - 2.1 a pontuação do questionário de controle da asma de 12 meses não melhorou em relação à linha de base, quando a linha de base representa o início do tratamento, ou
 - 2.2 a pontuação do questionário de controle da asma alcançada após os primeiros 12 meses de terapia não foi mantida posteriormente, ou
 - 2.3 o número de exacerbações clinicamente significativas aumentou nos últimos 12 meses, ou
 - 2.4 em pacientes em tratamento de manutenção com OCS, não houve redução na dose de OCS nos primeiros 12 meses de tratamento, ou
 - 2.5 em pacientes em tratamento de manutenção com OCS, a redução na dose de OCS alcançada após os primeiros 12 meses de tratamento não é mantida posteriormente.

Fonte: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0592-fasenra-cdec-rec-march-29-19.pdf>

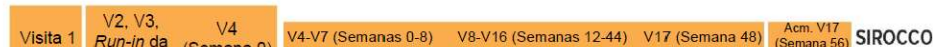
Submissão para o rol

Questionamentos:

- Diretriz internacional indica reavaliar o paciente de 6 a 12 meses: o tempo de 12 meses (submissão) é 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;
- As operadoras de planos de saúde não tem acesso a todo o tratamento anterior do paciente ou a avaliação da resposta adequada/inadequada – favorece o uso 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 o medicamento será utilizado?*

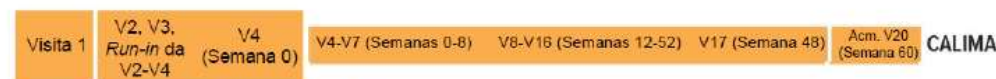
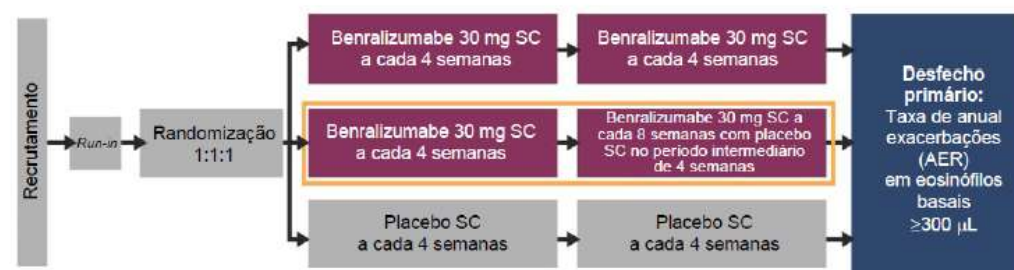
Estudos clínicos – Bleecker (2016) – SIROCCO e Fitzgerald *et al.* 2016 - CALIMA

Figura 3. Desenho do estudo SIROCCO



Acm: acompanhamento; Run-in: período introdutório; V: visita

Figura 6. Desenho do estudo CALIMA



Acm: acompanhamento; Run-in: período introdutório; V: visita

Desfecho primário:

Exacerbação - agravamento da asma que levou a: (1) uso de corticosteróides sistêmicos ou aumento temporário de uma dosagem estável de corticosteroides orais por um período mínimo de três dias ou uma dose injetável única de corticosteróides; (2) visita a emergência/urgência (<24 h) por causa da asma que necessitava de corticosteróides sistêmicos; ou (3) internação hospitalar (≥24 h) por causa da asma..

Fonte: material do demandante

Qual é o paciente que será beneficiado pela terapia?

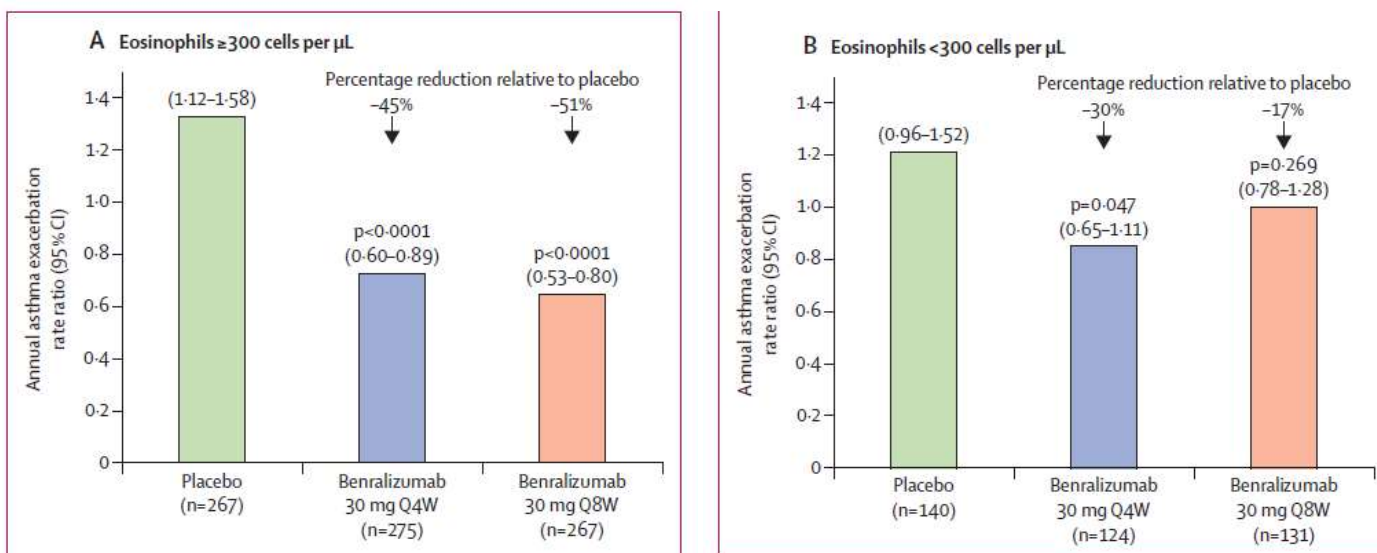


Figure 2: Annual asthma exacerbation rate estimates at 48 weeks according to baseline blood eosinophil concentrations

Data for patients with baseline blood eosinophils (A) ≥ 300 cells per μL and (B) < 300 cells per μL in the full analysis set are shown. Estimates were calculated using a negative binomial model, with adjustment for treatment, region, oral corticosteroid use at time of randomisation, and previous exacerbations. Q4W=every 4 weeks. Q8W=every 8 weeks (first three doses Q4W).

Bleecker (2016) - SIROCCO

Redução absoluta da taxa de exacerbação depende da taxa basal de exacerbações e a quantidade de eosinófilos (relacionado à gravidade da asma antes do início do tratamento).

Análise post-hoc: pacientes que tiveram ≥ 3 exacerbações apresentam resultados melhores:

grupo Q8W: pacientes que tiveram pelo menos três exacerbações no ano anterior (≥ 300 eosinófilos sanguíneos por μL) tiveram melhoras maiores em relação ao placebo na taxa anual de exacerbação ($p < 0,0001$), VEF1 ($p = 0,0018$), escore total de sintomas de asma ($p = 0,0420$) e ACQ-6 ($p = 0,4458$) que a população geral com pelo menos 300 células por μL .

Qual é o paciente que será beneficiado pela terapia?

Essa indicação é a mais adequada?

*“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/mm³** 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”*

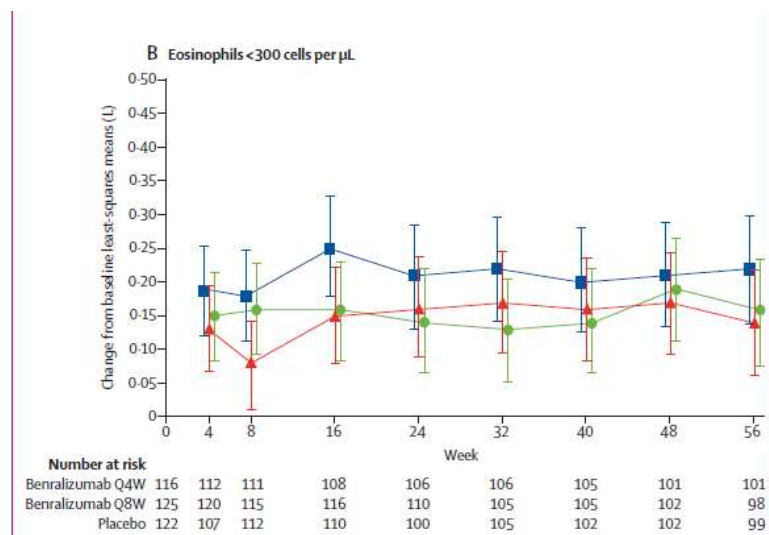
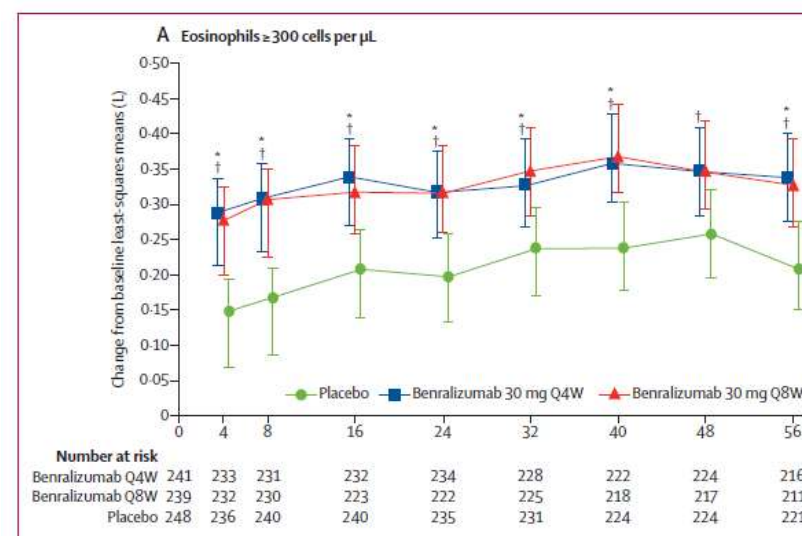


Figure 3: Change from baseline in pre-bronchodilator FEV₁ for patients receiving high-dosage ICS plus LABA with baseline blood eosinophils (A) 300 cells per μ L or greater and (B) less than 300 cells per μ L (full analysis set)

FEV₁=forced expiratory volume in 1 s. ICS=inhaled corticosteroids. LABA=long-acting β_2 -agonist. Q4W=once every 4 weeks. Q8W=once every 8 weeks (first three doses Q4W). * p <0.05 for benralizumab Q4W versus



(Volume Expiratório Forçado em 1 segundo) – Fonte:CAMILA

Qual é o paciente que será beneficiado pela terapia?

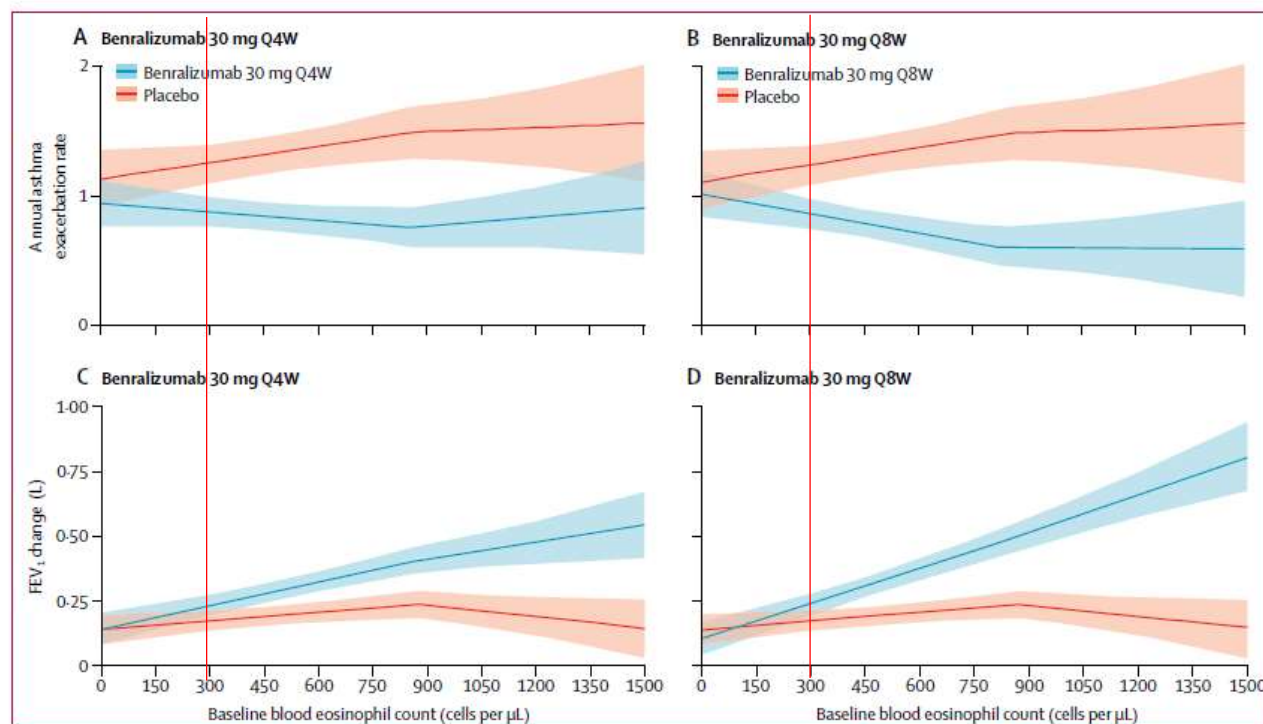


Figure 3: Modelling of asthma exacerbation rate and FEV₁ outcomes by baseline blood eosinophil counts

Asthma exacerbation rate (A, B) and prebronchodilator FEV₁ change from baseline (C, D) for benralizumab Q4W (A, C) and benralizumab Q8W (B, D) treatments in the pooled full analysis set. Lines show locally weighted smoothing local regression plot and shading shows 95% CI. Change in prebronchodilator FEV₁ score was from baseline to the end of treatment (48 weeks in SIROCCO and 56 weeks in CALIMA). Q4W=every 4 weeks. Q8W=every 8 weeks (first three doses every 4 weeks).

Resultados depende da gravidade da doença:

- Exacerbações prévias, contagem basal de eosinófilos no sangue e índices basais de função pulmonar eram preditores consistentes e influentes da redução da exacerbação
- Para pacientes com **três ou mais exacerbações no ano anterior à entrada no estudo**, as melhorias na taxa de exacerbação e no pré-broncodilatador FEV₁ (Volume Expiratório Forçado em 1 segundo) no final do tratamento com benralizumabe foram maiores com o aumento da contagem basal de eosinófilos no sangue

Estudos clínicos – SIROCCO + CALIMA (FitzGerald, 2017)

Estudos clínicos – SIROCCO e CALIMA

A taxa anual de exacerbações da asma que exigiu uma visita ao departamento de emergência ou admissão no hospital e tempo para primeira exacerbação:

CALIMA:

- A taxa anual de exacerbações da asma que exigiu uma visita ao departamento de emergência ou admissão no hospital: não diferiu entre os grupos de tratamento com benralizumabe e placebo (Q4W rate ratio 0,93 [IC95% 0,48–1,82], $p = 0,8366$; Q8W rate ratio 1,23 [0,64–2,35], $p = 0,5381$).
- O tratamento com benralizumabe não alterou o tempo para a primeira exacerbação da asma, exigindo uma visita ao departamento de emergência ou internação no hospital (Q4W HR 1,01 [IC95% 0,50–2,02], $p = 0,9766$; Q8W HR 1,41 [0,73–2,76], $p = 0,3011$)

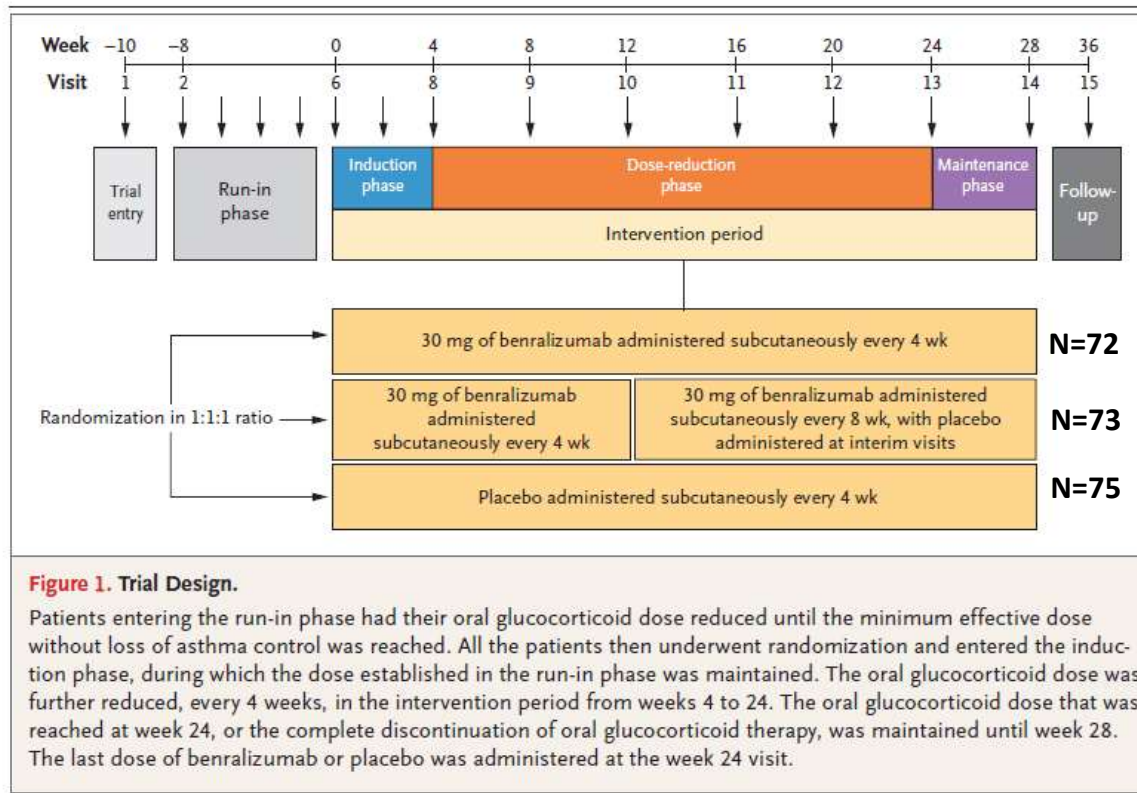
SIROCCO

- Grupo Q8W reduziu as exacerbações da asma, levando a visitas ao departamento de emergência ou internações hospitalares em comparação com o tratamento com placebo (razão de taxa 0,37, IC 95% 0,20–0,67; $p = 0,0010$). Para a coorte Q4W, a razão da taxa foi de 0,61 (0,37–1,01; $p = 0,0529$)
- O tempo para a primeira exacerbação da asma foi mais longo para as duas coortes de tratamento com benralizumabe em comparação com o placebo, com a probabilidade de ter uma exacerbação da asma reduzida em 37% (taxa de risco 0,63, IC95% 0,49–0,82; $p = 0,0005$) para a coorte Q4W e em 40% (0,60, 0,46–0,78; $p = 0,0002$) para a coorte Q8W

Metanálise da Cochrane: Houve exacerbações significativamente menores, exigindo tratamento ou admissão no departamento de emergência para os participantes na condição de benralizumabe (taxa de taxa de 0,68, IC 95% 0,47 a 0,98)

Estudos clínicos – ZONDA

a dose oral de glicocorticoide é ajustada para a dose mínima que pode ser recebida sem perda do controle da asma (estabilização)



Pacientes:

- Adultos
- Contagem de eosinófilos no sangue de 150 células ou mais por mm³
- Asma tratada com glicocorticoide inalado de dose média a alta e terapia com LABA por pelo menos 12 meses antes ou
- Tratada com glicocorticoide inalado de alta dose e terapia com LABA para pelo menos 6 meses antes da inscrição.
- Os pacientes estavam em terapia oral com glicocorticóides por pelo menos 6 meses consecutivos diretamente antes da inscrição (equivalente a uma dose de prednisolona ou prednisona de 7,5 a 40,0 mg por dia).

Desfecho primário: **alteração percentual na dose oral de glicocorticoide comparado à semana 0 (randomização) até a semana 28.**

Secundários: taxas anuais de exacerbação da asma, função pulmonar, sintomas e segurança foram avaliadas.

Qual é o paciente que será beneficiado pela terapia?

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome	Placebo (N=75)	Benralizumab, Every 4 Wk (N=72)	Benralizumab, Every 8 Wk (N=73)
Primary outcome			
Median oral glucocorticoid dose (range) — mg/day*			
At baseline	10.0 (7.5 to 40.0)	10.0 (7.5 to 40.0)	10.0 (7.5 to 40.0)
At final visit	10.0 (0.0 to 40.0)	5.0 (0.0 to 45.0)	5.0 (0.0 to 30.0)
Median reduction from baseline (range) — % of baseline value†	25.0 (–150 to 100)	75.0 (–100 to 100)	75.0 (–50 to 100)
P value†	—	<0.001	<0.001
Reduction from baseline in final oral glucocorticoid dose — no. (%)			
≥90%	9 (12)	24 (33)	27 (37)
≥75%	15 (20)	38 (53)	37 (51)
≥50%	28 (37)	48 (67)	48 (66)
>0%	40 (53)	55 (76)	58 (79)
Any increase or no change in dose	35 (47)	17 (24)	15 (21)
Analysis of percentage reduction from baseline in oral glucocorticoid dose			
Odds ratio (95% CI)	—	4.09 (2.22 to 7.57)	4.12 (2.22 to 7.63)
P value	—	<0.001	<0.001

A maioria dos pacientes continua a fazer uso de glicocorticoide oral

Redução de pelo menos 50% do glicocorticoide oral (**submissão**):

- Placebo: 37%
- Benralizumabe 4 semanas: 67%
- Benralizumabe 8 semanas: 66%

Há alguma explicação para o 37% do placebo?

Estudos clínicos – ZONDA

Custo-efetividade

Tabela 11. Custo de tratamento com terapia adjuvante

Medicamento	Aplicações	Preço (PF18%) ^a	Administração ^b	Custo total anual
Benralizumabe (1º ano)	8	R\$ 11.133,00	R\$ 113,05	R\$ 89.064,00
Benralizumabe (anos seguintes)	6,5	R\$ 11.133,00	R\$ 113,05	R\$ 72.364,50

a CMED (agosto 2018); b CBHPM 2016

Tabela 19. Resultados do modelo de custo-efetividade

Tratamento	Custo total	Δ de custo	EXC total	Δ EXC
Benralizumabe + terapia padrão	510.050,37	286.909,85	20,57	-4,83
Terapia padrão	223.140,52		25,40	
RCEI R\$ 59.381/exacerbação evitada				
Tratamento	Custo total	Δ de custo	QALY total	Δ QALY
Benralizumabe + terapia padrão	510.050,37	286.909,85	12,05	0,67
Terapia padrão	223.140,52		11,38	
RCEI R\$ 427.751/QALY				

QALY: Anos de vida ajustado pela qualidade; EXC: Exacerbações

Impacto Orçamentário

Tabela 5. Participação de mercado no cenário proposto

CENÁRIO PROPOSTO		2020	2021	2022	2023	2024
Market-share	Benralizumabe	10%	15%	20%	25%	30%
	Terapia padrão	90%	85%	80%	75%	70%
Nº pacientes	Benralizumabe	161	242	323	405	488
	Terapia padrão	1.445	1.374	1.301	1.227	1.152
Custo de tratamento	Benralizumabe	14.278.833	12.986.313	15.928.407	18.348.697	20.329.115
	Terapia padrão	30.615.982	19.790.817	18.543.437	17.303.007	16.069.834
TOTAL		44.894.815	32.777.130	34.471.845	35.651.705	36.398.949

Tabela 1. População elegível ao tratamento

Parâmetro	Proporção	2018	Fonte
Cobertura saúde suplementar ≥ 18 anos	-	36.340.289	ANS, 2019 ¹
Diagnóstico de asma ≥ 18 anos	4,40%	1.598.973	Menezes, 2015 ²
Pacientes em tratamento de manutenção	26,00%	415.733	Marchioro, 2014 ³
Diagnóstico de asma grave ≥ 18 anos	5,10%	21.202	Carvalho-Pinto, 2011 ⁴
Pacientes de caráter eosinofílico	20,40%	4.325	Albers, 2018 ⁵
≥ 3 exacerbações no ano anterior	36,90%	1.596	Fitzgerald, 2018 ⁶
Elegíveis ao tratamento com biológicos	100,00%	1.596	-
Incidência anual de asma (por 1.000 indivíduos)	2,6	5/ano	Pesce, 2015; Dal Negro, 2012 ^{7,8}

- Considerou apenas o Market Share
- Não considerou a proporção de pacientes que continuam fazendo o uso do medicamento após 1 ano (Estudo BORA-extensão: 72% dos pacientes continuavam elegíveis em até dois anos)

Fonte: material do proponente

Impacto Orçamentário

Tabela 6. Impacto orçamentário

Ano	Cenário Atual		Cenário Alternativo		Impacto orçamentário	
2020	R\$	34.017.758	R\$	44.894.814	R\$	10.877.056
2021	R\$	23.283.314	R\$	32.777.130	R\$	9.493.816
2022	R\$	23.179.296	R\$	34.471.844	R\$	11.292.548
2023	R\$	23.070.676	R\$	35.651.705	R\$	12.581.028
2024	R\$	22.956.905	R\$	36.398.949	R\$	13.442.043

- Considerou apenas o Market Share
- Não considerou a proporção de pacientes que continuam fazendo o uso do medicamento após 1

Fonte: material do proponente

Impacto Orçamentário – cenários alternativos

- Pela sugestão de DUT, a avaliação do paciente seria feita em 1 ano – o Market Share deve ser maior (entrada do paciente ano a ano)

		Cenário 3		Cenário 4	
2020	15%	R\$	18.016.027,70	30%	R\$ 39.433.724,00
2021	25%	R\$	18.111.885,60	40%	R\$ 31.071.316,80
2022	35%	R\$	23.167.410,60	50%	R\$ 35.079.974,40
2023	55%	R\$	34.450.560,80	70%	R\$ 45.416.505,20
2024	70%	R\$	40.306.095,80	90%	R\$ 53.786.177,40

- Bora: 72% dos pacientes com contagem basal de eosinófilos no sangue de 300 células por μL ou mais que receberam benralizumabe Q8W não haviam experimentado uma exacerbação da doença na semana 56, com a porcentagem maior para pacientes que estavam no segundo ano de tratamento do que para aqueles que estavam no primeiro (74% vs 68%).

	Entrada de Pacientes	Benralizu mabe	Pacientes no 2º ano de tratamento	Pacientes com 2 anos Pacientes com mais de 2 anos	Total
2020	1.606	10%	161		161
2021	1.616	10%	162	109	271
2022	1.626	10%	163	110 81	353
2023	1.636	10%	164	111 81 81	436
2024	1.646	10%	165	111 82 81 81	520

Total
R\$ 14.278.464,20
R\$ 22.270.153,52
R\$ 28.256.327,29
R\$ 34.278.914,88
R\$ 40.351.381,87

Mepolizumabe

no tratamento da asma eosinofílica grave em pacientes adultos

Elene Paltrinieri Nardi

Consultora de acesso de mercado e
economia da saúde

epnardi@gmail.com

Submissão para o rol

Mepolizumabe – Diretriz de utilização (DUT) – Saúde Suplementar

Recomendado como terapia adicional à associação corticosteróides inalados em dose alta + beta-agonistas de ação prolongada para o tratamento da asma grave eosinofílica em pacientes > 18 anos de idade, nas seguintes condições:

- a contagem de eosinófilos no sangue é de 300 células / microlitro ou mais nos últimos 12 meses e o paciente, 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:
- 2 ou mais exacerbações da asma que necessitaram do uso de corticosteróides sistêmicos nos 12 meses anteriores ou
- o paciente está em uso contínuo de corticosteróide oral em dose igual ou superior ao equivalente a 5 mg de prednisolona por dia durante os 6 meses anteriores

Exemplo: NICE

- contagem de eosinófilos no sangue é de 300 células / microlitro ou mais nos 12 meses anteriores e
- pessoa concordou e seguiu o plano de tratamento padrão otimizado e
 - (i) teve 4 ou mais exacerbações da asma que precisavam de corticosteróides sistêmicos nos últimos 12 meses ou;
 - (ii) teve corticosteróides orais contínuos de pelo menos o equivalente a 5 mg de prednisolona por dia nos últimos 6 meses;

Submissão para o rol

Mepolizumabe – Diretriz de utilização (DUT) – Saúde Suplementar

Aos 12 meses de tratamento:

- interromper o mepolizumab se a asma não tiver respondido adequadamente ou
- continuar o tratamento se a asma tiver respondido adequadamente e avaliar a resposta a cada ano.

Uma resposta adequada é definida como:

- pelo menos 50% menos exacerbações da asma que necessitam de corticosteróides sistêmicos nos 12 meses anteriores ou
- uma redução clinicamente significativa ($>50\%$) no uso contínuo de corticosteroides orais, mantendo ou melhorando o controle da asma.

Exemplo: CADTH

1. Os efeitos do tratamento devem ser avaliados a cada 12 meses para determinar se o reembolso deve continuar.
2. O reembolso do tratamento deve ser interrompido se:
 - 2.1 a pontuação do questionário de controle da asma de 12 meses não melhorou em relação à linha de base, quando a linha de base representa o início do tratamento, ou
 - 2.2 a pontuação do questionário de controle da asma alcançada após os primeiros 12 meses de terapia não foi mantida posteriormente, ou
 - 2.3 o número de exacerbações clinicamente significativas aumentou nos últimos 12 meses, ou
 - 2.4 em pacientes em tratamento de manutenção com OCS (corticoide oral), não houve redução da dose de OCS nos primeiros 12 meses de tratamento, ou
 - 2.5 em pacientes em tratamento de manutenção com OCS, a redução na dose de OCS alcançada após os primeiros 12 meses de tratamento não é mantida posteriormente.

Submissão para o rol

Questionamentos:

- Diretriz internacional indica reavaliar o paciente de 6 a 12 meses: o tempo de 12 meses (submissão) é o mais adequado?
- As operadoras de planos de saúde não tem acesso a todo o tratamento anterior do paciente ou a avaliação da resposta adequada/inadequada – favorece o uso irracional do medicamento;
- Os critérios de interrupção do tratamento com biológicos não estão bem definidos (comparado, por exemplo, ao CADTH);
- Não há discussão sobre a interrupção dos medicamentos biológicos – *por quanto tempo?*

Estudos clínicos (Bel, 2014 - SIRIUS)

- Principais resultados

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome	Placebo (N=66)	Mepolizumab (N=69)	Odds Ratio (95% CI)*	P Value
Reduction in oral glucocorticoid dose at 20 to 24 wk: primary outcome — no. (%)†			2.39 (1.25–4.56)	0.008
90 to 100%	7 (11)	16 (23)		
75 to <90%	5 (8)	12 (17)		
50 to <75%	10 (15)	9 (13)		
>0 to <50%	7 (11)	7 (10)		
No decrease in oral glucocorticoid dose, a lack of asthma control, or withdrawal from treatment	37 (56)	25 (36)		
Secondary outcomes				
Reduction in daily oral glucocorticoid dose of ≥50% — no. (%)‡	22 (33)	37 (54)	2.26 (1.10–4.65)	0.03
Reduction in daily oral glucocorticoid dose to a level ≤5 mg — no. (%)‡	21 (32)	37 (54)	2.45 (1.12– 5.37)	0.02
Reduction of 100% in oral glucocorticoid dose — no. (%)‡	5 (8)	10 (14)	1.67 (0.49–5.75)	0.41
Median percent reduction from baseline in daily oral glucocorticoid dose (95% CI)§	0.0 (–20.0 to 33.3)	50.0 (20.0 to 75.0)	NA	0.007

Desfechos primários: redução percentual na dose diária de glicocorticoide oral durante as semanas 20 a 24, em comparação com a dose determinada durante a fase de otimização (por faixa de redução):

Não tiveram redução da dose de corticoide oral/não controle da asma/retirada do tratamento:

- 36% dos pacientes do mepolizumabe
- 56% dos pacientes do grupo placebo

Redução do uso do corticoide oral em 90 a 100%

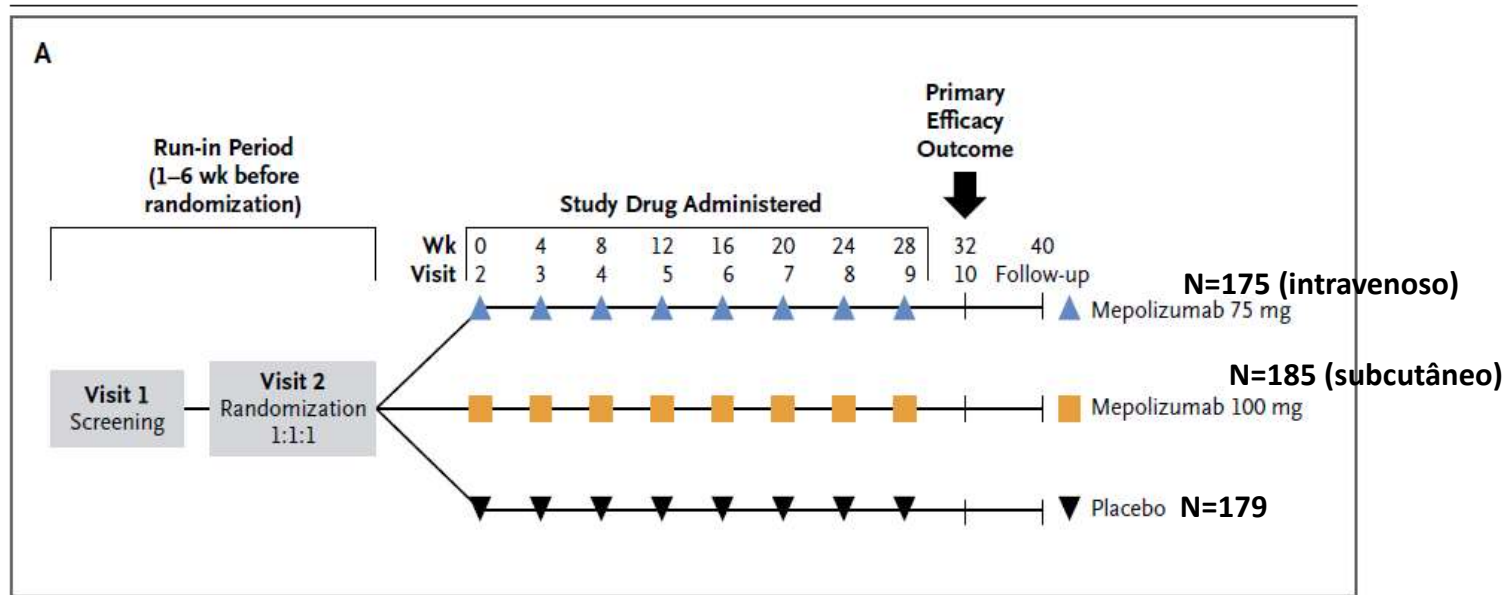
- 23% do grupo mepolizumabe
- 11% do grupo placebo

Redução do uso do corticoide oral em >50%:

- 53% do grupo mepolizumabe
- 34% do grupo placebo

Há alguma explicação para o 34% do placebo?

Estudos clínicos (Ortega, 2014 - MENSA)



Desfecho primário: frequência anual de exacerbações clinicamente significativas (agravamento da asma, de modo que o médico assistente escolhido para administrar glicocorticóides sistêmicos por pelo menos 3 dias ou o paciente visitou um departamento de emergência ou foi hospitalizado. As exacerbações foram confirmadas por mudanças objetivas que os pacientes registravam diariamente em um diário eletrônico.

Estudos clínicos (Ortega, 2014 - MENSA)

Principais resultados

- Em comparação com o placebo, a redução relativa na taxa de exacerbação (desfecho primário) foi de 47% (intervalo de confiança de 95% [IC], 29 a 61) no grupo intravenoso de mepolizumabe e 53% (IC 95%, 37 a 65) em grupo subcutâneo de mepolizumabe (P <0,001 para ambas as comparações);
- Melhora da função pulmonar.

Na análise de subgrupo, os pacientes com ≥ 500 eosinófilos/mcL tiveram melhor resposta

Qual é o paciente que será beneficiado pela terapia?

Figure S8. Subgroup analysis of patients with blood eosinophils ≥ 500 cells/ μ L (N=177)

Figure S8A. Reduction of Clinically Significant Exacerbations at Week 32

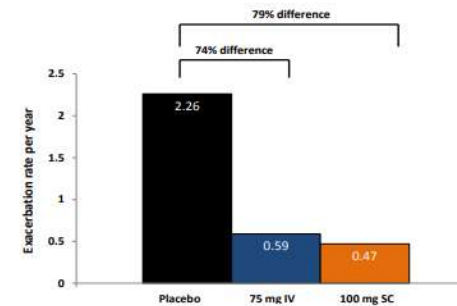


Figure S8B. Change from Baseline in Pre- and Post-bronchodilator FEV₁ at Week 32

Qual é o paciente que será beneficiado pela terapia?

Quando se considera o desfecho de função pulmonar, o aumento médio do VEF1 ((Volume Expiratório Forçado em 1 segundo) pré-broncodilatador com mepolizumabe comparado com placebo foi similar em pacientes com contagem basal ≥ 150 cel/ μ L e com contagem de eosinófilos ≥ 300 cel/ μ L e **mais alto para pacientes com contagens de eosinófilos periféricos ≥ 500 cel/ μ L** (64-68 mL versus 106 mL).

SGRQ - Saint George's Respiratory Questionnaire

- Redução de 8,1 pontos (IC95%: -11,2 a -5,1) para pacientes com eosinófilos basais ≥ 150 cel/ μ L;
- Redução de 10,4 (IC95%: -14,2 a -6,7) para pacientes com eosinófilos basais ≥ 300 cel/ μ L;
- Redução de 11,3 (IC95%: -16,3 a -6,4) para pacientes com eosinófilos basais ≥ 500 cel/ μ L

ACQ-5 (Questionário de Controle da Asma)

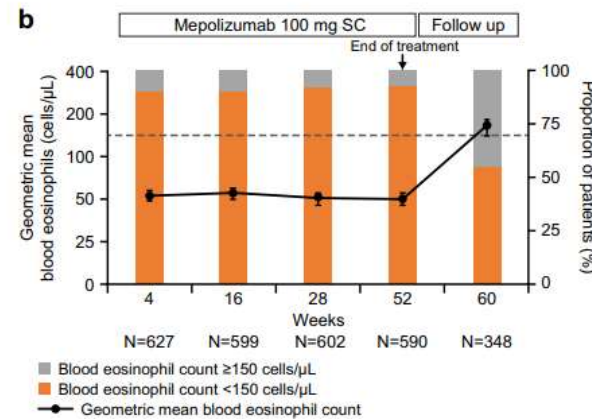
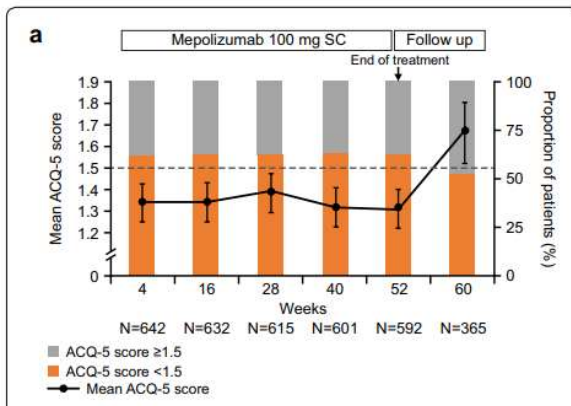
- Redução de 0,52 (IC95%: -0,70 a -0,34)) para pacientes com eosinófilos basais ≥ 150 cel/ μ L;
- Redução de 0,73 (IC95%: -0,95 a -0,50) para pacientes com eosinófilos basais ≥ 300 cel/ μ L;
- Redução de 0,76 (IC95%: -1,07 a -0,46) para pacientes com eosinófilos basais ≥ 500 cel/ μ L.

Fonte: Material do demandante - Estudos clínicos (Ortega, 2016 – MENSA + DREAM)

Descontinuação do tratamento

COSMOS: fase IIIb (após MENSA e SIRUS)

- Na semana 60, pacientes (57%) que não entraram imediatamente em uma extensão aberta subsequente (COSMEX) retornaram à clínica para uma visita de acompanhamento.
- Observação: o estudo COSMEX subsequente foi projetado para inscrever pacientes com a forma mais grave de asma e que já haviam demonstrado benefício no tratamento com mepolizumabe.



Resultados: Houve aumento no escore médio do ACQ-5 (0,35 pontos) 8 semanas após a interrupção do tratamento - não é considerado clinicamente significativo

Não foram encontradas avaliações da descontinuação do tratamento de pacientes com asma mais grave

Custo-efetividade

Mepolizumabe

1º ano de tratamento: R\$ 77.937,00

2º ano de tratamento: R\$ 72.370,74

Benralizumabe

1º ano de tratamento: R\$ 89.064,00

2º ano de tratamento: R\$ 72.364,50

Tabela 17 - Resultados de custos e efeitos incrementais do modelo de custo-utilidade de mepolizumabe

Parâmetros	Mepo vs. Tp	
	Descontado	Não descontado
Custo incremental	R\$ 827.780	R\$ 1.744.628
QALY incremental	2,1	4,9
RCUI	R\$ 383.514	R\$ 353.597

Observação:

Benralizumabe

RCEI: R\$427.751/QALY

Impacto orçamentário

Cenário Proposto considerando uso de mepolizumabe associado a terapia padrão, market share e descontinuação após o primeiro ano de tratamento					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Potencial de pacientes	2.341	2.365	2.388	2.412	2.436
Market share (%)	6%	12%	18%	24%	30%
Potencial de pacientes a serem tratados, considerando o market share	140	284	430	579	731
Pacientes novos	140	143	160	163	168
Pacientes no segundo ano de tratamento	0	140	143	160	163
Pacientes que descontinuam após o ano 1	0	14	14	16	16
Pacientes > 2 anos de tratamento	0	0	126	255	400
Total de pacientes tratados	140	270	416	563	715
Custo total (Impacto Orçamentário)	R\$ 10.948.437,46	R\$ 20.317.171,80	R\$ 30.967.029,73	R\$ 41.647.985,92	R\$ 52.648.948,90

Observação:
Benralizumabe

Impacto orçamentário	
R\$	10.877.056
R\$	9.493.816
R\$	11.292.548
R\$	12.581.028
R\$	13.442.043

Discussão final e recomendação

- As referências disponíveis até o momento mostram que o benralizumabe e o mepolizumabe reduzem a taxa de exacerbações, quando comparado a placebo, em pacientes com asma eosinofílica grave. Demonstram também redução na dose oral de glicocorticoide e melhora na função pulmonar;
- As indicações das DUTS propostas são realmente as que beneficiarão os pacientes? Exacerbações prévias, contagem basal de eosinófilos no sangue e índices basais de função pulmonar eram preditores consistentes e influentes da redução da exacerbação;
- Estudos demonstram que entre 34% e 37% dos pacientes dos grupos placebos dos estudos estariam cobertos pelos medicamentos propostos – quais são os pacientes que realmente se beneficiam da terapia?
- Uma das DUTs propostas não menciona a necessidade do paciente passar pelas etapas anteriores de tratamento;
- As etapas anteriores do tratamento, as condições de indicação e de continuidade dos biológicos depende de medicamentos não cobertos pelas operadoras de planos de saúde (corticosteróide oral/prednisolona) - favorece o uso irracional do medicamento;

Discussão final e recomendação

- Os critérios de interrupção do tratamento com biológicos não estão bem definidos (por exemplo: a redução na dose de OCS alcançada após os primeiros 12 meses tratamento não é mantido posteriormente);
- Há poucos estudos que avaliam a interrupção da terapia biológica. O único estudo encontrado foi realizado com pacientes menos graves e demonstram resultados não clinicamente significantes;
- Os altos custos de tratamento teria um impacto alto para as operadoras de planos de saúde. Não é possível, como em outras agências, a negociação de preço para o produto se tornar custo-efetivo;
- Alteração/Inclusão de DUT sem mencionar o medicamento traz insegurança para o paciente e para a sustentabilidade do sistema.

Recomendação final: Não incorporação