

Reunião Técnica de Análise de Propostas de Atualização do Rol
Ciclo 2019-2020

**Benralizumabe no tratamento adjuvante
da asma grave eosinofílica**
Incorporação de uma nova tecnologia

Norma Rubini

Profa. Titular de Alergia e Imunologia

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Coordenadora da Comissão de Políticas de Saúde

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA



Declaração de conflitos de interesse

Norma Rubini

De acordo com a resolução 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, eu declaro:

- Pesquisa Clínica: MSD, Novartis e Sanofi-Aventis
- Palestrante e Consultor como membro de Advisory Board: AstraZeneca, Danone, GlaxoSmithKline, Meda, Sanofi-Aventis e Takeda
- Não possuir ações de nenhuma companhia farmacêutica.
- Meus pré-requisitos para participar nestas atividades são autonomia de pensamento científico, independência de opinião e liberdade de expressão, aspectos respeitados pela AstraZeneca.

Camila Pepe

De acordo com a resolução 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, eu declaro:

- Ser funcionária da Sense Company;
- Não possuir ações de nenhuma companhia farmacêutica e
- Meus pré-requisitos para participar nestas atividades são autonomia de pensamento científico, independência de opinião e liberdade de expressão, aspectos respeitados pelas AstraZeneca.

Proposta de atualização do Rol

- FASENRA® (benralizumabe) – anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-5R

Indicação de uso:

Tratamento adicional de pacientes adultos com asma grave eosinofílica, não controlada com a terapia padrão (associação de corticosteroides inalados dose alta com beta-2 agonista de ação prolongada \pm corticoterapia oral), com três ou mais exacerbações nos últimos 12 meses.

Motivação:

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.

Cenário da Asma

- A asma é uma das doenças crônicas mais comuns, sendo estimado que acometa 300 milhões de indivíduos no mundo.
- A prevalência de asma está aumentando em vários países.
- A asma é a principal causa de absenteísmo escolar e no trabalho.
- As formas graves de asma correspondem a 5% a 10% e estão associadas a maior mortalidade.
- Os custos diretos e indiretos da asma são altos.
 - ✓ A asma mal controlada implica em alto custo financeiro.
 - ✓ Os custos com asma grave correspondem a 50% a 60% dos custos com asma.
 - ✓ Investimentos em medicação de controle tem o potencial de reduzir os custos com cuidados de emergência.

Definições

Asma grave – asma que requer tratamento baseado na etapa 5 – GINA (ICS em dose alta + LABA ou LTRA/teofilina) no último ano ou uso de corticosteróide oral em $\geq 50\%$ do último ano para prevenção ou que permanecem sem controle apesar desta terapia.

Asma não controlada – uma ou mais das características/situações abaixo:

- Controle pobre dos sintomas: $ACQ > 1,5$, $ACT < 20$ e “asma não controlada” – GINA/NAEPP
- Exacerbações graves frequentes: dois ou mais usos de corticosteróides orais (> 3 dias/cada) no último ano
- Exacerbações graves: pelo menos uma hospitalização, internação em UTI ou necessidade de ventilação mecânica no último ano
- Limitação do fluxo aéreo: $VEF_1 < 80\%$ do predito após broncodilatação na presença de relação VEF_1/CFV reduzida


Investigação em pacientes com asma grave

- Confirmar o diagnóstico de asma
 - Considerar diagnósticos alternativos ou fatores contribuintes para os sintomas (exs.: disfunção de cordas vocais, DPOC, infecções respiratórias recorrentes).
- Investigar / tratar comorbidades
 - Rinossinusite crônica / polipose nasal, obesidade, DRGE, apneia do sono, desordens psicológicas e psiquiátricas.
- Verificar adesão e técnica inalatória
- Investigar exposição ambiental persistente
 - Alérgenos ou poluentes (domésticos ou ocupacionais)
- Investigar o fenótipo de asma

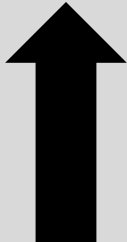
Impacto da Asma Grave

Pacientes com asma grave *versus* pacientes com asma leve/moderada

 **5x** mais chances de exacerbar⁷

 **15x** mais visitas à emergência*

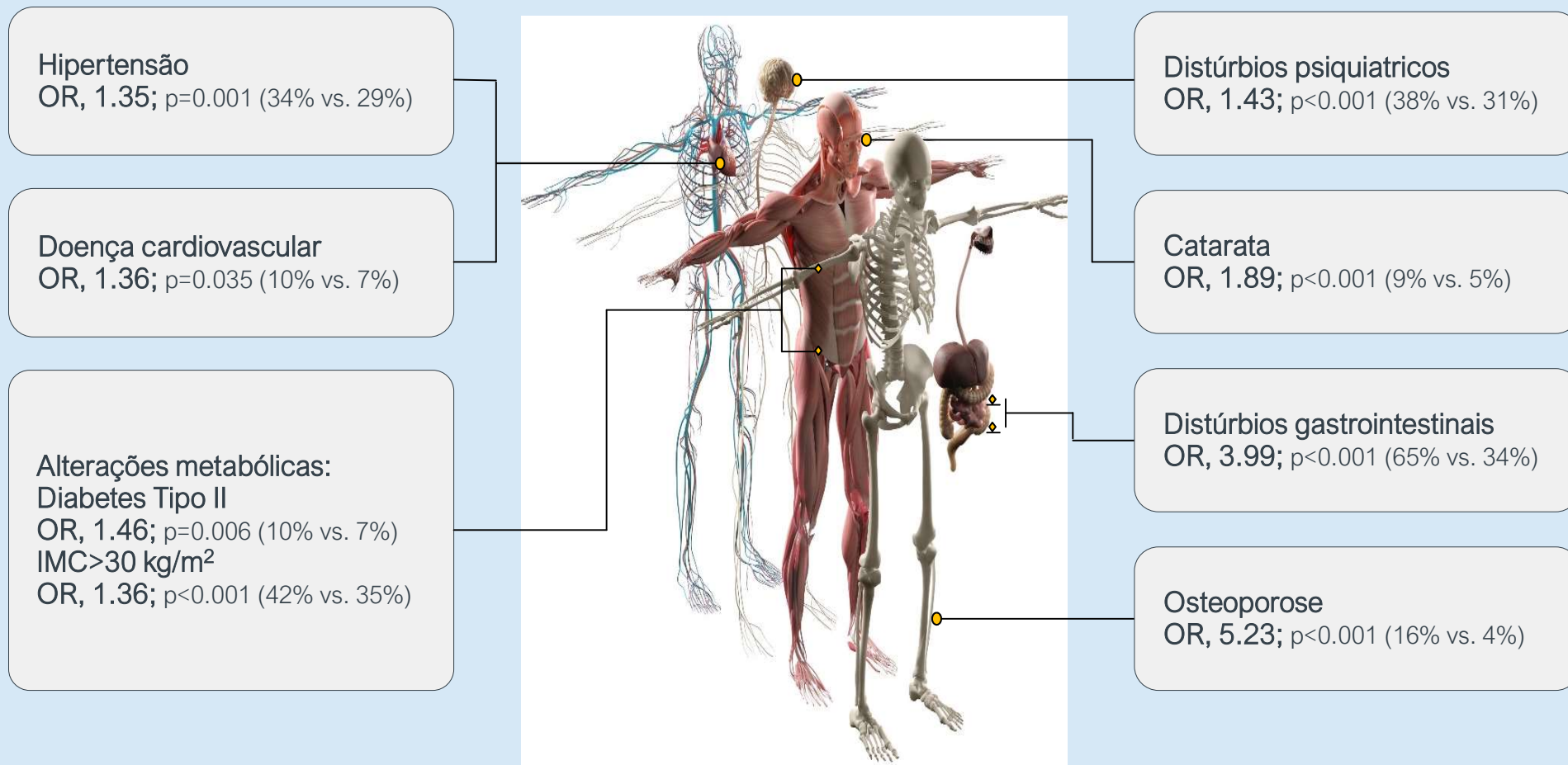
 **20x** mais hospitalizações*

 **6x** mais risco de uma nova exacerbação após uma exacerbação grave nos últimos 3 meses⁸

Eventos adversos relacionados ao uso do corticosteróide oral

Asma Grave vs. Asma Leve/Moderada (n = 4.783)

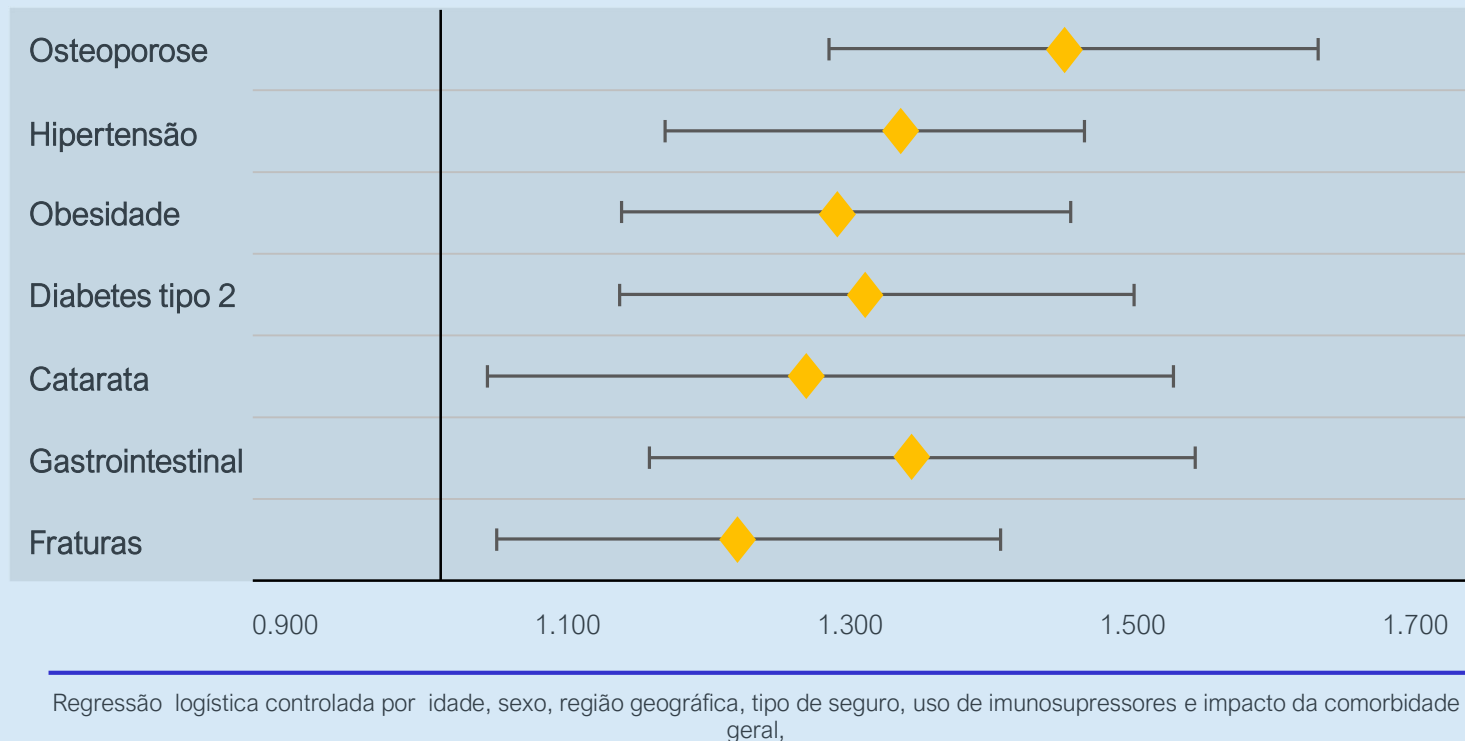
Evidência de mundo real do OPCRD



Estudo observacional transversal de pacientes com asma grave e leve/moderada.
Resultados do banco de dados do OPCRD do Reino Unido

Risco de desenvolver evento adverso relacionado ao uso de CO aumenta com o uso intermitente (≥ 4 prescrições/ano) na asma

ORs de evento adverso específico associado ao uso de ≥ 4 ciclos de CO no ano



Resultados de coorte retrospectiva de pacientes com diagnóstico de asma de 2000 a 2014
Banco de dados de seguradora de saúde (MarketScan) (N=228.436)

*OR = odds ratio ou razão de chance

Impacto da Asma Grave no Brasil

90,5% dos pacientes com asma grave foram hospitalizados pelo menos uma vez devido a exacerbação por asma

63% dos pacientes reportaram ≥ 5 hospitalizações

34% foram hospitalizados pelo menos uma vez no ano anterior ao estudo

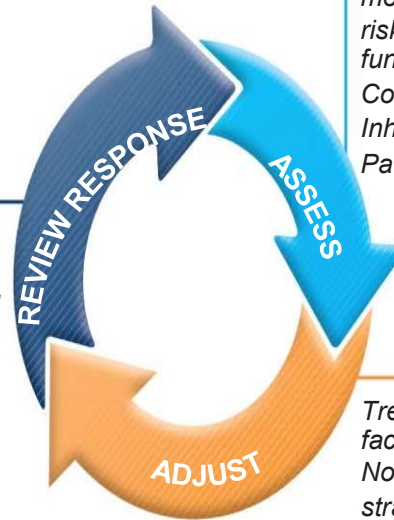
50% necessitaram internação em UTI devido a uma exacerbação e 38% reportaram intubação

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies Education & skills training
Asthma medications

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

controller options

PREFERRED RELIEVER

reliever option

STEP 1

As-needed low dose ICS-formoterol *

Other Low dose ICS taken whenever SABA is taken †

STEP 2

Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol *

Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †

As-needed low dose ICS-formoterol *

STEP 3

Low dose ICS-LABA

Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA #

STEP 4

Medium dose ICS-LABA

High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA #

STEP 5

High dose ICS-LABA
Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R

Add low dose OCS, but consider side-effects

As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)

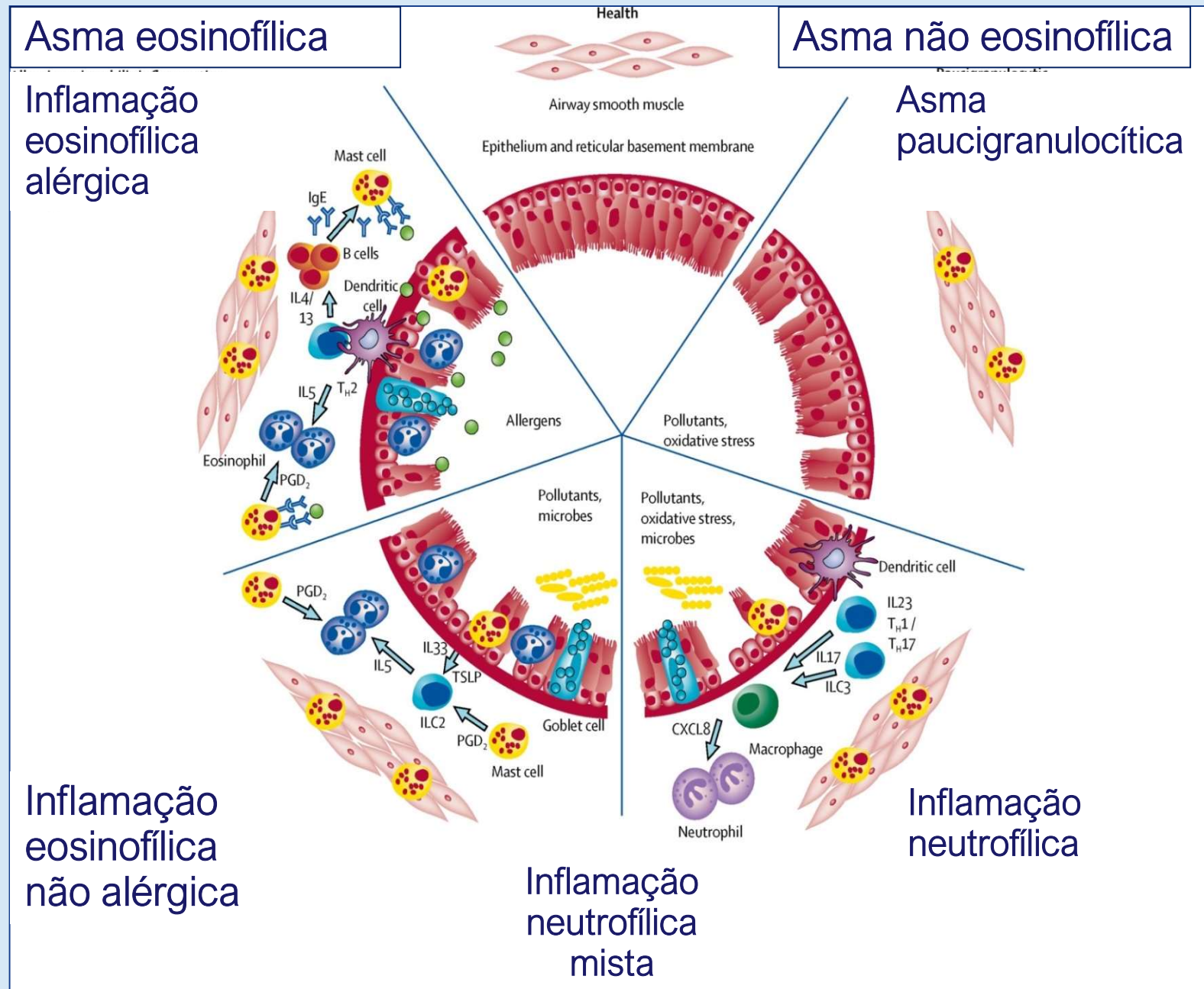
* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)

† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

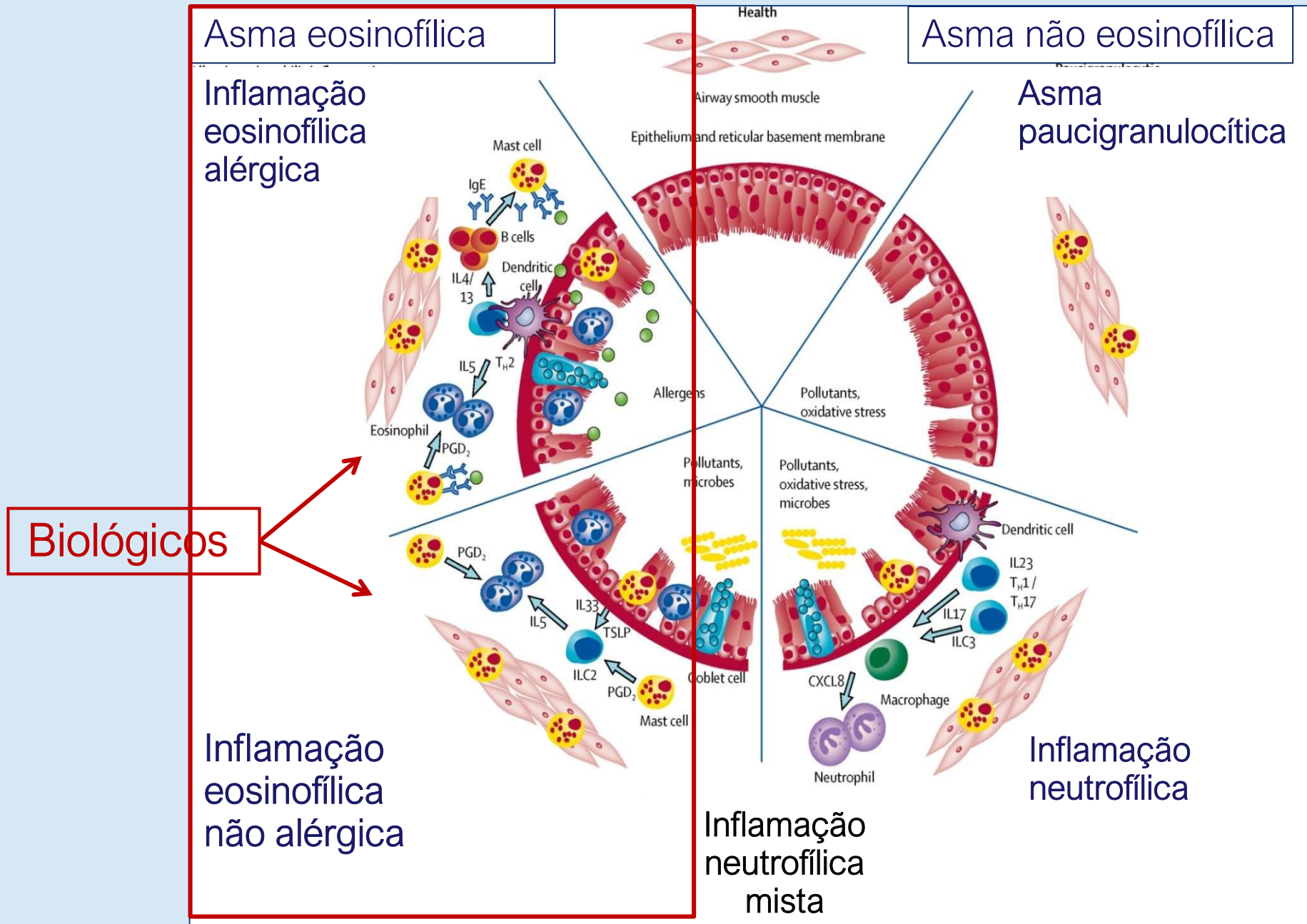
‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV₁ >70% predicted

Fenótipos de Asma



Fenótipos inflamatórios de asma



Benralizumabe

Forma de Apresentação:

- Fasenra® é apresentado em solução injetável de 30mg/mL em embalagem com seringa preenchida contendo 1 mL

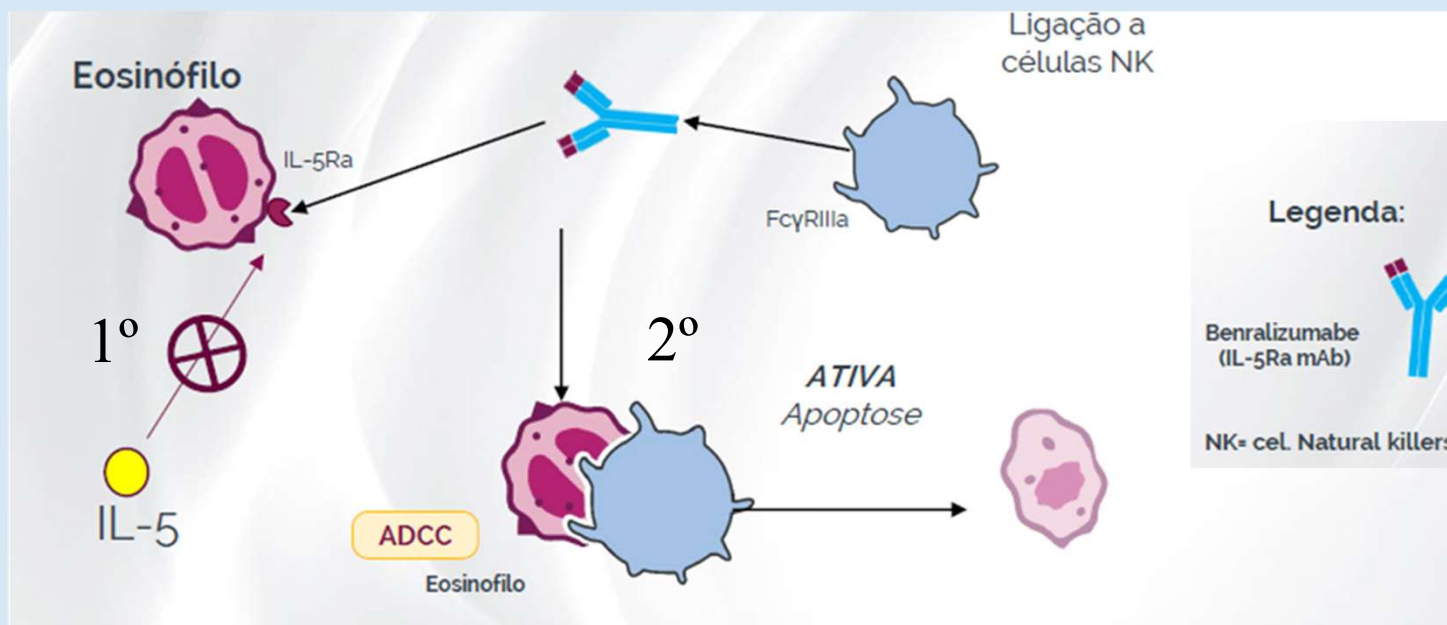
Posologia:

- Administração via subcutânea
- Dose: 30 mg a cada 4 semanas nas três primeiras doses e, posteriormente, a cada 8 semanas

Descrição da tecnologia em saúde

benralizumabe: Mecanismo de ação

Duplo mecanismo de ação: benralizumabe é um anticorpo monoclonal anti-eosinofílico que se liga diretamente a superfície do eosinófilo, 1º-bloqueando sua interação com a IL-5 e 2º-estimulando de forma ativa a sua apoptose (morte celular) através do mecanismo de ADCC pelas células Natural killers.



Velocidade do efeito
pico no sangue:
< 24 Hrs

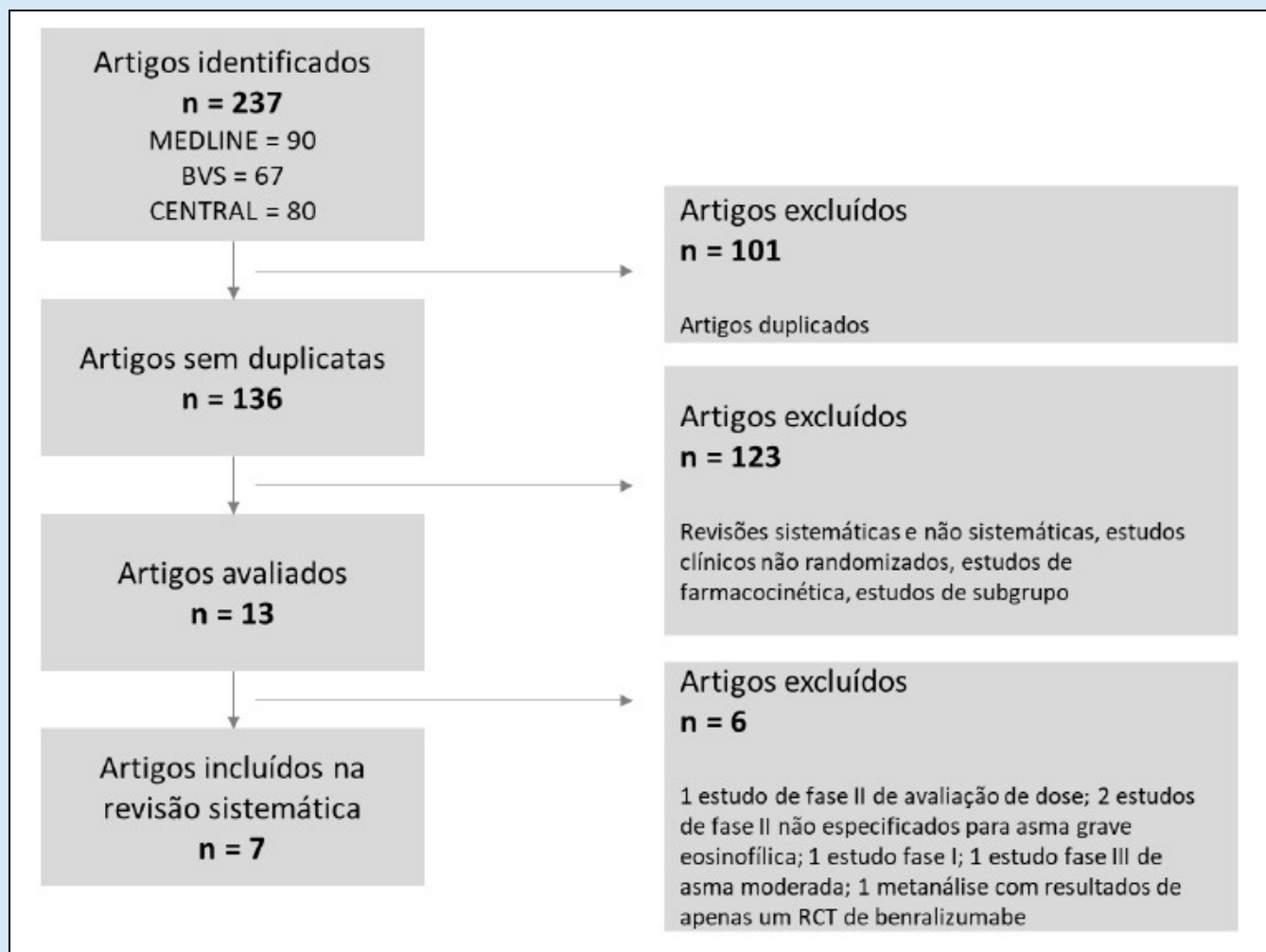
Grau da redução de EOS
após 3 doses:
96% (pulmão)

Grau da redução de EOS:
100% (medula óssea)

Síntese das evidências científicas

- Pergunta estruturada: Benralizumabe é eficaz e seguro como tratamento adjuvante da asma grave eosinofílica em adultos?
- P (população): pacientes com asma grave eosinofílica
- I (intervenção): Benralizumabe em combinação com altas doses de CI + LABA
- C (comparador): terapia padrão com CI + LABA \pm CO
- O (Desfechos): eficácia e segurança
- T (tipo de estudos): ensaios clínicos randomizados controlados e metanálises

Pergunta: Benralizumabe é eficaz e seguro como tratamento adjuvante da asma grave eosinofílica em adultos?



Desfechos clínicos

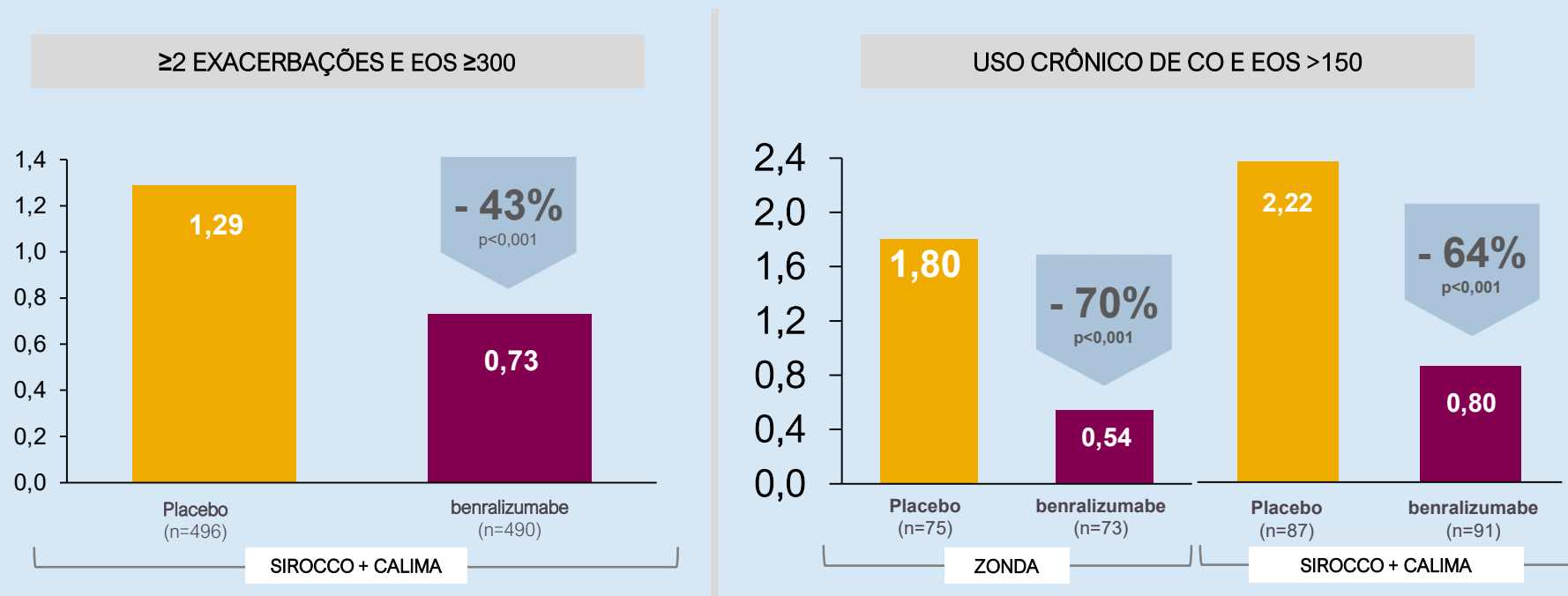
Taxa anual de exacerbações
Escore de sintomas
Qualidade de vida
Função pulmonar (VEF₁)
Uso de CO
Efeitos adversos

Estudos Fase III de benralizumabe: SIROCCO + CALIMA ; ZONDA

Resultados: Taxa anual de exacerbações

Benralizumabe reduz significativamente a taxa anual de exacerbações em 43-70% comparado ao placebo.

Taxa anual de exacerbações comparada ao placebo



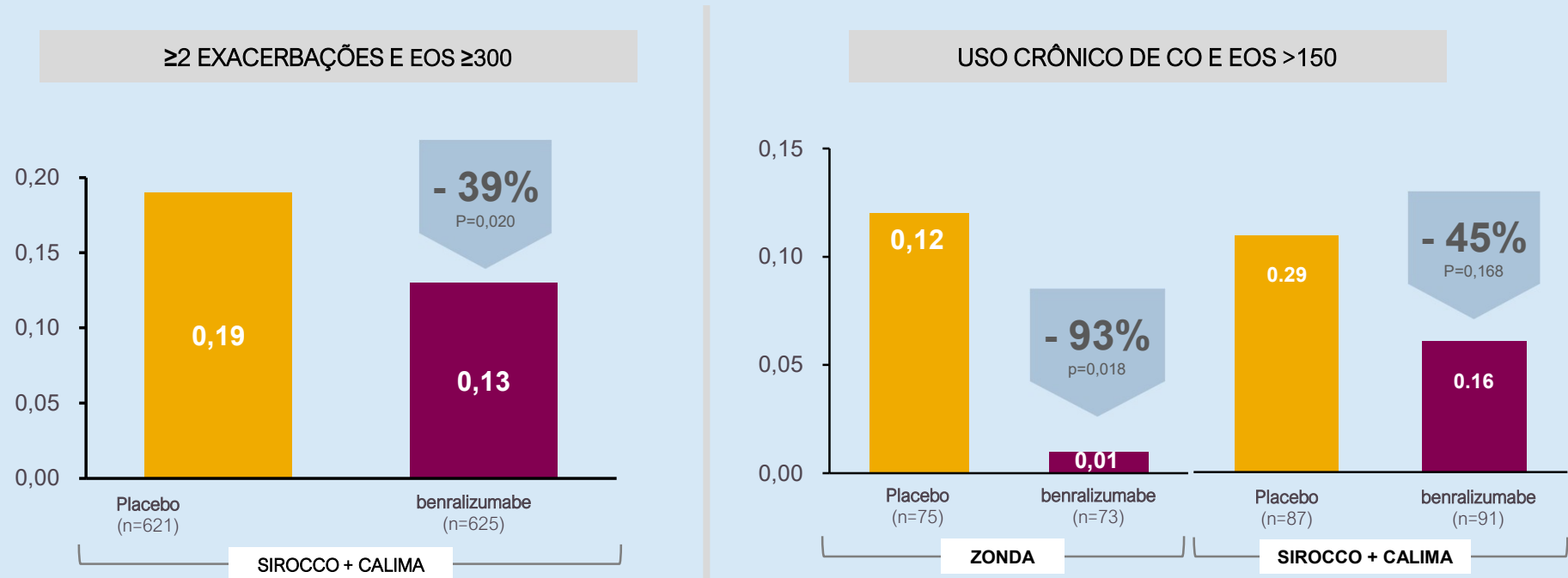
Fonte: Fitzgerald JM et al. Lancet. 2016. 388(10056):2128-41; Bleecker ER et al. Lancet. 2016;388(10056):2115-27; Nair P et al. NEJM. 2017. 376(25):2448-58

Estudos Fase III de benralizumabe: SIROCCO + CALIMA ; ZONDA

Resultados: Taxa anual de exacerbações que levam à hospitalização

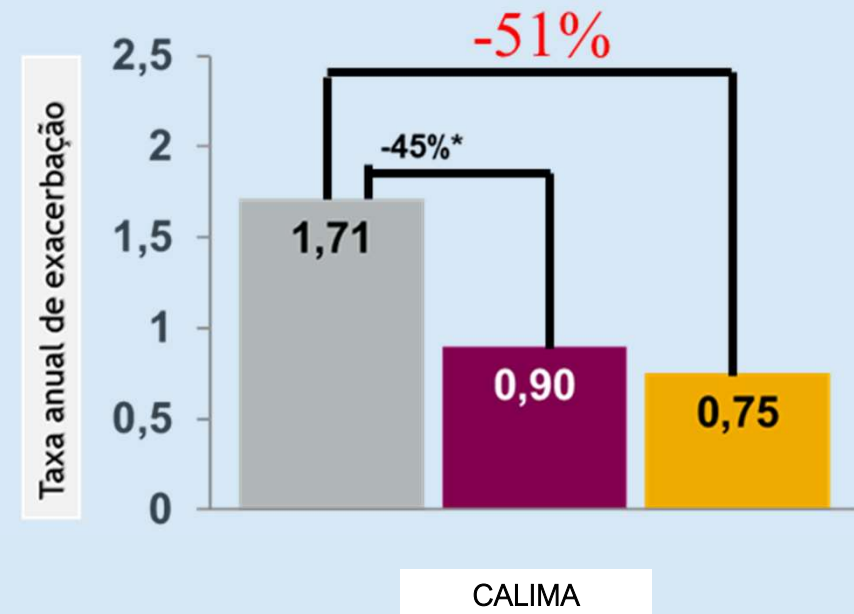
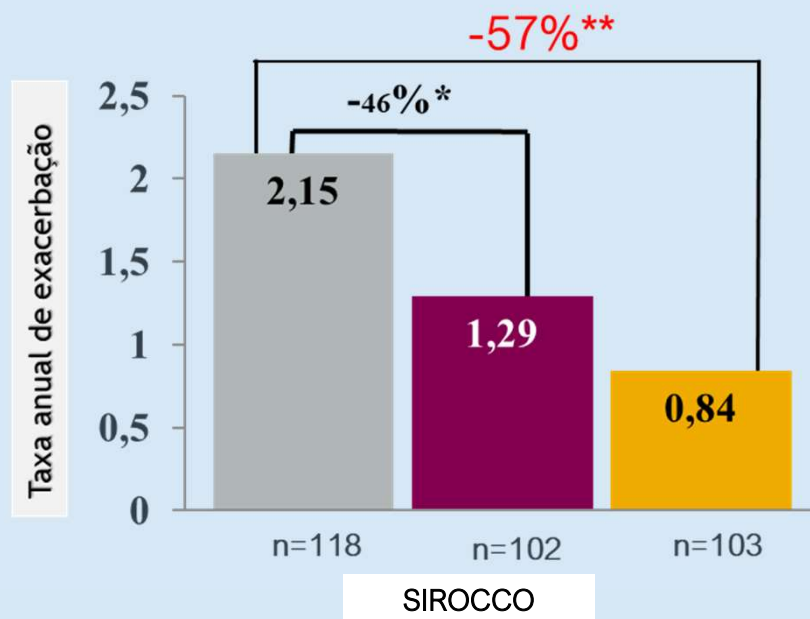
Benralizumabe reduz significativamente a taxa anual de exacerbações que levam à hospitalização em 39 a 93%, comparado ao placebo.

Taxa anual de exacerbações que levam à hospitalização, comparada ao placebo



Estudos Fase III de benralizumabe: SIROCCO + CALIMA ; ZONDA

Resultados: Taxa anual de exacerbações em pacientes com ≥ 3 exacerbações

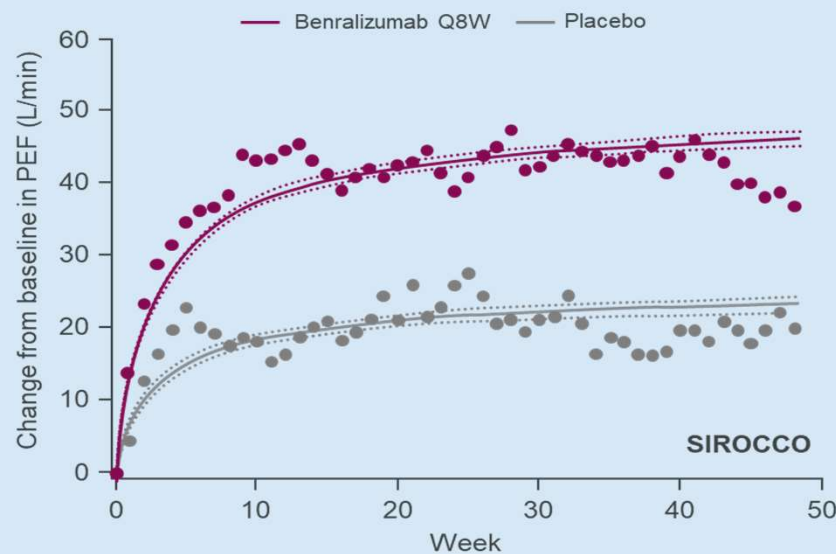


- Paciente com histórico de ≥ 3 exacerbações representaram ~40% da população total dos estudos

Análise *post-hoc* estudos fase III: resposta clínica rápida

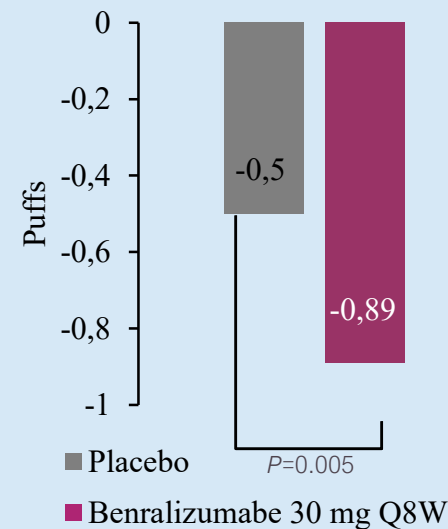
parâmetros clínicos de melhora começam a aparecer já à partir da primeira aplicação

Melhora na pico de fluxo expiratório (PEF)¹ observado após a primeira semana

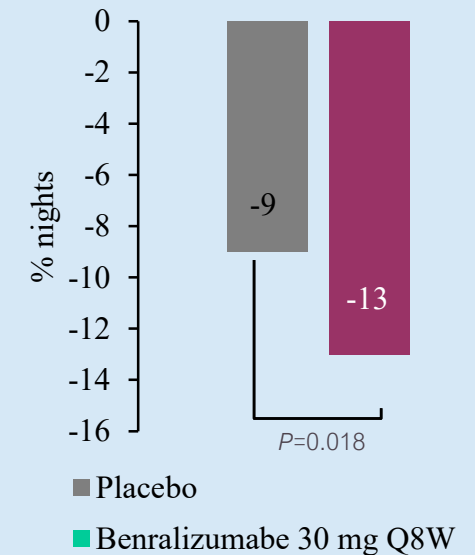


Melhora dos sintomas, com redução do uso de resgate e dos despertares noturnos a partir do dia 3²

Uso de medicação de resgate diária



Despertar noturno necessitando de medicamento de resgate



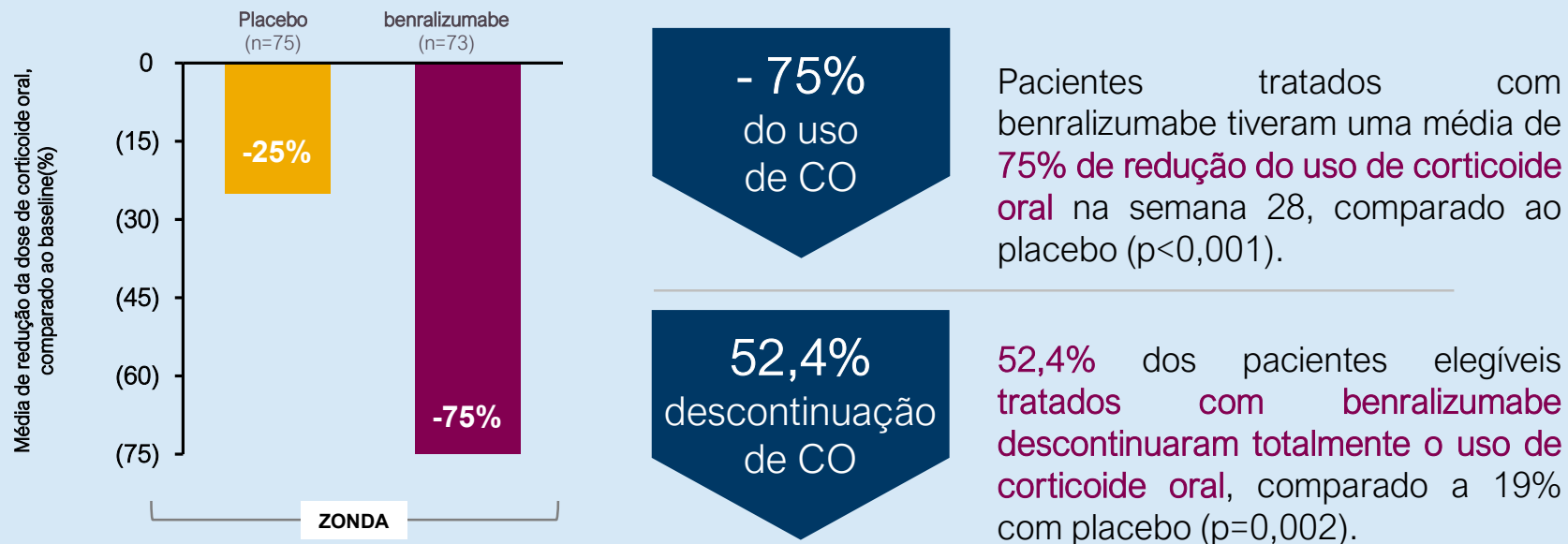
Nota: Resultados em pacientes com eosinófilos ≥ 300 cells/ μ L .
Post-hoc analysis, Valores de P nominal

Estudos Fase III de benralizumabe: Estudo ZONDA (28 semanas)

resultados para pacientes com EOS ≥ 150 cells/ μ L

Resultados: redução do uso de corticoide oral (semana 28)

Benralizumabe reduziu em 75% o uso de corticoide oral, alcançando uma redução 3x maior comparada ao placebo.



Resultados: escore de sintomas e qualidade de vida

Benralizumabe melhorou o controle da asma e a qualidade de vida

Escore de sintomas e qualidade de vida em pacientes com taxa de eosinófilos ≥ 300 cels/ μ L

CONTROLE DA ASMA

Melhora no escore ACQ-6

Alteração média no LS vs placebo:

- SIROCCO: **-1,46** vs -1,17
- CALIMA: **-1,44** vs -1,19 ($P < 0,01$ vs placebo)
- ZONDA: **-1,12** vs -0,57 ($p = 0,001$ vs. placebo)

SINTOMAS DA ASMA

Melhora no escore total de sintomas

Alteração média no LS vs placebo:

- SIROCCO: **-1,30** vs -1,04
- CALIMA: **-1,40** vs -1,16 ($P < 0,05$ vs placebo)
- ZONDA: **-0,71** vs -0,53 ($p = 0,291$ vs. placebo)

QUALIDADE DE VIDA

Melhora no escore AQLQ

Alteração média no LS vs placebo:

- SIROCCO: **1,56** vs 1,26
- CALIMA: **1,56** vs 1,31 ($P < 0,05$ vs placebo)
- ZONDA: **1,08** vs -0,63 ($p = 0,004$ vs. placebo)

*Valores de P reportados são nominais, resultados descritivos apenas

Diferença mínima clinicamente importante para ACQ-6 e AQLQ são de -0.5 pontos e 0.5 pontos, respectivamente. Escala de sintomas da asma: escore total de 0 a 6

LS= quadrados mínimos

Benralizumabe – Segurança

Resultados: Perfil de segurança

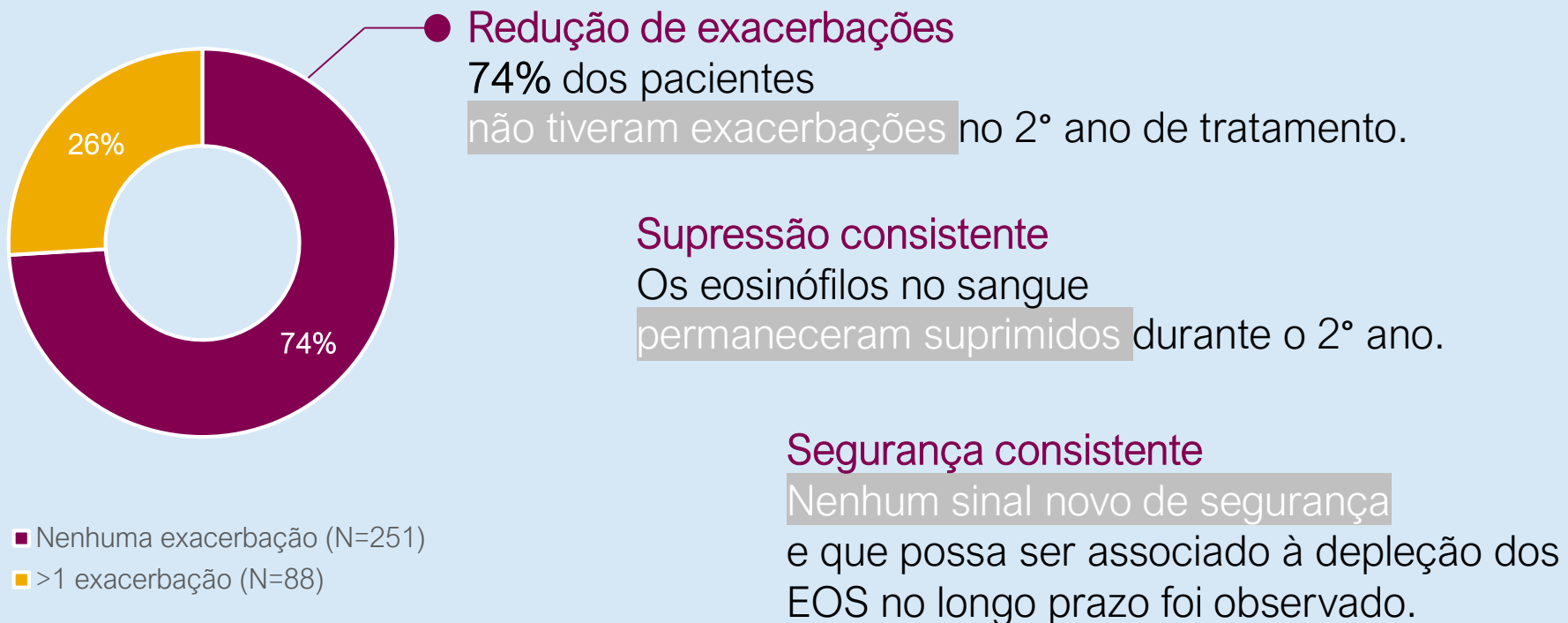
Benralizumabe demonstrou um perfil de segurança aceitável e similar ao placebo.

PARÂMETRO	SIROCCO e CALIMA agrupados (≥2 exacerbações prévias e EOS ≥300/μL)		ZONDA (uso crônico de CO e EOS ≥150/μL)		SIROCCO e CALIMA agrupados (uso crônico de CO e EOS ≥150/μL)	
	Benra Q8W (N=490)	Placebo (N=496)	Benra Q8W (N=73)	Placebo (N=75)	Benra Q8W (N=91)	Placebo (N=87)
Qualquer EA	366 (74.7)	385 (77.6)	55 (75.3)	62 (82.7)	78 (85.7)	78 (89.7)
Qualquer EA que levaram à descontinuação	12 (2.4)	3 (0.6)	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.1)	1 (1.1)
Qualquer EA grave	61 (12.4)	69 (13.9)	7 (9.6)	14 (18.7)	16 (17.6)	18 (20.7)
Pneumonia	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (2.7)	3 (4.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
Pneumonia bacteriana	0 (0.0)	3 (0.6)	NR	NR	0 (0.0)	1 (1.1)

&ZONDA EOT: 28 semanas; SIROCCO EOT: 56 semanas; CALIMA EOT: 48 semanas

Estudo BORA

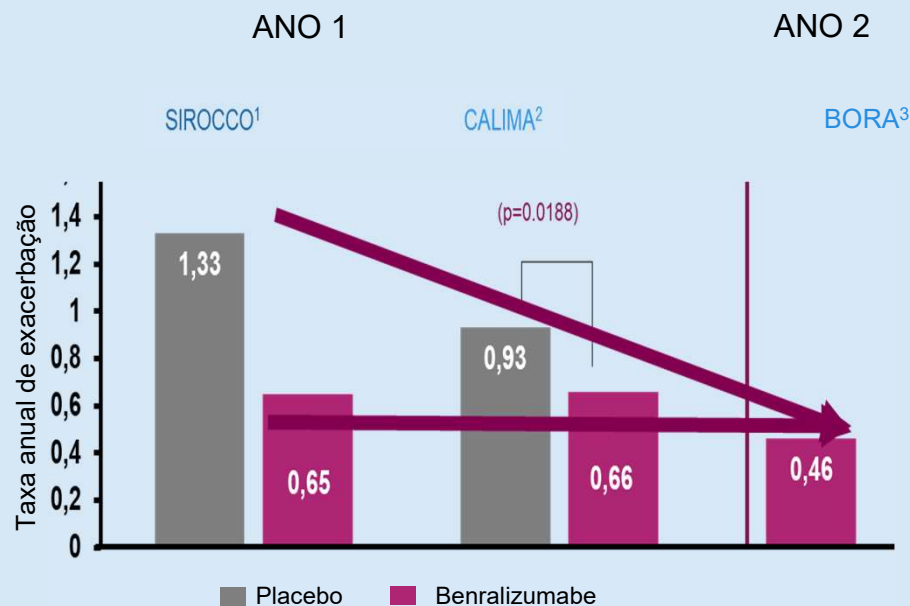
Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, fase III de extensão para avaliar a segurança e tolerabilidade de benralizumabe em longo prazo.



N=1926 pacientes oriundos dos estudos SIROCCO E CALIMA

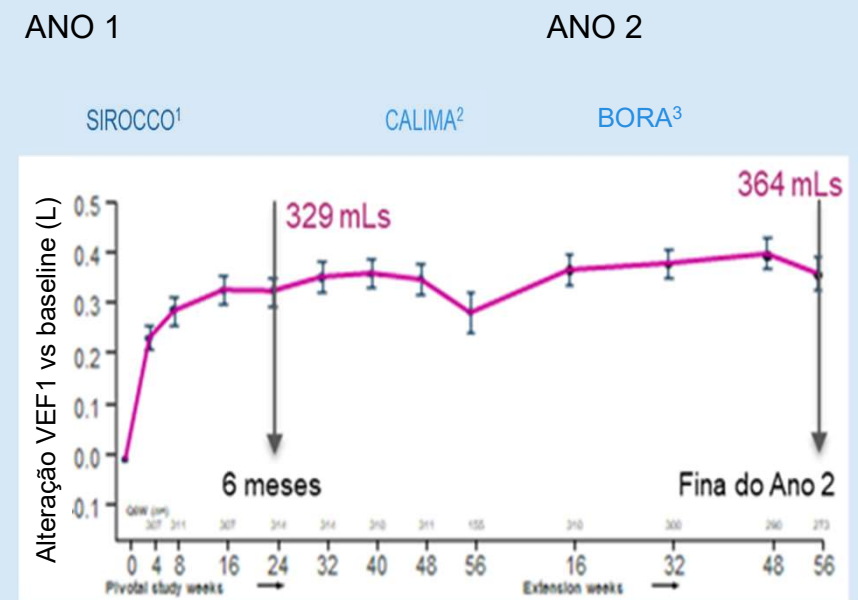
Estudo BORA: Efeito sustentado na redução de exacerbação e melhora da função pulmonar em 2 anos.

Taxa de exacerbação



Adaptado dos dados agrupados Bleeker et al. *Lancet* 2016 ;
Fitzgerald et al. *Lancet* 2016 e Busse et al. *Lancet* 2019

VEF1



Adaptado dos dados agrupados Bleeker et al. *Lancet* 2016 ;
Fitzgerald et al. *Lancet* 2016 e Busse et al. *Lancet* 2019

Capacidade instalada

- Os imunobiológicos já são aplicados na rede pública e privada e a sua execução não implica em demandas tecnológicas (equipamentos e/ou insumos) não disponíveis na saúde suplementar.
- Profissionais envolvidos: médico e enfermeira
- Estrutura física: Hospital-dia
- Profissionais de saúde capacitados: Médicos especialistas em Alergia e Imunologia (n = 1.654) e especialistas em Pneumologia (n = 3.412)

Diretriz de Utilização (DUT) - I

1. O benralizumabe está 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:
 - 3 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

Diretriz de Utilização (DUT) - II

2. Aos 12 meses de tratamento:

Interromper o benralizumabe 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 no uso contínuo de corticosteroides orais, mantendo ou melhorando o controle da asma.



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

Obrigada

www.asbai.org.br

Avaliação Econômica

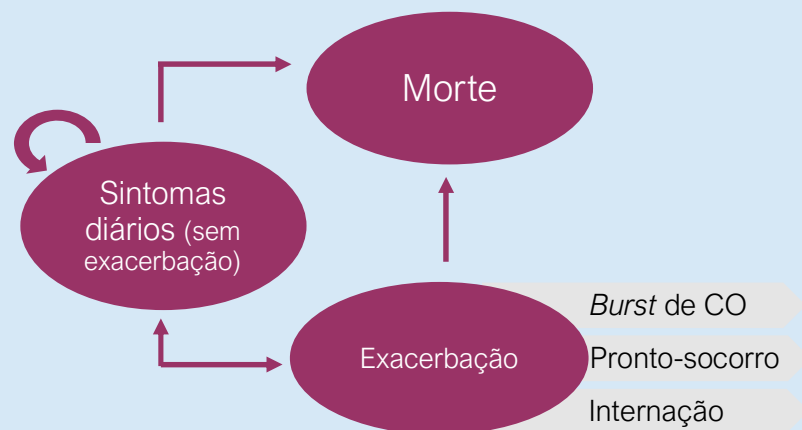
Dossiê técnico | Aspectos econômicos

Parâmetros do modelo

Objetivo	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/ μ L e ≥ 3 exacerbações no ano anterior ou em uso crônico de corticoide oral, comparado ao tratamento padrão (CI+ LABA)
População alvo	Pacientes ≥ 18 anos asmáticos graves não controlados, de caráter eosinofílico, com: contagem de eosinófilos ≥ 300 células/ μ L e três ou mais exacerbações no último ano ou uso crônico de CO
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar brasileiro
Comparadores	Terapia padrão, constituída de altas doses de CI e LABA de manutenção
Desfecho clínico	Episódios de exacerbação e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Os dados clínicos foram obtidos dos estudos fase III de benralizumabe (SIROCCO, CALIMA e ZONDA)
Custos	Médicos diretos (aquisição e administração de medicamentos, manejo das exacerbações relacionadas à asma e das comorbidades relacionadas ao uso de corticoide oral).
Horizonte de tempo	<i>Lifetime</i>

Dossiê técnico | Aspectos econômicos

Análise econômica



Custos de tratamento (PF 18% ICMS)

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

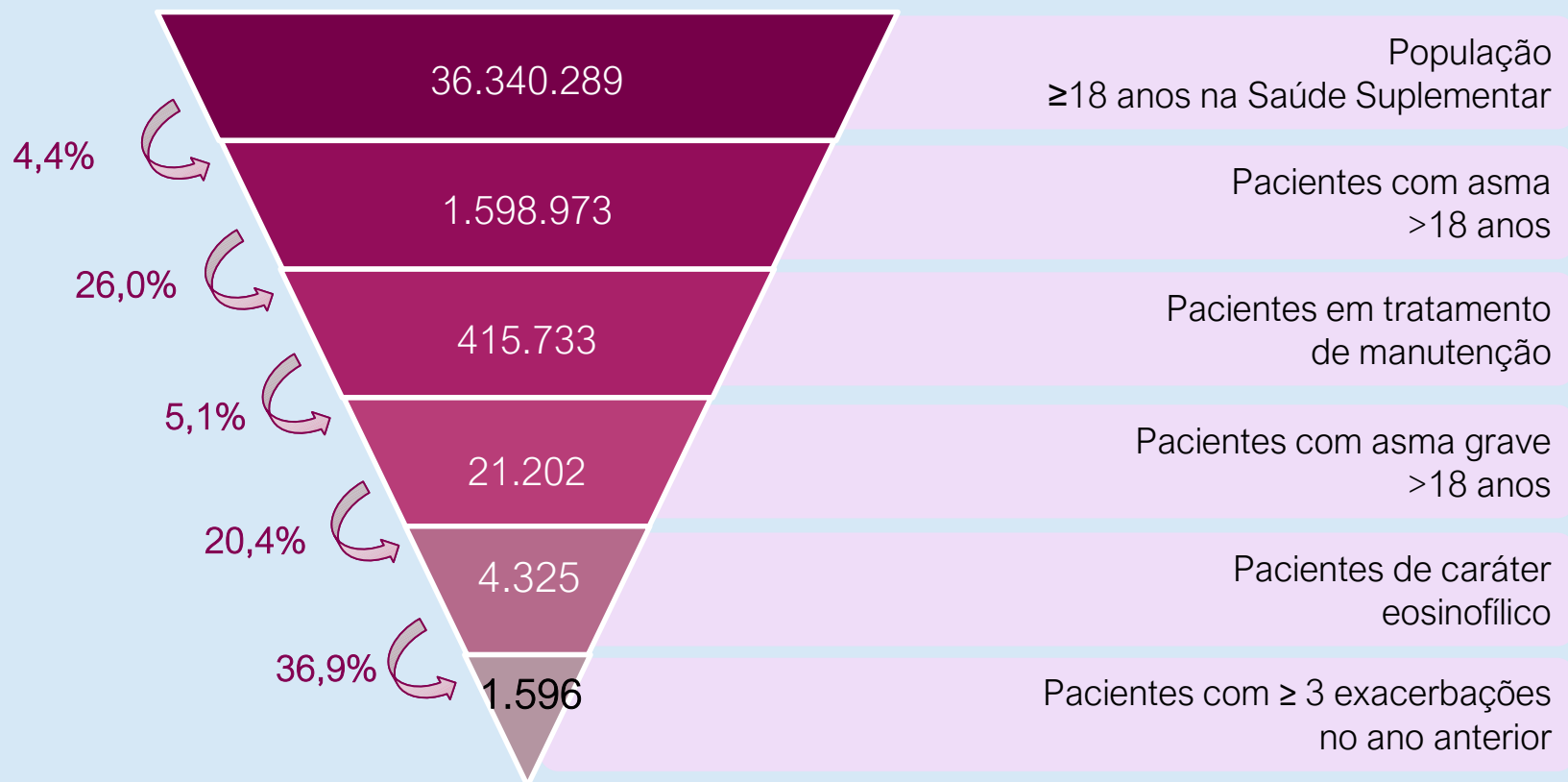
Custos totais do manejo de exacerbações

Tipo de exacerbação	Benralizumabe	Apenas terapia padrão
Burst de CO	R\$ 519,94	R\$ 519,94
Pronto-socorro	R\$ 814,02	R\$ 814,02
Internação	R\$ 15.244,76	R\$ 29.372,21

Incremental	Benralizumabe + terapia padrão vs terapia padrão
Custo incremental	R\$ 286.909,85
△ Exacerbações	-4,83
RCEI (exac)	R\$ 59.381/exacerbação evitada
△ QALY	0,67
RCEI (QALY)	R\$ 427.751/QALY

Dossiê técnico | Aspectos econômicos

Definição da população-alvo



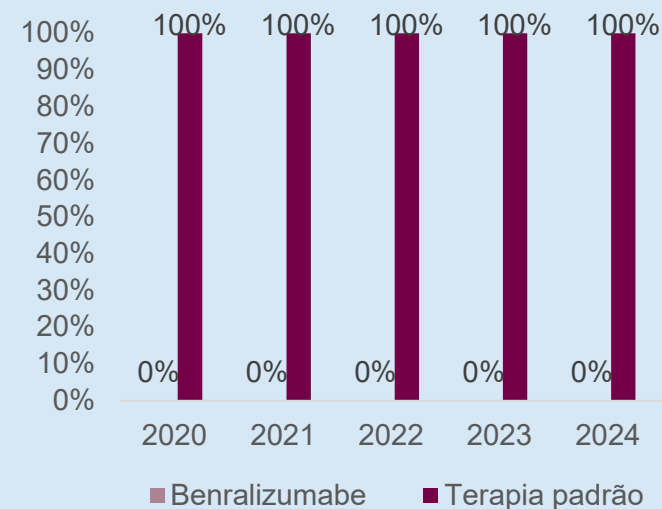
Dossiê técnico | Aspectos econômicos

Impacto Orçamentário

Número de pacientes	2020	2021	2022	2023	2024
Total	1.606	1.616	1.626	1.636	1.646
Terapia padrão	1.445	1.374	1.301	1.227	1.152
Benralizumabe	161	242	325	409	494

Cenário atual

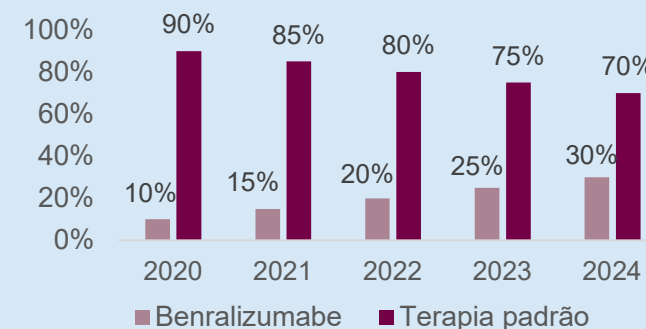
Market share



Resultados

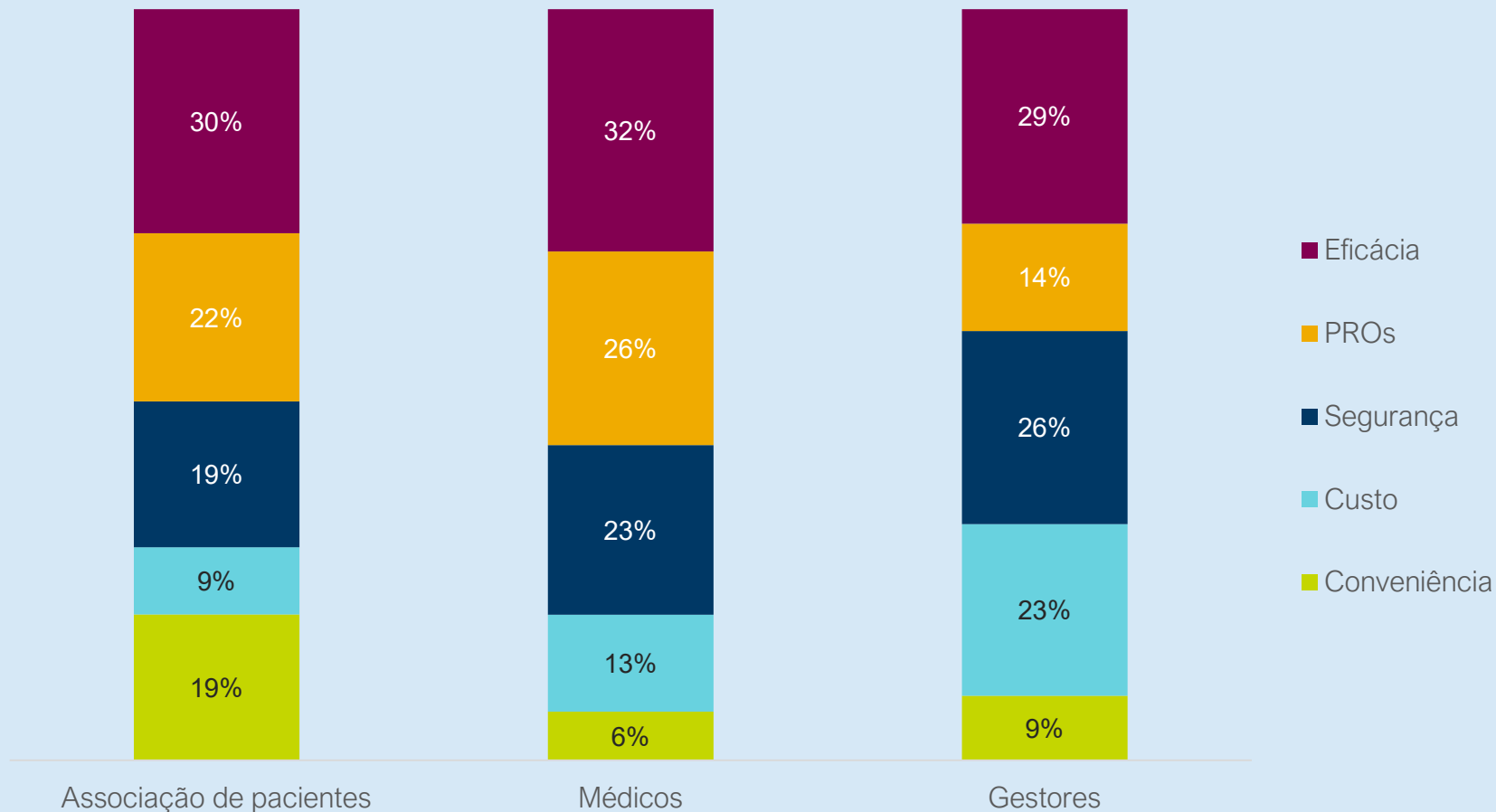
Ano	Cenário Atual	Cenário Alternativo	Impacto Orçamentário Incremental
2020	R\$ 34.017.758	R\$ 44.894.814	R\$ 10.877.056
2021	R\$ 23.283.314	R\$ 32.777.130	R\$ 9.493.816
2022	R\$ 23.179.296	R\$ 34.471.844	R\$ 11.292.548
2023	R\$ 23.070.676	R\$ 35.651.705	R\$ 12.581.028
2024	R\$ 22.956.905	R\$ 36.398.949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

Cenário proposto



Análise de Decisão Multicritério | MCDA

Importância de cada critério na perspectiva de cada grupo de stakeholders (associação de pacientes, médicos e gestores).






Comparações indiretas por população ajustada (MAIC)

ESTUDO	DESFECHO	BENRALIZUMABE VS MEPOLIZUMABE	
SIROCCO/CALIMA vs DREAM/MENSA	Taxa anual de exacerbações clinicamente significativas RR (95% IC)	0,94 (0,78; 1,13)	+6% de redução
	VEF1 pré-broncodilatador na semana 32 L (95% IC)	0,03 (-0,06; 0,12)	Melhora de +30 mL
	Exacerbações que resultam em hospitalização RR (CI 95%)	1,00 (0,57; 1,75)	Sem diferença
ZONDA vs SIRIUS	Redução da dose de corticoide oral na semana 24 % (95% IC)	6,08 (-22,22; 34,38)	+6% de redução
	Redução completa do uso de corticoide na semana 24 OR (95% IC)	2,32 (0,48; 11,15)	2,32 mais chance
	Taxa anual de exacerbações clinicamente significativas RR (95% IC)	0,56 (0,28; 1,13)	+44% de redução

Conclusão: A MAIC publicada em 2018 demonstrou que, após os ajustes nas características da população do estudo no baseline, que diferiam entre os estudos de benralizumabe e mepolizumabe, as reduções nas taxas de exacerbação foram similares e as melhorias no VEF1 foram levemente superiores com benralizumabe, mas não estatisticamente significativas. Já a MAIC publicada em 2019 indicou que benralizumabe e mepolizumabe possuem resultados similares na redução da dose de corticoide oral, na redução completa do uso de corticoide oral e na redução da taxa anual de exacerbação.

Avaliação por agências internacionais de ATS

Pareceres técnicos internacionais

AGÊNCIA	
 NICE	Benralizumabe foi recomendado para pacientes em tratamento otimizado com CI/LABA que apresentem EOS ≥ 300 com uso crônico de CO ou ≥ 4 exacerbações nos últimos 12 meses ou que tenham recebido corticoide oral em dose equivalente a, pelo menos, 5 mg por dia durante os últimos 6 meses; ou EOS ≥ 400 com ≥ 3 exacerbações nos últimos 12 meses
 CADTH	Benralizumabe foi recomendado para pacientes em tratamento otimizado com CI/LABA, com EOS ≥ 300 e com ≥ 2 exacerbações nos últimos 12 meses; ou EOS ≥ 150 com uso crônico de CO
 PBS	Benralizumabe foi recomendado para pacientes em tratamento otimizado com CI/LABA, com EOS ≥ 300 com uso crônico de CO nos últimos 12 meses, ACQ-5 ≥ 2 no último mês e ≥ 1 exacerbação