

DECLARAÇÃO

Declara estar ciente que o preenchimento dos campos obrigatórios do FormRol, bem como o envio dos documentos obrigatórios, são requisitos para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?

Sim

Declara estar ciente que o preenchimento do FormRol com conteúdo inespecífico, pouco abrangente ou incompatível com as perguntas formuladas poderá trazer prejuízo para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?

Sim

Declara estar ciente que os documentos de envio obrigatório deverão ser elaborados em conformidade com o disposto nos incisos XII a XIV do art. 9º da RN nº 439/2018?

Sim

Declara estar ciente que é obrigatório o envio dos textos completos das evidências científicas referenciadas no parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática?

Sim

Declara que as informações prestadas neste formulário eletrônico são verdadeiras?

Sim

BLOCO I - IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE**Proponente:**

Pessoa Jurídica

CNPJ :

90.742.362/0001-40

Razão social :

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

E-mail da pessoa jurídica:

sbpt@sbpt.org.br

Telefone da pessoa jurídica :

(61) 3245-1030

Endereço da pessoa jurídica :

SCS QUADRA 1 BLOCO K SALA 203

Cidade da pessoa jurídica:

BRASÍLIA

Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:

DF

CEP da pessoa jurídica:

70398-900

Representação no âmbito do COSAÚDE:

Conselho ou Associação de profissionais de saúde

Conselho/Associação profissional:

Medicina

CPF do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

00731354109

Nome completo do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

Felipe de Assis Vidal

E-mail para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

felipevidal@sbpt.org.br

Telefone para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

(61) 9927-72280

Formação profissional do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

Analista de Sistemas

**Declaro que me foram outorgados poderes para
submeter a presente proposta em nome do
proponente pessoa jurídica:** Sim

BLOCO II - PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

Nome da tecnologia em saúde objeto da proposta de atualização do Rol:

MEPOLIZUMABE

Tipo de proposta de atualização do Rol:

Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Justifique o porquê da proposta de atualização do Rol:

A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas que possui mecanismo fisiopatológico complexo, envolvendo interação de fatores genéticos e ambientais. Estima-se que 5,1% de pacientes asmáticos apresentem a forma grave da doença, associando-se à ocorrência de maior morbidade e mortalidade e consequentemente elevando os custos para os sistemas de saúde e para os pacientes e familiares.

Em recente publicação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), evidenciou-se que de 2016 para 2017, houve um aumento de 3,4% no número de procedimentos realizados pelos planos de saúde. No que se refere às internações, esse aumento foi de 6%. Entre as causas das internações, o maior volume foi devido a doenças do aparelho respiratório (551,16 mil), o que indica o grande impacto dessas doenças no sistema de saúde suplementar. Os resultados da revisão sistemática e da overview demonstram que Nucala é eficaz, efetivo e o perfil de segurança é comparável ao grupo placebo. As evidências disponíveis apresentam consistência e alta qualidade metodológica referentes ao benefício de mepolizumabe na redução das exacerbações clinicamente significativas que acarretam uso de corticoide oral, visitas a emergência ou hospitalizações, estas últimas preditoras de mortalidade nos pacientes com asma grave. O uso de longo prazo dos corticoides orais podem levar a sérios e às vezes irreversíveis efeitos adversos e complicações. Mepolizumabe utilizado com a terapia de manutenção reduz as doses de corticoide oral utilizadas pelos pacientes, melhora o controle da asma e a qualidade de vida relacionada à saúde, tendo sido recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e por outras agências como Canadá e Austrália como uma opção para o tratamento da asma eosinofílica refratária em adultos. Atualmente, não há no rol de procedimentos da ANS tratamento disponível para esses pacientes. Nesse sentido, o presente documento objetiva solicitar a incorporação de Nucala (mepolizumabe) no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS.

Apresente a proposta de atualização do Rol, especificando a indicação de uso da tecnologia em saúde no âmbito da Saúde Suplementar:

Indicação Clínica

É indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos ≥ 18 anos de idade, conforme aprovação regulatória no Brasil. Em função da inibição seletiva da inflamação eosinofílica, mepolizumabe associado à terapia padrão resultou em importantes ganhos terapêuticos como redução das exacerbações de asma, melhora da qualidade de vida e redução do uso de corticoide oral (BULA DE NUCALA).

BLOCO III - PROBLEMA DE SAÚDE

Descrição da doença/condição de saúde relacionada a proposta de atualização do Rol:

Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem um grande problema de saúde pública mundialmente reconhecido (BRASIL, 2016). Dados da Organização Mundial de Saúde revelam que essas doenças são responsáveis pela morte de 41 milhões de pessoas a cada ano, o equivalente a 71% do total de mortes ocorridas no mundo. A cada ano, 15 milhões de pessoas morrem prematuramente (entre 30 e 69 anos) devido a uma DCNT (WHO, 2018). Entre as DCNT, as doenças respiratórias, tais como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), destacam-se como uma das maiores causas de mortalidade, sendo responsáveis por 3,9 milhões de mortes por ano. Essas doenças causam extremo impacto nas famílias e na sociedade, pois prejudicam a saúde e o bem-estar dos pacientes (WHO, 2018). De acordo com a Organização Mundial da Saúde:

"as pessoas com asma possuem menos possibilidade de trabalhar ou de cuidar da família. As crianças com asma têm mais probabilidade de faltar repetidamente à escola. As despesas com tratamentos, consultas de urgência, internações e tratamentos inadequados constituem uma enorme sobrecarga financeira para os sistemas de saúde carentes." (WHO, 2008)

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, predominantemente das vias inferiores, que apresenta em seu mecanismo fisiopatológico e etiológico uma complexa interação de fatores ligados a aspectos genéticos e

ambientais (KONTAKIOTI, 2014). O termo “asma” é amplamente empregado e expressa um grupo de sintomas clínicos secundários à obstrução (limitação do fluxo aéreo) reversível e hiperresponsividade brônquica (WENZEL, 2012). Nos últimos anos, devido às dificuldades no reconhecimento das várias formas de apresentação clínica da doença e da pouca caracterização do padrão inflamatório associado à ela, tem sido proposta a identificação da asma segundo alguns fenótipos clínicos, representados de um modo geral como “asma de início precoce” e “asma de início tardio”, tendo como principal objetivo aperfeiçoar o reconhecimento, diagnóstico e tratamento medicamentoso e não medicamentoso da condição (KONTAKIOTI, 2014; WENZEL, 2012; A PLEA, 2006; FAJT, 2015; CHUNG, 2016).

O impacto da asma é estimado em 300 milhões de pessoas no mundo e em 2025 este número possivelmente chegará a 400 milhões de pessoas. Em países desenvolvidos, a doença atinge de 5 a 10% da população em geral e nos países em desenvolvimento a prevalência pode chegar até 25%. Nesse sentido, a asma representa um grande impacto econômico e social, sendo responsável por perda da produtividade, queda da qualidade de vida, uso de serviços de saúde ambulatoriais, hospitalizações e mortalidade, sobretudo, em grupos etários mais vulneráveis como crianças, adolescentes e gestantes (MASOLI, 2004; SILVA, 2013; GINA, 2016; PAWANKAR, 2014; SOLÉ, 2014).

No Brasil, a prevalência de asma é uma das maiores do mundo (SOLÉ, 2014; MELO, 2016). Estima-se uma prevalência de 24,3% em crianças, 19% em adolescentes (SOLÉ, 2014; MELO, 2016) e 4,4% em adultos (MENEZES, 2013). Por outro lado, apenas 5,1% desses pacientes apresentam a forma grave da asma, que se caracteriza por sintomas persistentes, apesar de um tratamento regular de manutenção da doença de acordo com as diretrizes atuais (CARVALHO-PINTO, 2012).

Segundo a literatura, a mortalidade por asma oscila entre 1,5 e 9 por 100.000 habitantes, considerando-se todas as faixas etárias. Uma análise dos dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Sistema Único de Saúde (SIM-SUS) – DATASUS, no período de 2008 a 2015, aponta que a mortalidade média devido à asma é de cinco pessoas por dia, somando uma média de mais de dois mil óbitos por ano (BRASIL. SIM, 2008-2015). Uma análise dos dados da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) no período de 2008 a 2017 demonstrou que ocorreu 363 internações por asma por dia no Brasil e que o gasto com todas essas internações chegou a 5,8 milhões de reais (BRASIL. AIH, 2008-2017).). Estudo recente publicado sobre o impacto da asma no Brasil (2008-2013) também evidenciou que houve um aumento em aproximadamente 25% na taxa de mortalidade hospitalar no período analisado, o que pode indicar uma necessidade não atendida daqueles pacientes asmáticos que não respondem aos tratamentos disponíveis ou um possível aumento na gravidade dos casos de asma que geram internações (CARDOSO, 2017).

No que se refere ao setor de saúde suplementar, não foram encontrados dados especificamente de asma, mas em recente publicação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS, 2018), evidenciou-se que de 2016 para 2017 houve um aumento de 3,4% no número de procedimentos realizados pelos planos de saúde. No que se refere às internações, esse aumento foi de 6%. Entre as causas das internações, o maior volume foi devido a doenças do aparelho respiratório (551,16 mil). Além disso, em levantamento realizado no TABNET Saúde Suplementar, é possível verificar os repasses realizados pelas operadoras para o Sistema Único de Saúde (SUS) em função de AIH por asma, e no período de 2006 a 216 foram computados 26.458 procedimentos AIH referentes a planos de saúde que foram internados no SUS e repassados para o SUS. Diante de todo esse grande impacto da asma para o sistema de saúde brasileiro como um todo, torna-se imprescindível estratégias eficazes e individualizadas de tratamento como garantia de melhora de qualidade de vida da população.

Asma Grave

Há um grupo de pacientes que não obtém o controle dos sintomas com a terapia habitual otimizada para asma. As causas frequentes do insucesso certamente recaem sobre falta de adesão ao tratamento, a técnica inadequada de uso das medicações inalatórias e a exposição a fatores ambientais desencadeantes de exacerbações de asma, sendo alguns deles evitáveis e outros não. Entretanto, evidências crescentes sugerem que em um grupo de pacientes com asma refratária persistente, os tratamentos habituais, via de regra, são ineficazes. Nesse sentido, a asma pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada (SBPT, 2012; GINA, 2018). A falta de controle adequado dos sintomas da asma contribui para o importante impacto negativo que a doença acarreta na vida dos pacientes, bem como está fortemente associada com o aumento do risco de exacerbações (GINA, 2018).

A Iniciativa Global para Asma (GINA) classifica a doença em diferentes níveis de gravidade, de acordo com uma análise retrospectiva do tratamento necessário para que o paciente atinja o controle dos sintomas e das exacerbações. O nível de gravidade não é, portanto, uma classificação estática, pois o tratamento pode ir sendo modificado ao longo dos meses e anos. De acordo com a GINA, a asma leve é uma doença que é bem controlada nas etapas 1 e 2 de tratamento, a asma moderada é aquela bem controlada na etapa 3 e a asma grave é aquela que necessita que o paciente seja mantido nas etapas 4 e 5 de tratamento para evitar descontrole ou aquela que se mantém não controlada apesar deste alto nível de tratamento (GINA, 2018).

Diagnóstico - Padrão ouro para o diagnóstico da doença/condição de saúde:

Do ponto de vista prático, a GINA e a força tarefa ATS/ERS de asma grave recomendam que devam ser distinguidos 3 tipos de asma com dificuldade de obtenção do controle, quais sejam: Asma não tratada, Asma difícil de tratar e Asma grave Refratária ao tratamento (GINA, 2018; CHUNG, 2014).

A asma não tratada tem a ver com aspectos sociais relacionados ao acesso e deficiência da educação em asma, falta de aderência por não concordância com o tratamento ou dificuldade em utilizar os medicamentos inalatórios controladores. Alguns fatores devem ser considerados nesse caso, entre eles verificar junto ao paciente o uso inadequado dos dispositivos inalatórios, determinar os aspectos relacionados com a falta de adesão e avaliar os fatores relacionados com a dificuldade de acesso aos medicamentos.

A asma difícil de tratar - ou asma de difícil controle - é caracterizada pelo controle insuficiente da doença e pelo alto risco de exacerbações ainda que o paciente esteja em uso de altas doses de medicamentos controladores. Dentre os fatores mais importantes que devem ser relacionados a esse tipo de asma de difícil controle destacam-se a exposição ambiental agressiva (seja no domicílio ou ambiente de trabalho), o tabagismo e as comorbidades. O tabagismo, seja ele passivo ou ativo, é responsável pela potencialização do processo inflamatório e pelo aumento da resistência dos receptores de corticoides. O uso concomitante de medicamentos que podem dificultar o controle da doença, como os medicamentos da classe dos Beta-bloqueadores, também deve ser levado em consideração.

Uma ampla gama de comorbidades pode influenciar no controle da asma, dificultando, assim, seu controle. Dentre elas, destacam-se:

- Doenças naso-sinusais: A teoria da via aérea única é hoje consagrada na fisiopatologia da asma. Sabe-se que cerca de 80% dos asmáticos podem apresentar concomitantemente rino-sinusopatia, sendo seu descontrole fator importante no não controle da asma (BRESCHIANI, 2001);

- Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE): Estima-se que perto de 40% dos asmáticos sejam portadores de RGE com significância clínica. A entrada de ácido na porção terminal do esôfago estimula neuro-receptores parassimpáticos que, por reflexo envolvendo os nervos glossofaríngeo e vago, desencadeiam broncoespasmo. Por outro lado, a negativação da pressão intra-torácica decorrente do aumento do esforço ventilatório contra uma resistência aérea elevada predispõe ao refluxo ácido para o esôfago (DENLINGER 2016);
- Doenças Psiquiátricas: pacientes psiquiátricos apresentam maior morbidade e mortalidade pela asma. A causa dessa associação é a inter-relação de 3 fatores presentes nessa condição: depressão com hipoatividade, má adesão aos medicamentos inalatórios e piora dos sintomas de asma. Além disso se associa a hipopercepção da doença e interação medicamentosa dos fármacos psiquiátricos utilizados. Portanto, o doente psiquiátrico deve ser tratado com maior supervisão, devendo os cuidadores serem rigorosamente orientados com relação ao tratamento da asma (LONNEKE, 2015);
- Aspergilose pulmonar: uma doença desencadeada pela reação de hipersensibilidade à presença do fungo *Aspergillus fumigatus* nas vias aéreas. O diagnóstico se faz pela elevação dos títulos no exame sorológico e reação intradérmica positiva. Os pacientes cursam com elevação do nível de IgE sérico, podendo também apresentar grandes eosinofílias (KNUTSEN, 2017);
- Obesidade: A asma induzida por obesidade não tem necessariamente relação com atopia, tem predominância no sexo feminino e caracteriza-se pelo início tardio. A asma relacionada com a obesidade pode manifestar-se como asma de difícil controle, e parece estar relacionada com disparadores tais como refluxo gastroesofágico, que pode levar a sintomas de asma na vigência da tosse. Parece existir relação entre a obesidade e a asma não-T2. Por outro lado, pacientes asmáticos Th-2 com início precoce podem piorar a asma na vigência da obesidade, e existe proporcionalidade entre o IMC e a intensidade dos sintomas e taxa de exacerbações. Índices mais elevados de IMC estão relacionados com maior atividade de mediadores inflamatórios e pró-inflamatórios, como liponectina, adiponectina, TNF, e Interleucina 6. Independente do real estabelecimento da fisiopatologia da asma na obesidade, está bem estabelecido que a perda de peso, seja por medidas dietéticas ou advinda da cirurgia bariátrica, tem relação com a melhora dos sintomas de asma e redução da taxa de exacerbações (FARZAN, 2013);
- Disfunção de corda vocal: Condição psicossomática caracterizada pela adução das cordas vocais na inspiração e a abdução na expiração. Isso provoca obstrução da via respiratória na inspiração e estridor, o que é frequentemente confundido com asma, ou pode ser considerada uma comorbidade da asma que frequentemente compromete seu controle com medicamentos apropriados;

A asma grave, refratária ao tratamento, se caracteriza pelo fato do paciente manter-se sem o controle da doença e apresentar exacerbações frequentes, mesmo tendo acesso à medicação, apresentando boa aderência ao tratamento estabelecido e utilizando os medicamentos controladores de forma adequada. Nesse caso, em que pese o diagnóstico, o manejo dos fatores relacionados à asma não tratada e asma de difícil controle terem sido convenientemente adotados, o paciente permanece descontrolado, mesmo recebendo os medicamentos controladores adequados às etapas 4 ou 5 de tratamento, de acordo com a GINA.

A asma grave refratária apresenta elevado grau de heterogeneidade inflamatória e padrões moleculares que caracterizam sub-grupos de pacientes com endótipos específicos. Provavelmente esses endótipos são decorrência de transformações epigenéticas, que modificam um componente fenotípico original. A caracterização de endótipos tem amplas implicações para intervenções terapêuticas específicas, fundamento da Medicina de Precisão (ANDREAS, 2016, MIRANDA, 2004). Entre os endótipos da asma grave refratária destaca-se a asma grave eosinofílica, cujo principal biomarcador é a contagem do número de eosinófilos no hemograma (≥ 150 cel/mm³). Os pacientes que apresentam este endótipo bastante específico manifestam clinicamente uma asma com dificuldade de controle associada à alta taxa de exacerbações clinicamente significantes, mesmo utilizando os medicamentos controladores em doses elevadas.

Tratamento - Conjunto de intervenções em saúde atualmente utilizado no manejo da doença/condição de saúde:

Tratamento Recomendado para asma grave

Considerando que não é possível alcançar a cura da asma grave, o objetivo do tratamento é obter e manter o controle dos sintomas. Nesse sentido, a diretriz internacional da GINA (Global Initiative for Asthma) propõe uma abordagem passo-a-passo do paciente com asma. Este manejo deve ser ajustado em um ciclo contínuo que envolve avaliação, ajuste do tratamento e revisão da resposta (GINA, 2018). A Figura 2 apresenta este passo-a-passo.

Paralelamente ao tratamento medicamentoso proposto, as medidas de controle ambiental e educação em saúde sobre a doença são medidas adjuvantes de importância inquestionáveis (GINA, 2018; LAZARUS, 2010; McClafferty, 2014; BRASIL, 2013) e configuram, portanto, o tratamento não medicamentoso recomendado.

A asma é convencionalmente tratada com corticoides inalatórios. Em caso de falha ou não resposta, quando os corticoides inalatórios isolados não controlam os sintomas, estes medicamentos são associados com beta agonistas de longa duração ou agonistas muscarínicos de ação prolongada. Aos primeiros sinais e sintomas da crise de asma, os broncodilatadores de ação rápida, como por exemplo o salbutamol, podem ser administrados precocemente (Figura 2). Para os pacientes que continuam experimentando limitações das atividades diárias e exacerbações frequentes, mesmo estando no estágio 4 de tratamento do GINA (doses médias a altas de ICS/LABA e/ou outros medicamentos de controle), deve-se considerar o ajuste da terapia para o estágio 5 (GINA, 2018). Pacientes no estágio 5 possuem como opções terapêuticas, além dos medicamentos já citados: tiotrópico; omalizumabe – indicado para pacientes com asma grave alérgica, mediada por Ig-E; e Inibidores de interleucinas IL5 - novas terapias, denominadas “tratamentos alvos”, que visam diminuir os eosinófilos séricos (Figura 2); e, finalmente, corticoides orais sistêmicos para serem utilizados na dose mais baixa possível, que seja efetiva.

O uso crônico dos corticoides orais, como já bem estabelecido, estão associados com eventos adversos graves como osteoporose e risco de fratura, obesidade, hipertensão. Em pacientes com asma grave o seu uso crônico e cumulativo tem sido associado a estes eventos adversos com impacto econômico também relacionado ao tratamento destas comorbidades mostrando a importância de uma estratégia terapêutica alternativa para estes pacientes selecionados. (TREVEO, 2014; BRAUNSTAHL, 2013; HILVERING, 2015; SARNES 2011, BARRY 2017).

Entre os novos moduladores de citocinas, o mepolizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-interleucina 5 (anti-IL5), cuja ação terapêutica ocorre por redução da eosinofilia sérica na medula óssea e, consequentemente, nas vias aéreas. Os ensaios clínicos randomizados (ECR) evidenciaram a redução das exacerbações por asma, a redução das hospitalizações e do uso de corticoide oral, bem como a melhora da função pulmonar, do controle da asma e da qualidade de vida do paciente (MENZELLA, 2015; HILVERING, 2015; FLOOD-PAGE, 2003A; FLOOD-PAGE, 2003B; FLOOD-PAGE, 2007; ORTEGA, 2014).

Prognóstico da doença/condição de saúde:

Há um grupo de pacientes que não obtém o controle dos sintomas com a terapia habitual otimizada para asma. As causas frequentes do insucesso certamente recaem sobre falta de adesão ao tratamento, a técnica inadequada de uso das medicações inalatórias e a exposição a fatores ambientais desencadeantes de exacerbações de asma, sendo alguns deles evitáveis e outros não. Entretanto, evidências crescentes sugerem que em um grupo de pacientes com asma refratária persistente, os tratamentos habituais, via de regra, são ineficazes. Nesse sentido, a asma pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada (SBPT, 2012; GINA, 2018). A falta de controle adequado dos sintomas da asma contribui para o importante impacto negativo que a doença acarreta na vida dos pacientes, bem como está fortemente associada com o aumento do risco de exacerbações (GINA, 2018).

Os pacientes portadores de asma grave são responsáveis por expressiva utilização de serviços de saúde, incluindo internações hospitalares, de forma desproporcional em relação à população de todos os pacientes com asma, por vezes não raras em UTI. Tais pacientes respondem pela maior parte da morbidade, mortalidade, uso de recursos médicos e custos diretos e indiretos relativos ao manejo da asma (KATIAL, 2017; HEKKING, 2015). Estimativas sugerem que os custos dos pacientes com asma grave são três a cinco vezes maior em relação a pacientes com asma não grave (Bahadori, 2009).

Exacerbações na asma

As exacerbações consistem em uma piora dos sintomas da asma, o que normalmente requer um aumento da intensidade do tratamento medicamentoso ou, em casos mais graves, pode ter como consequência internações hospitalares, podendo até mesmo levar o paciente ao óbito. As exacerbações impactam na qualidade de vida dos pacientes, bem como na sua capacidade de desempenhar as suas atividades habituais.

Um estudo realizado com 112 pacientes do Reino Unido demonstrou que aqueles que experimentaram uma exacerbação no período do estudo (4 semanas) reportaram na última visita um decréscimo clinicamente significativo da pontuação de todos os domínios do questionário mAQLQ (mini Asthma Quality of Life Questionnaire) em comparação com os pacientes que não sofreram exacerbações no período. Já a avaliação dos pacientes pelo questionário EQ-5D (um questionário genérico de qualidade de vida) demonstrou o declínio da HRQoL daqueles que sofreram exacerbações ao longo das 4 semanas, demonstrando o impacto das exacerbações na HRQoL dos pacientes (LLOYD et al, 2007). Outro estudo realizado com 2679 pacientes com asma grave demonstrou que quanto maior o número das exacerbações maior o impacto na qualidade de vida dos pacientes (Luskin, 2014).

No estudo de Miller e colaboradores (2007), os autores demonstraram em um estudo prospectivo de 1,5 anos com 2780 pacientes que a chance de futuras exacerbações pode chegar a ser seis vezes maior nos pacientes que sofreram exacerbações graves recentes por asma comparando com os pacientes sem exacerbações graves recentes (odds ratio (OR) = 6,33; IC 95% 4,57 - 8,76). Os autores consideraram como exacerbações graves aquelas que levaram o paciente a procurar por um serviço de emergência ou geraram uma hospitalização nos três meses anteriores ao estudo.

As exacerbações por asma também estão relacionadas com a mortalidade pela doença. Um estudo realizado em Auckland, mostrou que a ocorrência de um episódio de exacerbação prévio está relacionada com o aumento do risco de morte. Além disso, identificou-se como grupo de alto risco aquele com um histórico de ataque anterior que ameaçou a vida e uma internação hospitalar recente (REA et al, 1986). Considerando os dados apresentados, tanto o controle dos sintomas da asma como a prevenção das exacerbações são desfechos-alvo considerados importantes para os tratamentos clínicos dos pacientes com asma grave e asma difícil de tratar (LLOYD et al, 2007; MILLER et al, 2007; Chung, 2014).

Nos estudos de mepolizumabe foram consideradas como exacerbações clinicamente significativas os eventos de piora dos sintomas da asma que acarretaram em uso de corticoides orais por pelo menos 3 dias ou em uma visita à emergência ou internação hospitalar (ORTEGA et al, 2014).

Qual a incidência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

Dados Brasileiros não encontrados

Qual a prevalência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

5100

Qual a taxa de mortalidade da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

1,5 - 9

População-alvo

Delimitar a população-alvo para a tecnologia em saúde em proposição.

A população-alvo para a utilização da tecnologia em proposição é composta por um grupo específico da população de pacientes com a doença/condição de saúde?

Sim, a população alvo é formada por um grupo específico de pacientes com a doença/condição de saúde.

Defina a população-alvo para utilização da tecnologia em saúde:

Para a população elegível ao tratamento com mepolizumabe considerou-se como o perfil mais adequado, e que maximizaria o benefício do tratamento, aqueles pacientes com níveis de eosinófilos ≥ 300 células/ μ L uma vez que o estudo de Ortega e colaboradores (2016) evidenciou que esses pacientes obtinham uma redução de 61% das exacerbações clinicamente significativas.

Dessa forma, para a estimativa do potencial da população elegível foram utilizados parâmetros epidemiológicos disponíveis na literatura científica e dados disponibilizados por instituições como a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Na Tabela 18 são apresentados os parâmetros utilizados para o cálculo do potencial de pacientes elegíveis para o tratamento com mepolizumabe associado a terapia padrão.

Com intuito de simular o cenário mais provável de incorporação, a presente análise de impacto orçamentário considerou

a taxa de descontinuação do tratamento apenas após o primeiro ano. Não foi aplicada taxa de descontinuação para os anos subsequentes uma vez que a maior parte da descontinuação se dá nos primeiros meses de tratamento. Para tal, utilizou-se como referência o estudo COSMOS de Lugogo e colaboradores (2016) que apresentou a taxa de descontinuação de 10% após 52 semanas de tratamento.

Tabela de referência disponível no documento em anexo (Dossie Técnico_NUCALA SBPT_09 de mar 2019)

A população-alvo representa que percentual da população com a doença/condição de saúde?

aproximadamente 11 % dos pacientes que apresentam asma grave

População-alvo - Estimativas anuais

Considerando a população-alvo e na perspectiva da Saúde Suplementar, fornecer uma estimativa anual quanto ao número de indivíduos que poderá utilizar a tecnologia nos primeiros cinco anos.

1º ano:

2232

2º ano:

2254

3º ano:

2277

4º ano:

2300

5º ano:

2323

Referências Bibliográficas

Referências bibliográficas completas utilizadas para citação dos dados epidemiológicos da doença/condição de saúde, bem como para delimitação da população-alvo (quando possível, incluir identificador de objeto digital - DOI/link para acesso web):

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Mapa Assistencial da Saúde Suplementar. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/numeros-do-setor/4502-planos-de-saude-realizaram-1-5-bilhao-de-procedimentos-em-2017> Acesso em: 06/07/2018.

ALBERS, FC, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *Journal of Asthma*, 55(2), 152-160, 2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Projeção da População 2000-2060. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Projecao_da_Populacao/Projecao_da_Populacao_2013/projecoes_2013_populacao_xls.zip. Acesso em: 05 mar. 2018.

CARVALHO-PINTO RM, CUKIER A, ANGELINI L, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respiratory medicine*, 106(1), 47-56, 2012.

MARCHIORO J., et al. Nível de controle da asma e sua relação com o uso de medicação em asmáticos no Brasil. *J Bras Pneumol*.;40(5):487-494, 2014

MENEZES, A.M.B. et al. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. Dez 2015; 18 SUPPL 2: 204-213 Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18s2/1980-5497-rbepid-18-s2-00204.pdf> Acesso em: 07/05/2018.

ORTEGA, HG, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(7), 549-556, 2016.

BLOCO IV - TECNOLOGIA EM SAÚDE

Categorização da tecnologia em saúde:

Inovação tecnológica

Caracterização da tecnologia em relação à(s) existente(s) no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente:

Até o momento não há tecnologia existente no Rol para a indicação proposta

Número de registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

1010703350016

Princípio ativo do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

MEPOLIZUMABE

Classe terapêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

medicamentos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, outros medicamentos sistêmicos para doenças obstrutivas das vias respiratórias Grupo farmacoterapêutico: medicamentos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, outros medicamentos sistêmicos para doenças obstrutivas das vias respiratórias

Indicação de uso do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA :

Asma eosinofílica grave

Nucala® (mepolizumabe) é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos.

Nome comercial do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

NUCALA

Nome da empresa detentora do registro, conforme informações de registro na ANVISA:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Data do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

21 de agosto de 2017

Vencimento do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

agosto de 2022

Apresentação do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

Forma farmacêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

PO LIOFILO INJETAVEL

Via de administração do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

SUBCUTANEA

Posologia do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA:

A dose recomendada é de 100 mg de Nucala® administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas.

A administração do medicamento é permitida apenas em ambiente hospitalar?

Não

A administração do medicamento poderá ocorrer em ambiente:

Hospitalar
Ambulatorial

Descrever os impactos da tecnologia, em termos de benefícios clínicos, para a morbimortalidade e para qualidade de vida associada a doença/condição de saúde:

A recente revisão sistemática de Farne e colaboradores (2017), elaborado pela Colaboração Cochrane, comparou terapias cujo alvo é a via de sinalização da IL-5 com placebo, em associação com o tratamento padrão para asma (CI com ou sem um segundo medicamento de controle). A revisão incluiu ensaios clínicos e teve como desfecho primário avaliar as exacerbações de asma "cl clinicamente significativas", definidas como tratamento por pelo menos 3 dias com corticoide sistêmico, com ou sem admissão hospitalar. Foram avaliadas ainda exacerbações que necessitaram de admissão hospitalar, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL), controle da asma, função pulmonar, eventos adversos clinicamente significativos (que possam resultar em descontinuação da intervenção ou saída do estudo). A revisão considerou a população de adultos e crianças com diagnóstico de asma, com especial atenção àqueles com asma eosinofílica refratária aos tratamentos existentes. Neste dossiê, serão descritos apenas os resultados referentes à comparação de mepolizumabe com placebo (PL), ressaltando-se que ambos foram em associação à terapia padrão (TP).

Foram incluídos 4 ensaios que realizaram a comparação de interesse de MEPO versus PL (associados à TP) envolvendo um total de 1.809 participantes (Chupp 2017, Haldar 2009, Ortega 2014 e Pavord 2012a). Os quatro estudos incluídos tiveram apenas participantes com asma grave eosinofílica, definida em todos eles como necessidade de uso de CI em alta dose associado a um segundo medicamento de controle, além de histórico de pelo menos duas exacerbações nos 12 meses anteriores. Eosinofilia foi definida como contagem sérica de eosinófilos de ≥ 150 células por μL no momento da triagem ou ≥ 300 células por μL em algum exame no ano anterior (Chupp 2017; Ortega 2014), ou uma contagem de $\geq 3\%$ de eosinófilos no escarro (Haldar 2009) e/ou contagem de eosinófilos no sangue de ≥ 300 células por μL (Pavord 2012a).

Os autores avaliaram separadamente, por meio de metanálises, os dados dos estudos que avaliaram MEPO em formulação subcutânea (SC) daqueles que utilizaram como intervenção MEPO intravenoso (IV). No entanto, a única formulação que foi lançada do mepolizumabe foi a SC em função da maior comodidade ao paciente e, dessa maneira, os resultados serão focados na apresentação que está disponível no mercado (SC).

Dois estudos compararam a formulação SC de mepolizumabe com placebo (Chupp 2017 e Ortega 2014), com um total de 936 participantes com asma grave eosinofílica. Os autores avaliaram que a confiança em ambos os estudos é alta,

dado o número de participantes e a robustez da metodologia. Com relação ao desfecho primário da revisão - exacerbações clinicamente significativas com ou sem hospitalização, a metanálise realizada produziu um efeito estatisticamente significativo favorecendo mepolizumabe em relação ao placebo (razão de taxas 0,45 (em inglês, rate ratio), intervalo de confiança de 95% (IC): 0,36 a 0,55. Ou seja, os pacientes em uso de MEPO+TP apresentaram um número significativamente menor de exacerbações clinicamente importantes. Adicionalmente, a metanálise mostrou que a taxa de exacerbações que requerem tratamento de emergência ou hospitalização nos dois estudos foi significativamente menor no grupo com MEPO (razão de taxas 0,36, IC 95%: 0,20 a 0,66); bem como a taxa de exacerbações que necessitaram de hospitalização que também favoreceu mepolizumabe em comparação ao placebo (razão de taxas 0,31, IC 95% 0,13 a 0,73).

A metanálise mostrou ainda um efeito estatisticamente significativo a favor de MEPO versus placebo no controle da doença através do ACQ (diferença média -0,42; IC de 95%: -0,56 a -0,28), mas não atingiu a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) de 0,5 pontos no ACQ. Entretanto, houve melhora estatística e clinicamente significativa na qualidade de vida por meio do SGRQ (diferença média: -7,40, 95% IC: -9,50 a -5,29) (a MDCI é de -4 pontos no SGRQ). O SGRQ é um questionário de 50 itens com questões que abrangem três domínios: sintomas, atividade e impactos (psico-sociais). O ACQ tem entre cinco e sete itens (há três variações) focadas em sintomas da asma e limitação do fluxo respiratório. Um aumento estatisticamente significativo de 110 mL no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) pré-broncodilatador (ou pré-dose) foi observado para MEPO (diferença média 0,11 L; 95% IC: 0,06 a 0,17).

Quanto aos desfechos de segurança, de forma geral, a metanálise mostrou que houve menos eventos adversos graves (EAG) com MEPO em relação ao PL (razão e taxas 0,63; IC 95% 0,41 a 0,97). O estudo reporta que não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas intervenções com relação aos eventos adversos clinicamente importantes (razão de taxas: 0,45; IC 95% 0,11 a 1,80).

Descrever os eventos adversos associados a utilização do medicamento, a gravidade destes eventos e a frequência com que ocorrem:

A segurança do mepolizumabe foi estudada em um programa de desenvolvimento clínico sobre a asma eosinofílica grave que incluiu 3 estudos randomizados, controlados com placebo e multicêntricos (n=1.327). Os indivíduos receberam mepolizumabe, por via subcutânea (SC) ou intravenosa (IV), ou placebo, no decorrer de ensaios clínicos com 24 a 52 semanas de duração. As reações adversas abaixo estão associadas à administração SC de 100 mg de Nucala® (n=263).

Reações muito comuns (>1/10): cefaleia.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): faringite, infecção do trato respiratório inferior, infecção do trato urinário, congestão nasal, dor abdominal superior, eczema, dorsalgia, pirexia, reações no local da injeção*, reações alérgicas sistêmicas (hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, prurido, cefaleia e mialgia)***, reações sistêmicas não alérgicas (erupção cutânea, rubor e mialgia)**.

* Os sintomas mais comuns associados com injeção subcutânea incluem: dor, eritema, inchaço, prurido e sensação de queimação.

**Nos estudos descritos acima, a percentagem de indivíduos que experimentaram reações sistêmicas (alérgicas e não alérgicas) foi de 5% no grupo placebo e

3% no grupo que recebeu Nucala®. As reações alérgicas/hipersensibilidade sistêmica foram relatadas por 2% dos indivíduos no grupo placebo e 1% dos

indivíduos no grupo que recebeu Nucala®. As manifestações mais comumente notificadas de reações sistêmicas alérgicas/hipersensibilidade notificadas no grupo

que recebeu Nucala® incluíram erupção cutânea, prurido, cefaleia e mialgia. As reações sistêmicas não alérgicas foram relatadas por 2% dos indivíduos no grupo

que recebeu Nucala® e 3% dos indivíduos no grupo placebo. As manifestações mais comumente notificadas de reações sistêmicas não alérgicas notificadas no

grupo que recebeu Nucala® incluíram erupção cutânea, rubor e mialgia. A maioria das reações sistêmicas em indivíduos que receberam Nucala® (5/7) foram experimentadas no dia da dosagem.

Existe a necessidade de outras tecnologias de apoio (diagnóstico ou terapêutico) para execução da tecnologia proposta?

Sim

Especifique as tecnologias de apoio (quando possível, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional ou na TUSS):

TUSS

40304361 - Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas)

40105075 - Prova de função pulmonar completa (ou espirometria)

10101012 - Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)

TERAPIA PADRÃO DE TRATAMENTO PARA ASMA - Corticoide inalatório em doses igual ou superiores a 1000 mcg de Furoato de Fluticasona ou equivalente;

beta2 agonista de longa duração (LABA); Terceiro medicamento controlador (ex. corticoide oral, tiotrópio, montelucaste, etc).

As tecnologias de apoio estão contempladas no Rol?

Não

Considerando a indicação proposta para a tecnologia, quanto a avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC:

A tecnologia não foi submetida a avaliação da CONITEC

A tecnologia em proposição está contemplada em um PCDT do Ministério da Saúde?

Não

No âmbito da Saúde Suplementar, a tecnologia em proposição demanda o estabelecimento de uma DUT ou a alteração de uma DUT já existente (caso o procedimento já esteja contemplado no Rol)?

Sim

Apresente, de forma clara e objetiva, a proposta de DUT para tecnologia em saúde em proposição:

Cobertura obrigatória de Nucala (mepolizumabe) para pacientes portadores de asma grave eosinofílica, seguindo os seguintes critérios:

Idade \geq 18 anos;

Diagnóstico de asma realizado por um especialista e tratado por mais de um ano de acordo com o protocolo internacional GINA (CARVALHO-PINTO, 2012);

II. Medicamentos controladores nos últimos 12 meses

Corticoide inalatório em doses igual ou superiores a 1000 mcg de Furoato de Fluticasona ou equivalente; beta2 agonista de longa duração (LABA);

Terceiro medicamento controlador (ex. corticoide oral, tiotrópio, montelucaste, etc).

III. Exacerbações

Duas ou mais exacerbações nos últimos 12 meses.

IV. Eosinófilos

300 células (número absoluto) em hemograma nos últimos 12 meses.

V. Afastar fatores descontroladores

Rinite alérgica;

DRGE;

Discinesia de cordas vocais.

Justifique a proposta de DUT para a tecnologia em saúde em proposição:

A INDICAÇÃO DO PRODUTO EM QUESTÃO É PARA UM PERFIL DE PACIENTE ESPECÍFICO QUE JÁ ESTÁ EM ALTO NÍVEL DE TRATAMENTO, O QUE JUSTIFICA O ESTABELECIMENTO DE UMA DUT
OS ITENS CONSIDERADOS NA DUT FORAM BASEADAS EM REFERÊNCIAS PUBLICADAS CONFORME DOCUMENTO EM ANEXO

Anexar bula profissional do medicamento registrada na ANVISA - ENVIO OBRIGATÓRIO:

[Download](#)

BLOCO V - TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)

O Rol de Procedimentos possui uma ou mais tecnologias alternativas a tecnologia em saúde em proposição?

Não

Listar, caso existentes, tecnologias alternativas que não estão contempladas no Rol (quando pertinente, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional e/ou na TUSS):

BENRALIZUMABE

BLOCO VI - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Anexar parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática - ENVIO OBRIGATÓRIO:

[Download](#)

Pergunta de Pesquisa

Apresentação da estratégia PICO formulada para busca das evidências científicas incluídas no parecer técnico-científico – PTC/revisão sistemática.

Definir a População:

pacientes adultos com asma eosinofílica grave

Definir a Intervenção:

MEPOLIZUMABE

Definir o Comparador:

TRATAMENTOS CONVENCIONAIS PARA A DOENÇA EM QUESTÃO, PLACEBO

Definir o Desfecho (Outcome):

Primário: diminuição das exacerbações da asma (frequência, duração) que necessitaram de busca por serviço de emergência e/ou hospitalização. Secundários: melhora da capacidade funcional pulmonar VEF1; melhora da qualidade de vida; redução do consumo de outros medicamentos para a asma; redução de visitas às unidades de pronto-atendimento; redução de internações; redução da mortalidade pela doença; redução da contagem de eosinófilos no sangue periférico; redução da contagem de eosinófilos em vias aéreas; ocorrência de efeitos colaterais e indesejáveis.

Textos completos

Anexar somente um documento em cada caixa de seleção. Tamanho máximo do arquivo em cada caixa: 1 mb.

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**BLOCO VII - DADOS ECONÔMICOS****Qual tipo de estudo de avaliação econômica em saúde (AES) foi realizado?**

Custo-utilidade

Anexar estudo de avaliação econômica em saúde (AES) - ENVIO OBRIGATÓRIO:[Download](#)**Anexar análise de impacto orçamentário (AIO) - ENVIO OBRIGATÓRIO:**

Download**BLOCO VIII - CAPACIDADE INSTALADA****A administração do medicamento requer recursos físicos ou humanos especializados?**

Sim

Especificar os recursos especializados necessários:

A aplicação deve ser realizada em ambiente ambulatorial ou hospitalar por profissional de saúde capacitado para realizar a diluição do pó liofilizado e aplicação subcutânea do medicamento.

Na perspectiva da saúde suplementar, estes recursos especializados estão disponíveis em âmbito nacional?

Sim

Justifique a afirmação quanto a disponibilidade de recursos físicos e/ou humanos especializados em âmbito nacional:

Já existem centros especializados na aplicação de produtos biológicos, como os centros de reumatologia, por exemplo. Além disso, há diversos centros de referência para o tratamento da asma grave já identificados no país. Em relação a aplicação do produto, a mesma pode ser realizada por qualquer profissional de saúde habilitado a realizar aplicação de medicamentos por via subcutânea.

Criação : 14/03/2019 11:01:04**Atualização :** 15/04/2019 11:11:09**Enviar por Email**

Caso queira enviar essa ficha por email preencha o nome e email do destinatário.

Nome:*

Texto:

Email:*

**Enviar Email**