

Brasília, DF | Dezembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 959

**Benralizumabe para pacientes
adultos com asma eosinofílica grave
refratária ao tratamento**

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS/UFPR

Astrid Wiens Souza

Aline de Fátima Bonetti

Beatriz Böger

Layssa Andrade Oliveira

Vinicius Lins Ferreira

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Karine Medeiros Amaral CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Adriana Prates

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Henrique Rodrigues de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Yara Andrade Marques- CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS
Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

TABELAS

Tabela 1. Perguntas PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaboradas pelo demandante.....	17
Tabela 2. Questão de pesquisa proposta pelo NATS.....	19
Tabela 3. Características basais dos ensaios observacionais incluídos.	21
Tabela 4. Características basais da população incluída nos estudos selecionados.....	22
Tabela 5 - Taxa de exacerbação reportada no estudo de Kayser, 2021.....	23
Tabela 6. Função pulmonar reportada nos estudos incluídos	24
Tabela 7. Redução do uso de corticoide oral reportada nos estudos incluídos.....	24
Tabela 8. Controle da doença reportada no estudo de AlShareef e colaboradores (2022)	25
Tabela 9. Controle da doença reportada no estudo de Kayser, 2021.....	26
Tabela 10. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, segundo desfechos avaliados	27

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	15
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	17
Quadro 3. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS	28
Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.	31
Quadro 5. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.	34
Quadro 6: Medicamentos potenciais pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento.....	41
Quadro 7. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 85/2024.....	44
Quadro 8. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.	48

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo Nats	20
Figura 2. Custo de medicamentos utilizados no modelo de custo-minimização.	33
Figura 3. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística.	33
Figura 4. Somatório do custo incremental total descontado de benralizumabe vs. mepolizumabe.....	33
Figura 5. Gráfico em tornado resultante de análise de sensibilidade determinística do modelo.	34
Figura 6. População elegível segundo o Relatório de Recomendação N. 613, e número de pacientes em uso de mepolizumabe no DataSUS.	36
Figura 7. Estimativa da população em tratamento com medicamentos imunobiológicos para asma e em tratamento com benralizumabe.....	36
Figura 8. Cenários de taxa de incorporação de benralizumabe (com relação a todos os medicamentos imunobiológicos para asma) utilizados na análise de impacto orçamentário.....	36
Figura 9. Custo com mepolizumabe e benralizumabe utilizados na análise de impacto orçamentário.	37
Figura 10. Análise de sensibilidade determinística.	38
Figura 11. Avaliação do impacto orçamentário.....	38
Figura 12. Impacto orçamentário com diferentes taxas de incorporação de benralizumabe.	38
Figura 13. Gráfico resultante da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário.....	39

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO.....	13
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
	4.2 Tratamento recomendado.....	14
	4.3 Avaliações anteriores.....	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	17
	6.2 Evidências do NATS: busca e seleção de estudos.....	18
	6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos.....	21
	6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	23
	Taxa de exacerbações.....	23
	Função pulmonar.....	23
	Uso de corticoide oral.....	24
	Controle da doença	25
	6.2.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	26
	6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR.....	26
	6.2.4 Certeza da evidência (GRADE).....	27
	6.2.5 Evidências adicionais: revisão narrativa complementar.....	30
	6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	30
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	31
	7.1 Avaliação econômica	31
	7.2 Análise de impacto orçamentário	34
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	39
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	40
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	42
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	43
13.	CONSULTA PÚBLICA.....	43
	13.1 Perfil dos participantes.....	44

13.2	Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec.....	45
13.3	Contribuições para o tópico experiência com a tecnologia	47
13.4	Contribuições para o tópico experiência com outra tecnologia.....	47
13.5	Contribuições para o tópico evidências científicas.....	47
13.6	Contribuições para o tópico Estudos Econômicos.....	50
13.7	Considerações pós-consulta pública.....	51
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	52
15.	DECISÃO	52
16.	REFERÊNCIAS	53
APÊNDICES	57	
ANEXOS	60	

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do benralizumabe para o tratamento de pacientes adultos com asma grave do fenótipo eosinofílico, refratária ao tratamento convencional com corticoide inalatório, e contagem de eosinófilos maior ou igual a 300 células/mL, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta demanda foi submetida pela AstraZeneca do Brasil Ltda. à Conitec, e a análise crítica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Benralizumabe.

Indicação: pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento.

Demandante: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Introdução: A asma é uma doença respiratória crônica que afeta aproximadamente 300 milhões de pessoas globalmente, sendo responsável por cerca de 461.000 mortes anuais, afetando cerca de 20 milhões de pessoas no Brasil. A asma grave não controlada, que afeta 7% dos pacientes, está associada a um aumento substancial nos custos familiares e maior procura por serviços de emergência e internações. Cerca de 40% dos pacientes apresentam asma eosinofílica, com eosinófilos superiores a 300 células/mL. A asma eosinofílica grave (AEG) é uma das formas mais difíceis de tratar, muitas vezes resistente a corticosteroides, sendo uma opção o uso de medicamentos biológicos. Em 2021, benralizumabe e mepolizumabe foram avaliados pela Conitec para incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS), entretanto, apenas mepolizumabe foi incorporado devido ao menor custo.

Pergunta: O benralizumabe é eficaz e seguro comparado ao mepolizumabe para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com corticoide inalatório (CI) em dose alta + beta 2-agonista de longa duração (LABA) e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL?

Evidências clínicas: Não foi encontrado ensaio clínico randomizado com comparação direta de benralizumabe vs. mepolizumabe para a população alvo, sendo incluídos apenas dois estudos observacionais. De maneira geral, os estudos revelaram melhora significativa da exacerbação da asma, controle da doença pelo instrumento *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5) e necessidade de corticoide oral após 12 meses de tratamento, tanto para o benralizumabe quanto para o mepolizumabe, não sendo identificadas diferenças estatísticas entre os grupos. Para o desfecho primário exacerbação da doença, a mediana foi de 2 (IQQ 0-6) para 1 (IQQ 0-1) após 12 meses em ambos os tratamentos ($p < 0,001$ em relação ao basal e $p = 0,825$ entre os grupos). Contudo, para ressaltar-se superioridade do benralizumabe em relação ao mepolizumabe para o controle da doença, conforme o instrumento *Asthma Control Test* (ACT)) (mediana 22 (IQQ 16-25) vs. 19 (IQQ 15-23), $p = 0,017$) e VEF-1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) após 12 meses de tratamento (mediana 74% em relação ao predito (IQQ 58-92) vs 72% em relação ao predito (IQQ 59-93), $p = 0,022$), porém às custas de uma certeza de evidência baixa, segundo a avaliação GRADE. Adicionalmente, os estudos foram classificados como moderado a sério risco de viés a depender do desfecho, conforme a ferramenta *Risk of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* (ROBBINS-I). Por fim, não foram reportados resultados de segurança e de qualidade de vida nos estudos selecionados.

Avaliação econômica: O demandante desenvolveu uma análise de custo-minimização na perspectiva do SUS comparando benralizumabe versus mepolizumabe para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL. O preço da unidade de mepolizumabe utilizado na análise foi de R\$ 1.776,29, identificado pelo demandante no Painel de Preços do Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos. O preço da unidade de benralizumabe utilizado na análise foi de R\$ 3.113,90 (preço proposto pelo demandante). As posologias consideradas foram obtidas a partir das bulas dos medicamentos. Os resultados estão apresentados a seguir: o custo total (primeiros cinco anos de tratamento) com benralizumabe foi R\$ 96.567,00, e com mepolizumabe R\$ 105.011,00 o que equivale a uma redução de - R\$ 8.444,00.

Análise de impacto orçamentário: Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de benralizumabe para a indicação proposta. Estimou-se de 6 a 14 mil pacientes por ano. Os custos considerados nesta análise foram os mesmos utilizados na análise de custo-minimização. Com a incorporação de benralizumabe, na análise principal do demandante foi estimado um aumento de gastos de R\$ 2 milhões no primeiro ano, porém, uma economia a partir do segundo ano que chegou a -R\$ 11 milhões no quinto ano, e uma economia acumulada de -R\$ 24 milhões em cinco anos.

Experiências internacionais: Benralizumabe é recomendado para o tratamento de asma eosinofílica grave em adultos pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) e *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas três tecnologias potenciais para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento. São elas: 610 e depemokimabe, antagonistas do receptor de IL-5; dextramipexol, agonista do receptor de dopamina D3. As tecnologias estão em fase 3 dos estudos clínicos, sendo que nenhuma delas tem registro nas agências regulatórias consultadas (Anvisa, EMA e FDA).

Considerações finais: Considerando as evidências clínica identificadas, o benralizumabe é semelhante, em termos de efetividade, em relação ao mepolizumabe, para o tratamento de asma eosinofílica grave refratária ao tratamento convencional (CI + LABA, com ou sem uso de corticoide oral), especialmente para taxa de exacerbação da doença e necessidade de corticoide oral. Contudo, ensaios clínicos randomizados que avaliem eficácia e segurança destes dois tratamentos são necessários para a geração de evidências mais robustas. Os resultados da análise econômica realizada pelo demandante indicaram uma economia anual de 8 mil reais na comparação entre benralizumabe e mepolizumabe. Na análise de impacto orçamentário, o demandante estimou uma economia média de aproximadamente 5 milhões reais por ano.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 60/2024 esteve aberta entre 16 e 26 de agosto de 2024 e recebeu 10 inscrições. No relato, a participante mencionou que sofreu por 12 anos com um quadro de asma grave, que a deixava praticamente incapacitada e não respondia a nenhum medicamento, tendo sido internada várias vezes. Desde 2022 vem usando o benralizumabe a cada dois meses e desde então a doença não tem se manifestado.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião da Conitec realizada no dia dois de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos. A decisão se baseou nas vantagens posológicas e econômicas observadas em relação ao comparador.

Consulta Pública: A consulta pública nº 85/2024 ficou vigente no período entre 22/11/2024 e 12/11/2024. Foram recebidas 278 contribuições, sendo que 277 (99,6%) expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Foram identificadas 229 contribuições para o bloco de Recomendação preliminar da Conitec, 220 para o bloco de Experiência com a tecnologia, 234 para Experiência com outra tecnologia, 49 para Evidências clínicas e 31 contribuições para o bloco de Evidências Econômicas. As contribuições de experiência ou opinião focaram na necessidade de mais opções terapêuticas; na eficácia da medicação, aumento da qualidade de vida e comodidade posológica da tecnologia. As contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas reforçaram os resultados positivos acerca da eficácia, efetividade e segurança do benralizumabe para o tratamento de asma eosinofílica grave. Nenhum estudo adicional foi incluído no parecer após a consulta pública. Em relação as contribuições recebidas no campo “Estudos econômicos”, os principais pontos destacaram redução de custos diretos e indiretos, melhor relação de custo em relação ao mepolizumabe, praticidade posológica, e aumento do acesso a medicação. Não houve alterações nas análises econômicas apresentadas na reunião inicial.

Recomendação final da Conitec: Aos 16 (dezesseis) dias do mês de dezembro de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 22ª reunião extraordinária da Conitec, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para essa decisão foi considerada a vantagem posológica e econômica identificada para o benralizumabe em relação ao seu comparador. Por fim, assinou-se o registro de deliberação nº 959/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União número 23, seção 1, página 59, em 03 de fevereiro de 2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED (PMVG 18%)	30 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS: R\$ 12.295,17
Preço final proposto para incorporação	30 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS: R\$ 3.113,90
Desconto sobre preço CMED (PMVG 18%)	74%
Custo de tratamento por paciente	1 ano: R\$ 24.916; 5 anos: R\$ 96.567
RCEI final	-R\$ 8.444
População estimada	Ano 1: 6.435 pacientes; Ano 5: 14.501 pacientes

Impacto orçamentário	Ano 1: R\$ 2.922.094; Total cinco anos: -R\$ 24.541.665
-----------------------------	---

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A epidemiologia da asma revela um impacto significativo na saúde pública global, sendo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma das doenças respiratórias crônicas mais prevalentes (1). A asma afeta aproximadamente 300 milhões de pessoas globalmente, resultando em aproximadamente 461.000 mortes anuais devido a complicações da doença (1,2).

Estima-se que cerca de 20 milhões de pessoas apresentem sintomas clínicos compatíveis com a doença no Brasil, sendo que em pacientes com asma grave, 40% apresentam eosinófilos elevados. Entre adolescentes, a prevalência é uma das mais altas do mundo, afetando cerca de 24,3% das crianças em idade escolar e 19,0% dos adolescentes (3,4). Recentemente, estudos apontam um crescimento preocupante na incidência de asma entre jovens adultos, especialmente em áreas urbanas, possivelmente relacionado ao aumento da poluição atmosférica e mudanças nos hábitos de vida (5).

A asma é uma doença heterogênea, caracterizada principalmente por inflamação crônica das vias aéreas, com manifestações clínicas variadas, incluindo sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, que podem flutuar em intensidade e frequência ao longo do tempo. Embora existam diversos tratamentos disponíveis, aproximadamente 7% dos pacientes apresentam asma grave não controlada, mesmo com o tratamento otimizado, e 3,7% necessitam de medicamentos biológicos para controle adequado da doença (6,7). A asma eosinofílica é uma manifestação comum da doença – cerca de 73% dos pacientes com asma grave no Brasil possuem eosinófilos ≥ 150 células/mL e 40% ≥ 300 células/mL. Além de ser caracterizada pelo aumento da quantidade de eosinófilos no escarro ou no sangue periférico e estar associada a um processo inflamatório, a asma eosinofílica também pode se caracterizar por aumento dos sintomas, não controle da doença e um maior número de exacerbações, e frequentemente exibem uma resposta inadequada aos corticosteroides (1,8). A inflamação eosinofílica crônica está associada à hiper-responsividade brônquica, que pode desencadear crises graves e até fatais (2). O manejo da doença exige uma abordagem terapêutica diferenciada, com foco na redução da inflamação eosinofílica para melhorar os desfechos clínicos (9).

Pacientes com asma eosinofílica apresentam obstrução variável do fluxo aéreo e uma boa resposta broncodilatadora. Eles também respondem bem aos corticosteroides inalatórios (CI) e podem mostrar inflamação eosinofílica associada ao aumento da Imunoglobulina E (IgE) sérica total e/ou aumento da fração exalada de óxido nítrico (FeNO ≥ 20 ppb) (10,11). Na forma grave da asma, esses pacientes têm exacerbações frequentes, e a resposta aos CI em doses altas, com ou sem corticosteroides orais (CO), nem sempre é satisfatória, podendo a reversibilidade do fluxo aéreo ser incompleta (12). Além dos desfechos desfavoráveis diretamente relacionados à asma, o uso de doses elevadas de medicamentos inalatórios e o uso frequente de corticosteroides sistêmicos nesses pacientes, apesar de minimizarem a

morbidade e mortalidade por eventos respiratórios, agregam morbidade relacionada aos efeitos sistêmicos desses fármacos (13).

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da asma visa alcançar e manter o controle da doença, reduzindo os sintomas e minimizando o risco de exacerbações futuras. Os principais objetivos incluem minimizar os sintomas durante o dia e eliminá-los à noite, reduzindo ao máximo ou eliminando a necessidade de medicamentos de resgate, e permitir a prática de atividades físicas sem restrições. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da asma, de 2023 (3), a abordagem terapêutica inclui tanto intervenções não medicamentosas quanto medicamentosas.

A seleção da estratégia terapêutica adequada deve levar em conta a gravidade da doença, a frequência dos sintomas e a resposta a tratamentos prévios. Nos últimos anos, avanços significativos foram alcançados no manejo da asma, impulsionados por um maior entendimento da fisiopatologia e dos diferentes fenótipos da doença (12,14).

As opções farmacológicas para tratamento a longo prazo da asma pertencem a duas categorias principais: medicamentos de controle e medicamentos de alívio ou de resgate. Os controladores são a base do tratamento da asma persistente e possuem atividade anti-inflamatória. Além dos CI, os CO, os beta 2- agonistas de longa duração (LABA), e imunobiológicos também são considerados medicamentos controladores. Os medicamentos de alívio são aqueles usados de acordo com a necessidade do paciente, atuando rapidamente no alívio dos sintomas e na reversão da broncoconstrição, sendo os beta 2-agonistas inalatórios de curta duração (SABA) (3).

A associação de LABA a um CI resulta em um efeito sinérgico desses dois medicamentos, que possibilita maior eficácia anti-inflamatória e melhor controle da asma, com menor dose de CI e, conseqüentemente, com menos efeitos adversos (3). Diversos estudos confirmaram que a associação CI + LABA é mais eficaz em controlar os sintomas da asma, em reduzir as exacerbações e a perda acelerada da função pulmonar do que a monoterapia com CI (3).

O SUS disponibiliza diversos medicamentos para o tratamento da asma, incluindo CI (budesonida, beclometasona), CO (prednisolona e prednisona), SABA (fenoterol, formoterol, salbutamol e salmeterol) e imunobiológicos (omalizumabe e mepolizumabe) (3). Omalizumabe é uma imunoterapia inespecífica anti-IgE indicada exclusivamente para adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) com asma alérgica persistente, moderada a grave, cujos sintomas são inadequadamente controlados apesar do uso de CI associado a um LABA.

4.3 Avaliações anteriores

Em 2021, os medicamentos imunobiológicos benralizumabe e mepolizumabe foram avaliados pela Conitec (15). Os estudos incluíram uma revisão sistemática que concluiu que ambos os medicamentos apresentaram benefícios

significativos, como redução na taxa de exacerbações, melhoria no controle dos sintomas, benefício em qualidade de vida, redução de hospitalizações, melhoria na função pulmonar, sem aumentar a frequência de eventos adversos. Esses desfechos tiveram qualidade de evidência de moderada a alta.

Conforme apontado no Relatório de Recomendação nº 613 (15), a análise sobre a eficácia do benralizumabe e do mepolizumabe em pacientes com asma eosinofílica grave não adequadamente controlada mostra que ambos os medicamentos são seguros, apresentando poucos efeitos adversos. Eles também estão associados a uma redução nas exacerbações, hospitalizações e visitas de emergência devido a episódios agudos. Embora os benefícios clínicos tenham sido comprovados para ambos os medicamentos, somente o mepolizumabe foi incorporado ao SUS. A não recomendação do benralizumabe considerou seu preço elevado em relação ao mepolizumabe e ausência de estudos que tenham comparado os dois medicamentos quanto à eficácia e segurança (15).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Benralizumabe é um anticorpo monoclonal (IgG1, *kappa*) antieosinofílico, humanizado afucosilado. Benralizumabe se liga à subunidade alfa do receptor da interleucina-5 humano (IL-5R α) com alta afinidade (16 pM) e especificidade. O receptor IL-5 se expressa especificamente na superfície dos eosinófilos e basófilos. A ausência da fucose no domínio Fc de benralizumabe resulta em alta afinidade (45,5 nM) aos receptores Fc γ RIII das células imunológicas efetoras como as células *natural killer* levando à apoptose dos eosinófilos e basófilos, através do aumento da citotoxicidade celular dependente do anticorpo. O benralizumabe foi registrado no Brasil, pela Anvisa em 2018. De acordo com a bula do medicamento, ele só foi estudado em pacientes com asma eosinofílica com idade igual ou superior a de 12 anos (16).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Benralizumabe
Nome comercial	Fasenra®
Apresentação	Solução injetável de 30 mg/mL em embalagem com 1 caneta aplicadora (FASENRA PEN) contendo 1 mL.
Detentor do registro	AstraZeneca do Brasil Ltda.
Fabricante	Catalent Indiana, LLC - Bloomington - Estados Unidos da América Ou AstraZeneca AB (Gärtnavägen) – Södertälje - Suécia
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos

Indicação proposta	Pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com corticoide inalatório em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL
Posologia e Forma de Administração	30 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas nas três primeiras doses e, a partir de então, a cada 8 semanas*
Patente	BR112016008576 (formulação; vigência prevista até 23/10/2034)*

*Para mais informações, consultar o apêndice 1.

Fonte: Bula Fasenra. AstraZeneca, 2023 (16).

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao benralizumabe ou a qualquer um de seus excipientes. Crianças menores de 12 anos de idade.

Cuidados e Precauções: A segurança e a eficácia do benralizumabe em crianças abaixo de 18 anos não foram estabelecidas. Não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações agudas. Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico se a asma continuar não controlada ou se agravar após o início do tratamento. A descontinuação abrupta de corticosteroides após o início da terapia com benralizumabe não é recomendada. A redução nas doses de corticosteroide, se apropriada, deve ser gradual e realizada sob supervisão de um médico. A redução nas doses de corticosteroide pode estar associada a sintomas sistêmicos de retirada e/ou desmascarar condições previamente suprimidas pela terapia de corticosteroides sistêmicos. Reações de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia, angioedema, urticária, urticária papular, erupção cutânea) ocorreram após a administração de benralizumabe. Essas reações podem ocorrer dentro de algumas horas da administração, mas em alguns casos tiveram aparecimento tardio (ou seja, após dias). Os eosinófilos podem estar envolvidos na resposta imunológica a algumas infecções por helmintos. Pacientes com infecções iniciar a terapia com benralizumabe. Se os pacientes forem infectados enquanto estiverem recebendo tratamento com benralizumabe e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, descontinue o tratamento com benralizumabe até a resolução da infecção. Os dados sobre exposição durante a gravidez provenientes dos estudos clínicos são insuficientes para informar sobre o risco associado ao medicamento (categoria de risco B). Não se sabe se benralizumabe ou seus metabólitos são excretados no leite humano ou animal, portanto, o risco para a criança amamentada não pode ser excluído. Nenhum estudo de fertilidade foi realizado em humanos.

Eventos adversos: Quatro eventos adversos sérios no grupo de benralizumabe foram considerados por investigadores como estando relacionados ao tratamento (síndrome de liberação de citocinas, midríase, pneumonia e urticária).

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2.Preço da tecnologia proposta pelo demandante

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%*	Preço praticado em compras públicas (SIASG)**
30 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS	R\$ 3.113,90	R\$ 12.295,17	R\$ 10.987,21

*CMED agosto de 2024.

**Banco de Preço em Saúde, SIASG, menor valor, últimos 18 meses, compras administrativas, data da busca em 31 de julho de 2024.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela AstraZeneca do Brasil sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do benralizumabe para o tratamento de adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento convencional (corticoide inalatório -CI + β 2 agonista de longa ação - LABA, com ou sem corticoide oral), visando a avaliar sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 1**.

Tabela 1. Perguntas PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaboradas pelo demandante

População	Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem CO.
Intervenção (tecnologia)	CI + LABA com ou sem CO + benralizumabe.
Comparador	CI + LABA com ou sem CO + placebo; CI + LABA com ou sem CO + mepolizumabe.
Desfechos (Outcomes)	Exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ-6, ACQ-5, GINA, JACQ), qualidade de vida (SGRQ, AQLQ), hospitalizações, função pulmonar, redução de CO. Eventos adversos (segurança).
Tipo de estudo	ECR e revisões sistemáticas (seguidas ou não, de meta-análise).

*ACT: Asthma Control Test; ACQ: Asthma Control Questionnaire; ACQ-6: Asthma Control Questionnaire 6 itens; ACQ-5: Asthma Control Questionnaire; GINA: Global Initiative for Asthma; JACQ: Juniper Asthma Control Questionnaire; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; AQLQ: Asma Quality of Life Questionnaire; ECR: Ensaio clínico randomizado; CO: Corticoide oral.

A pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante foi: “Benralizumabe é eficaz e seguro comparado a mepolizumabe para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA?”

Os estudos foram buscados pelo demandante em março de 2024 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase, *The Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas que avaliaram desfechos de eficácia e segurança do benralizumabe em adultos (>18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada em uso de dose alta de CI + LABA, com ou sem corticoide oral. Os seguintes critérios de exclusão foram considerados: registros de ensaios controlados em andamento; estudos com outras intervenções; ensaios clínicos sem grupo comparador ou não randomizados e artigos publicados na forma de resumos, sem publicação na íntegra. A estruturação do PICOS do demandante não engloba estudos comparando o mepolizumabe ao placebo, para a possível condução de uma meta-análise indireta.

Foram recuperados 3247 registros, dos quais apenas de três estudos, todos ECR (17–19) foram incluídos pelo demandante. As estratégias de busca e o fluxograma da seleção dos estudos estão descritos no **Anexo 1 e 2**, respectivamente. O demandante conduziu meta-análises com esses 3 estudos, comparando o benralizumabe ao placebo. Também apresentou avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência (GRADE) com essa comparação. No entanto esse não é o comparador adequado, pois atualmente no SUS a população alvo dessa demanda recebe o mepolizumabe. O demandante apresentou algumas comparações indiretas entre benralizumabe e mepolizumabe como evidências científicas adicionais (item 4.8 do dossiê). Nesse tópico é apresentado o estudo de Bourdin e colaboradores (20), onde foi conduzida uma comparação indireta ajustada por pareamento (*matching adjusted indirect comparison* [MAIC]), comparando o benralizumabe vs. mepolizumabe. No entanto, essa análise incluiu pacientes menores de 18 anos. O mesmo ocorreu com outras meta-análises apresentadas pelo demandante, que fizeram comparações indiretas entre benralizumabe e mepolizumabe, mas incluíram estudos inelegíveis para esse parecer (estudos com população abaixo de 18 anos, de braço único e resumo de congresso).

6.2 Evidências do NATS: busca e seleção de estudos

Uma nova busca por artigos científicos foi conduzida pelo Nats em 16 de agosto de 2024 nas mesmas bases utilizadas pelo demandante, conforme supracitado.

Foi construída a seguinte pergunta de pesquisa: “O benralizumabe é mais eficaz, efetivo e seguro em relação ao mepolizumabe para o tratamento de adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI + LABA?” Para tanto, foram utilizadas estratégias de busca mais sensíveis e menos específicas, utilizando termos relacionados à doença (asma) e aos medicamentos benralizumabe e mepolizumabe, os quais foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme apropriado (**Apêndice 2**). Não houve restrição por data ou idioma de publicação. Ademais, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos incluídos.

Em uma busca prévia realizada pelos pareceristas do Nats identificou-se a ausência de ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas que compararam o benralizumabe vs. mepolizumabe para a população adulta com asma eosinofílica grave; dessa forma, ampliou-se a busca para estudos observacionais. Ressalta-se ainda que, nesta busca sistemática prévia, considerou-se também ECR que compararam benralizumabe vs. placebo e mepolizumabe vs. placebo na tentativa de realização de meta-análises indiretas. Contudo, não foram identificados estudos suficientes para a população de interesse, de modo que análises estatísticas indiretas pudessem ser realizadas para geração de uma evidência robusta.

A **Tabela 2** a seguir mostra o acrônimo utilizado para a realização da busca sistemática proposta pelo Nats.

Tabela 2. Questão de pesquisa proposta pelo NATS

População	Adultos (idade $\geq$ 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada com associação de CI + LABA com ou sem CO.
Intervenção (tecnologia)	CI + LABA com ou sem CO + benralizumabe.
Comparador	CI + LABA com ou sem CO + mepolizumabe.
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfecho primário: Exacerbações da doença. Desfechos secundários: controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ-6, ACQ-5, JACQ), qualidade de vida (SGRQ, AQLQ), função pulmonar, hospitalizações, redução do uso de CO e eventos adversos.
Tipo de estudo	ECR, estudos observacionais e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise

*ACT: Asthma Control Test; ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asma Quality of Life Questionnaire; ACQ-5: Asthma Control Questionnaire; ACQ-6: Asthma Control Questionnaire 6 itens; CO: Corticoide oral; ECR: Ensaio clínico randomizado; JACQ: Juniper Asthma Control Questionnaire; LABA: β_2 agonista de longa ação, SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire.

Foram considerados para inclusão ECR, estudos observacionais e revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises que avaliaram desfechos de eficácia, efetividade e segurança do benralizumabe em comparação ao mepolizumabe, medicamento disponível no SUS para o tratamento de adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento convencional (CI + LABA, com ou sem uso de corticoide oral).

Os critérios de exclusão considerados pelo Nats foram:

- Artigos publicados na forma de resumos, sem publicação na íntegra;
- *Pool analysis* de ECR ou de estudos observacionais;
- Estudos que testaram posologias diferentes das aprovadas em bula, tanto de mepolizumabe quanto de benralizumabe.

Os processos de leitura de títulos e resumos das publicações identificadas nas bases de dados, leitura na íntegra e extração das informações, bem como a avaliação do risco de viés, foram realizados por um revisor e em caso de dúvidas um segundo revisor foi contatado. As duas primeiras etapas foram conduzidas no aplicativo da *web* Rayyan (21) e as duas últimas em planilhas padronizadas no software Microsoft Excel®.

Foram recuperados 1.263 registros, os quais, após a remoção das duplicatas, triagem e leitura na íntegra, apenas 2 estudos observacionais foram incluídos (22,23), como apresentado na **Figura 1**. Tais registros não foram incluídos pelo

demandante, uma vez estudos observacionais não foram considerados nos critérios de elegibilidade. Em contrapartida, os três ECR incluídos pelo demandante, conhecidos como ANDHI (17), SOLANA (19) e ZONDA (18) não foram incluídos neste relatório, pois compararam a tecnologia em questão com o placebo, comparador não contemplado na pergunta de pesquisa. Os registros excluídos na elegibilidade (leitura na íntegra) pelos pareceristas do Nats, com seus respectivos motivos de exclusão, estão descritos no **Apêndice 3**.

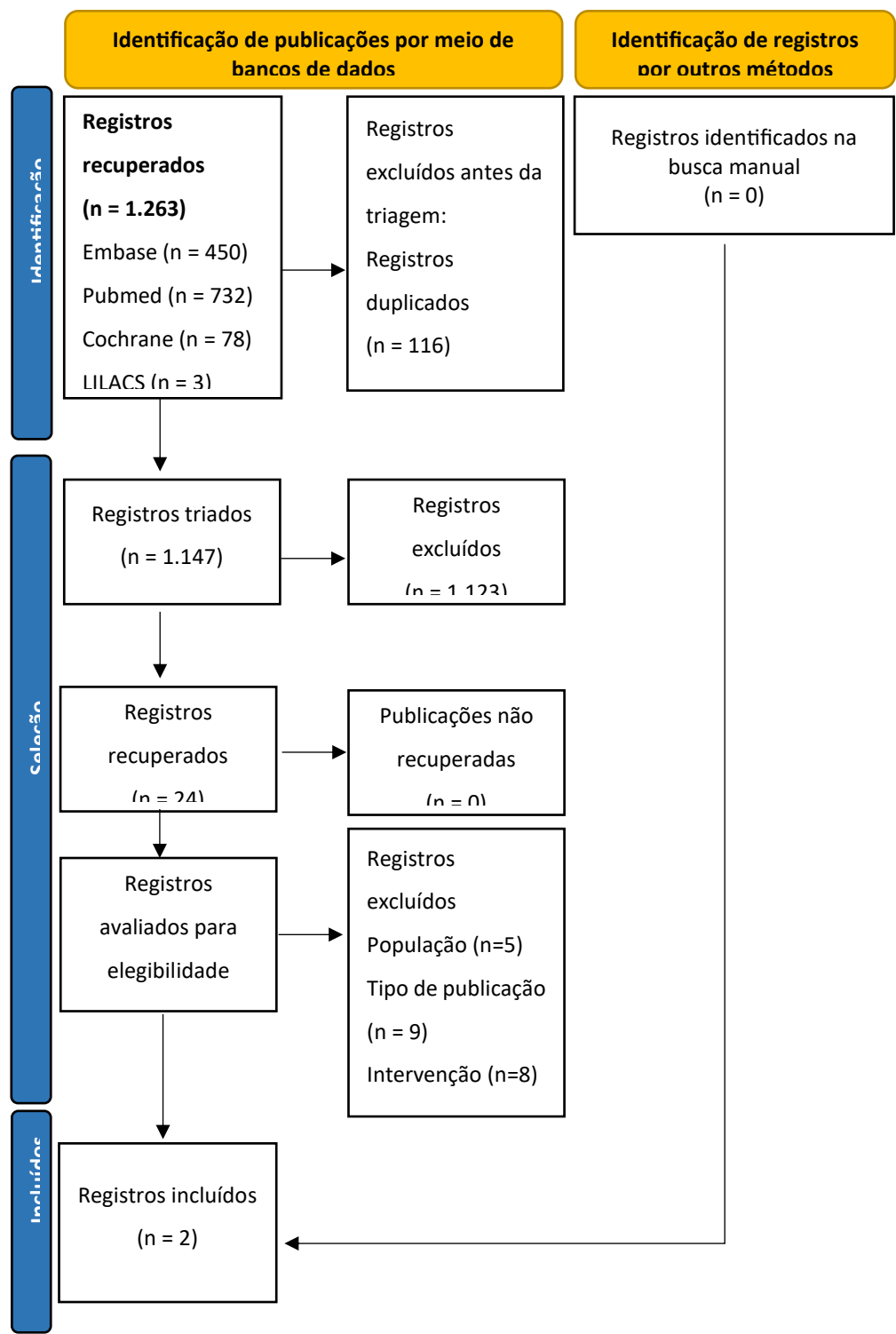


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo Nats
Fonte: Elaboração própria (2024).

6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

Conforme supracitado, nenhum ECR que comparou o benralizumabe com mepolizumabe foi identificado, tampouco estudos que compararam tais ativos vs. placebo para a população de interesse de modo que análises indiretas fossem possíveis. Dessa forma, apenas dois estudos observacionais foram identificados (22,23). Trata-se de duas coortes retrospectivas, recentemente publicadas, ambos com 12 meses de duração. Ressalta-se que apenas um participante do grupo que recebeu benralizumabe no estudo de AlShareef, 2022 não tinha asma eosinofílica grave (1/12, 8%) (22). Paralelamente, o estudo de Kayser, 2021 não descreveu sobre a inclusão deste fenótipo nos critérios de elegibilidade; contudo, considerando o reporte da mediana basal de eosinófilos, pode-se inferir que os pacientes apresentavam asma eosinofílica (23). Demais detalhes das características gerais de tais estudos e da população estão descritas na **Tabela 3 e 4**, respectivamente.

Tabela 3. Características basais dos ensaios observacionais incluídos.

Autor, ano	Desenho	Centros	Grupos	População selecionada	Duração do estudo (meses)
AlShareef, 2022	Coorte retrospectiva	Austrália	mepolizumabe vs benralizumabe	Pacientes entre 18-75 anos com asma severa que atendiam aos critérios de uso de biológicos anti-IgE ou anti-IL5; pacientes com asma eosinofílica deveriam ter ≥ 300 células/ μ L.	12
Kayser, 2021	Coorte retrospectiva	Alemanha	mepolizumabe vs benralizumabe*	Pacientes com asma grave não controlada em uso de CI média-alta dose + outro medicamento e/ou uso de corticoide oral.	12

Legenda: CI: corticoide inalatório; LABA: beta-2 agonista de longa ação; *pacientes em uso de omalizumabe também foram incluídos, porém não foram comparados com mepolizumabe e benralizumabe.

Fonte: elaboração própria (2024).

Tabela 4. Características basais da população incluída nos estudos selecionados

Autor, ano	Grupos	Regime posológico	n amostral	Idade	Mulheres n (%)	Exacerbações no ano anterior	Número absoluto de eosinófilos (células/μL)
AlShareef, 2022	BENRA	NR	12	46 (13,9) ^a	9 (75)	NR	NR
	MEPO	NR	23	53,8 (17,6) ^a	14 (61)	NR	NR
Kayser, 2021	BENRA	30 mg SC a cada 4 semanas nas primeiras 3 doses, seguido de 30mg SC a cada 8 semanas	64	58 (49-63) ^b	27 (42)	2 (0-6) ^b	430 (150-800) ^b
	MEPO	100mg SC a cada 4 semanas	123	58 (52-67) ^b	52 (42)	2 (0-6) ^b	500 (236,5-698,5) ^b

LEGENDA: BENRA – benralizumabe; MEPO – mepolizumabe; NR – não reportado; SC – subcutâneo; ^a dados expressos em média e desvio padrão; ^b dados expressos em mediana e intervalo interquartil.

Fonte: elaboração própria (2024).

6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os resultados de efetividade reportados nos estudos foram: taxa de exacerbação da asma, função pulmonar, necessidade de uso de corticoide oral e controle dos sintomas da doença. Os resultados destes desfechos estão detalhados abaixo.

Taxa de exacerbações

O desfecho de exacerbação da doença foi reportado apenas no estudo de Kayser, 2021, cuja definição foi: agravo agudo dos sintomas de asma que exigiram uso de corticoide oral ou aumento da dose deste por pelo menos três dias. Conforme destacado na **Tabela 5**, a taxa de exacerbações após 12 meses foi significativamente menor em relação ao basal para ambos os grupos ($p<0,001$); contudo, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, revelando que tais terapias são igualmente eficazes considerando este desfecho ($p=0,825$).

Tabela 5 - Taxa de exacerbação reportada no estudo de Kayser, 2021

Autor, ano	Grupos	N amostral	Mediana de exacerbações (IQQ) – Basal	Mediana de exacerbações (IQQ) – após 12 meses	Valor de p	Valor do p (entre os grupos)
Kayser, 2021	BENRA	64	2 (0 - 6)	1 (0 - 1)	<0,001	0,825
	MEPO	123	2 (0 - 6)	1 (0 - 1)	<0,001	

Legenda: BENRA: benralizumabe; IQQ: intervalo interquartil; MEPO: mepolizumabe.
Fonte: elaboração própria (2024).

Função pulmonar

A função pulmonar foi avaliada nos dois estudos pelo parâmetro volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) obtido por meio do exame de espirometria. Apenas o estudo de AlShareef, 2022 reforçou que este parâmetro foi avaliado após o uso de broncodilatador (22). Ademais, este estudo trouxe como resultado o pico de fluxo expiratório (PFE) avaliado 4-6 meses e 6-12 meses após o início do tratamento com benralizumabe ou mepolizumabe, cujos resultados, de ambos os desfechos, não foram significativos nos dois grupos em relação ao basal e entre si. Paralelamente, o estudo de Kayser, 2021 descreve que a função pulmonar melhorou significativamente em ambos os grupos após 6 a 12 meses de tratamento. Não houve diferença estatística entre os grupos para este desfecho após seis meses, porém, após 12 meses, o grupo que recebeu benralizumabe apresentou um resultado mediano de VEF1 superior em relação ao grupo mepolizumabe ($p=0,022$). Demais detalhes estão descritos na **Tabela 6**.

Tabela 6. Função pulmonar reportada nos estudos incluídos

Autor, ano	Grupos	Momento da avaliação	N	VEF1	Valor de p VEF1	Valor de p - VEF1 entre os grupos	PFE	Valor de p PFE	Valor de p -PFE entre os grupos
AlShareef, 2022	BENRA	4-6 meses	12	127 ^a	NS	NS	125 ^a	NS	NS
		6-12 meses		129 ^a			125 ^a		
	MEPO	4-6 meses	23	108 ^a	NS		109 ^a	NS	
		6-12 meses		109 ^a			105 ^a		
Kayser, 2021	BENRA	Basal	64	63,5 (47,5-83) ^b	NA	Basal-6 meses: 0,661	NR		
		6 meses		74 (59-89) ^b	<0,001 ^c				
		12 meses		74 (58-92) ^b	<0,001 ^d	6 meses-12 meses: 0,137			
	MEPO	Basal	123	63,5 (47,5-83) ^b	NA	Basal-12 meses: 0,022			
		6 meses		78 (59,5-93) ^b	0,003 ^c				
		12 meses		72 (59-93) ^b	<0,001 ^d				

Legenda: BENRA: benralizumabe; MEPO: mepolizumabe; N: número de participantes avaliados; NA: não se aplica; NR: não reportado; NS: não significativo; PFE: pico de fluxo expiratório; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; ^a dados expressos em % de aumento em relação ao basal; ^b dados expressos em % dos valores preditos (mediana e intervalo interquartil); ^c valor de P referente ao resultado basal e após 6 meses de tratamento; ^d valor de P referente ao resultado basal e após 12 meses de tratamento.
Fonte: elaboração própria (2024).

Uso de corticoide oral

Apenas o estudo de Kayser, 2021 avaliou o desfecho de redução do uso corticoide oral, cujos resultados revelaram semelhança estatística entre os grupos. Após 12 meses de tratamento, por volta de 50% dos pacientes avaliados para este desfecho alcançaram redução total do uso de corticoide oral em ambos os grupos, parâmetro que sugere redução de exacerbação da doença (**Tabela 7**), sem diferença significativa entre os grupos que utilizaram benralizumabe ou mepolizumabe.

Tabela 7. Redução do uso de corticoide oral reportada nos estudos incluídos

Autor, ano	Momento da avaliação	N amostral	Redução do uso de corticoide oral	N (%) BENRA	N amostral	N (%) MEPO	Valor p
Kayser, 2021	6 meses	36	100%	14 (39)	74	24 (32)	0,182
			≥75%	5 (14)		3 (4)	
			≥50%	7 (19)		16 (22)	
			<50%	10 (28)		31 (42)	
	12 meses		100%	18 (50)		40 (54)	0,964
			≥75%	4 (11)		7 (10)	
			≥50%	4 (11)		9 (12)	
			<50%	10 (28)		18 (24)	

Legenda: BENRA: benralizumabe; MEPO: mepolizumabe.
Fonte: elaboração própria (2024).

Controle da doença

Os dois estudos trouxeram resultados relativos ao controle da doença, por meio da utilização de instrumentos validados. AlShareef e colaboradores (2022) reportaram este desfecho por meio da ferramenta *Asthma Control Questionnaire score* (ACQ-5), uma versão mais curta da original (24), porém validada (24,25), que auxilia os profissionais de saúde e o próprio paciente a identificar se a asma está controlada ou não, baseada em cinco perguntas relacionadas à frequência de sintomas diurnos e noturnos e limitação das atividades diárias na última semana. Resultados >1,5 significam que a asma do paciente não está controlada, entre 0,75-1,5 está parcialmente controlada e entre 0-0,75 bem controlada (25,26). Conforme descrito na **Tabela 8**, observou-se redução na pontuação deste *score* de maneira estatisticamente significativa após 4-6 meses de tratamento com benralizumabe e mepolizumabe, não sendo identificadas diferenças estatísticas entre os grupos, revelando que ambas as terapias foram igualmente eficazes no controle da doença a partir deste instrumento. Ressalta-se ainda que, ao comparar os resultados de 4-6 meses e 6-12 meses de tratamento, não foi observado diferença em ambos os grupos.

Tabela 8. Controle da doença reportada no estudo de AlShareef e colaboradores (2022)

Autor, ano	Momento da avaliação	Grupos	N amostral	ACQ-5 – Média (desvio padrão)	Valor de P	Valor de P entre os grupos
AlShareef, 2022	Basal	BENRA	12	3,5 (0,72)	NA	NS
		MEPO	23	3,3 (0,93)	NA	
	4-6 meses	BENRA	12	1,6 (0,89)	<0,0001 ^a	NS
		MEPO	23	1,7 (0,08)	<0,0001 ^a	
	6-12 meses	BENRA	12	1,2 (0,11)	>0,05 ^b	NS
		MEPO	23	1,6 (1,15)	>0,05 ^b	

Legenda: ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire score*; BENRA: benralizumabe; MEPO: mepolizumabe; NA: não se aplica; NS: não significativo; ^a valor de P referente ao resultado basal e após 4-6 meses de tratamento; ^b valor de P referente ao resultado de 4-6 meses e 6-12 meses de tratamento.

Fonte: elaboração própria (2024).

Paralelamente, o estudo de Kayser, 2021 trouxe como medida de controle da doença os resultados obtidos a partir do instrumento *Asthma Control Test* (ACT), uma ferramenta semelhante à supracitada que contém cinco questões relacionadas aos sintomas, necessidade de tratamento de alívio, limitação das atividades diárias e percepção do paciente sobre o controle da sua doença nas últimas quatro semanas. Pontuações acima ≥20 indicam asma bem controlada e <20 não controlada (4, 9). Conforme destacado na **Tabela 9**, os participantes de ambos os grupos apresentaram aumento significativo da pontuação desta ferramenta após 6 e 12 meses de tratamento em relação ao basal, revelando melhora do controle da asma. Contudo, não foi observado diferença entre os grupos para este desfecho comparando os resultados obtidos após 6 meses (p=0,069) e entre 6 e 12 meses de tratamento (p=0,249). Em contrapartida, os autores reforçam

que a melhora mediana do ACT no início do estudo em comparação a 12 meses de tratamento foi mais robusta em pacientes que receberam benralizumabe (+9 pontos) em relação aos que receberam mepolizumabe (+5 pontos) (p=0,017) (6).

Tabela 9. Controle da doença reportada no estudo de Kayser, 2021

Autor, ano	Momento da avaliação	Grupos	N amostral	ACT Mediana (IQQ)	Valor de P	Valor de P entre os grupos
Kayser, 2021	Basal	BENRA	64	12 (9-16)	NA	0,176
		MEPO	123	13 (9-17)	NA	
	6 meses	BENRA	64	21 (16-24)	0,009 ^a	Basal-6 meses: 0,069
		MEPO	123	19 (15-23)	<0,001 ^a	
	12 meses	BENRA	64	22 (16-25)	<0,001 ^b	6 meses-12 meses: 0,249
		MEPO	123	19 (15-23)	<0,001 ^b	

Legenda: ACT: *Asthma Control Test*; BENRA: benralizumabe; IQQ: intervalo interquartil; MEPO: mepolizumabe; NA: não se aplica; NS: não significativo; ^a valor de P referente ao resultado basal e após 6 meses de tratamento; ^b valor de P referente ao resultado basal e após 12 meses de tratamento.
 Fonte: elaboração própria (2024).

6.2.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os estudos incluídos não reportaram informações relacionadas à segurança dos tratamentos. Kayser, 2021, relata que estudos prévios não identificaram eventos adversos relevantes do benralizumabe e do mepolizumabe em relação ao placebo (23).

6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR

A ferramenta recomendada pela *Cochrane Collaboration, The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I)* (27), foi utilizada para a avaliação do risco de viés dos estudos observacionais o qual considera sete domínios que devem ser julgados como ‘baixo risco de viés’, ‘moderado risco de viés’ ou ‘sério risco de viés’, ‘crítico risco de viés’ ou ‘não informado’, cujas avaliações precisam ser realizadas por desfecho.

A avaliação global do risco de viés foi considerada como ‘sério risco de viés’ para a maioria dos desfechos. De maneira geral, o estudo de AlShareef, 2022, não reforça o regime posológico dos medicamentos utilizados em ambos os grupos, incluiu um número amostral pequeno, reportou dados confusos, não detalha os parâmetros estatísticos e, particularmente para função pulmonar, não trouxe explicações claras a respeito da mensuração do desfecho (22). Por sua vez, o estudo de Kayser, 2021 também não descreve como os desfechos foram medidos de forma esclarecedora,

especialmente para função pulmonar, e apresentou perda significativa de participantes para avaliação do uso de corticoide oral (>45%) (23). Os detalhes desta avaliação estão sumarizados na **Tabela 10**.

Tabela 10. Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais, segundo desfechos avaliados

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
AlShareef, 2022	Função pulmonar						NI		
	ACQ-5						NI		
Kayser, 2021	Exacerbação								
	Função pulmonar								
	Uso de corticoide						NI		
	ACT								

Legenda: D: domínios, D1: viés de confundimento; D2: viés de seleção dos participantes; D3: viés de classificação da intervenção; D4: viés das intervenções pretendidas; D5: viés de dados perdidos; D6: viés de medida dos desfechos; D7: viés de seleção dos resultados reportados. ACQ-5; ACT: *Asthma Control Test*; ACQ-5: *Asthma Control Questionnaire*; NI: não informado.

Fonte: elaboração própria (2024).

Legenda: Risco de viés: Baixo risco:  Risco moderado:  Risco sério:  Risco crítico: 

Fonte: Elaboração própria

6.2.4 Certeza da evidência (GRADE)

O sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (28,29) foi utilizado para avaliar a qualidade ou a confiança na evidência analisada, sendo consideradas as características metodológicas e os resultados provenientes dos estudos incluídos. Dessa forma, a pergunta definida foi: O benralizumabe é mais efetivo e seguro em relação ao mepolizumabe para adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento convencional (corticoide inalatório + LABA - β 2 agonista de longa ação, com ou sem uso de corticoide oral)?

Potenciais vieses foram identificados em ambos os estudos de acordo com a ferramenta ROBINS-I, contribuindo para o rebaixamento da confiança. Para o domínio ‘evidência indireta’, a certeza também pode estar reduzida, pois nem todos os participantes do estudo de AlShareef, 2022 apresentavam asma eosinofílica grave (n=1/12, 8%) e no estudo de Kayser, 2021 os pacientes poderiam apresentar >150 eosinófilos/mL, diferentemente da indicação preconizada no Brasil para o uso de mepolizumabe e benralizumabe (>300 células/mL). Dessa forma, a confiança da evidência para todos os desfechos avaliados foi considerada baixa. Destalhes sobre esta avaliação estão descritas no **Quadros 3**.

Quadro 3. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	BENRA	MEPO	Resultado obtido no último <i>endpoint</i>	Confiança	Desfecho
COMPARAÇÃO: Benralizumabe vs mepolizumabe											
Exacerbação da doença											
1 (Kayser, 2021)	Estudo observacional	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	-	64	124	Mediana (IQQ): - BENRA: 1 (0-1) - MEPO: 1 (0-1) P=0,825	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Função pulmonar (VEF1)											
2 (AlShareef, 2022 e Kayser, 2021)	Estudos observacionais	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	-	1) 12 2) 64	1) 23 2) 123	1) - BENRA: 129% de aumento em relação ao basal - MEPO: 109% de aumento em relação ao basal P=NS 2) Mediana (IQQ): - BENRA: 74 (58-92) - MEPO: 72 (59-93) P=0,022	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Uso de corticoide oral											
1 (Kayser, 2021)	Estudo observacional	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	-	36	74	- Redução de 100%, n (%) BENRA 18 (50) MEPO 40 (54) - Redução de ≥75%, n (%) BENRA 4 (11) MEPO 7 (10) - Redução de ≥50%, n (%) BENRA 4 (11) MEPO 9 (12) - Redução de <50%, n (%) BENRA 10 (28) MEPO 18 (24) P=0,964	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Controle da doença											

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	BENRA	MEPO	Resultado obtido no último endpoint	Confiança	Desfecho
2 (AlShareef, 2022 e Kayser, 2021)	Estudos observacionais	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	-	1) 12 2) 64	1) 23 2) 123	1) ACQ-5, média (DP) BENRA: 1,2 (0,11) MEPO: 1,2 (0,11) P: NS 2) ACT, mediana (IQQ) BENRA: 22 (16-25) MEPO: 19 (15-23) P=0,017	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Fonte: elaboração própria (2024).

Legenda: 1) estudo de AlShareef, 2022; 2) estudo de Kayser, 2021; ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; ACT: *Asthma Control Test*. BENRA: benralizumabe; DP: desvio-padrão; IQQ: intervalo interquartil; MEPO: mepolizumabe; NR: não reportado; NS: não significativo; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Explicações:

1 = o(s) estudo(s) foi(ram) considerado(s) como risco sério de viés, segundo a ferramenta ROBINS-I.

2= alguns participantes do estudo de Kayser, 2021 apresentavam eosinófilos >150/mL, ao invés de >300/mL, conforme preconizado para o uso do benralizumabe e do mepolizumabe no Brasil; um participante do estudo AlShareef, 2022 não possuía asma eosinofílica grave.

Reitera-se também que o demandante julgou a qualidade da evidência moderada a alta a depender do desfecho. Contudo, os estudos selecionados foram diferentes dos incluídos neste relatório, conforme explicado em sessões anteriores. Além disso, a resposta da pergunta central não foi alcançada, uma vez que foram considerados estudos que compararam o benralizumabe e o placebo.

6.2.5 Evidências adicionais: revisão narrativa complementar

De maneira complementar, durante o processo de condução da revisão sistemática, foram identificadas revisões sistemáticas com comparações indiretas ajustada por pareamento (*matching adjusted indirect comparison* – MAIC) entre o benralizumabe e o mepolizumabe, as quais foram excluídas por selecionarem estudos primários que consideraram participantes a partir de 12 anos de idade. Bourdin e colaboradores identificou uma taxa de exacerbação da asma anualizada semelhante entre os ativos (razão de taxa - RT 0,94 [IC 95% 0,78 a 1,13], $p=0,5207$), bem como exacerbações que resultaram em visitas a unidades de emergências ou hospitalizações (RT 1,0 [IC 95% 0,57 a 1,75], $p=1,00$). Por fim, o estudo também identificou semelhança entre estas terapias para o desfecho de mudança do VEF-1 pré-broncodilatador após 32 semanas de tratamento (RT 0,03 [IC 95% -0,06 a 0,12], $p=0,489$) e ao final de cada estudo (RT 0,02 [IC 95% -0,06 a 0,10], $p=0,6626$ (20).

Paralelamente, outra comparação indireta realizada pelo mesmo autor, publicada em 2020, identificou semelhança estatística entre o benralizumabe e mepolizumabe para redução do uso de corticoide oral (CO) (DM 6,08 [IC 95% -22,2 a -34,38], $p=0,6737$) e para a chance de eliminação do uso de CO (OR 2,32 [IC 95% 0,48 a 11,15], $p=0,2931$ após 24 semanas (30). Dessa forma, tais estudos demonstraram similaridade, em termos de eficácia, entre o benralizumabe e o mepolizumabe, assim como os estudos observacionais selecionados neste parecer.

6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Considerando as evidências identificadas, é possível inferir que o benralizumabe possui eficácia similar ao mepolizumabe para o tratamento de adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento convencional (CI + LABA, com ou sem uso de corticoide oral), especialmente no que diz respeito à taxa de exacerbação da doença, controle de sintomas pelo instrumento ACQ-5 Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) e necessidade do uso de corticoide oral. Ambas as terapias demonstraram melhora destes parâmetros após 12 meses de tratamento, não sendo identificadas diferenças significativas entre elas. Porém, observou-se superioridade significativa do benralizumabe em relação ao mepolizumabe identificada no estudo de Kayser, 2021 (23) para o controle da doença, considerando-se o instrumento ACT (Asthma Control Test) ($p=0,017$), e VEF-1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) após 12 meses de tratamento ($p=0,022$), porém às custas de uma certeza de evidência BAIXA. Por fim, não foram reportados desfechos relacionados à segurança e à qualidade de vida nos estudos selecionados.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 4 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (31).

Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-minimização	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Benralizumabe versus mepolizumabe	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Não se aplica.	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	5 anos	Adequado.
Taxa de desconto	5%	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica.	-
Medidas da efetividade	Não se aplica.	-
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos dos medicamentos e de administração.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Unidade monetária utilizada: real.	Adequado.
Método de modelagem	Não se aplica.	-
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade univariada (gráfico de tornado)	Adequado

Com base nos achados apontados na síntese de evidências, o demandante desenvolveu uma análise de custo-minimização na perspectiva do SUS comparando a intervenção em questão, isto é, benralizumabe, versus a opção terapêutica atual disponível no SUS, mepolizumabe. A indicação proposta foi para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL.

As posologias consideradas foram obtidas a partir das bulas dos medicamentos:

- Benralizumabe: 30 mg a cada 4 semanas nas 3 primeiras doses e, a partir de então, a cada 8 semanas (8 doses no primeiro ano, e 6,5 nos anos subsequentes).
- Mepolizumabe: 100 mg a cada 4 semanas (13 doses em todos os anos).

O preço do benralizumabe utilizado na análise foi de R\$ 3.113,90. Este preço foi calculado a partir do Preço Máximo de Venda ao Governo com 18% (PMVG 18%) de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços (ICMS) disponibilizado na Lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de junho de 2024, com aplicação de um desconto proposto de 74,6738% (já considerando impostos PIS, CONFINS e ICMS).

O preço do mepolizumabe foi de R\$ 1.776,29, sendo este o menor preço identificado pelo demandante no Painel de Preços do Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos e em licitações públicas homologadas e publicadas entre janeiro de 2023 e maio de 2024).

O Nats realizou uma busca atualizada na CMED e Banco de Preços em Saúde (BPS) em agosto de 2024. Entretanto, não foram identificados preços diferentes para o mepolizumabe ou benralizumabe.

Ressalta-se que no relatório de recomendação da CONITEC nº 613/2021 (“Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais”) (15), o preço proposto pelo fabricante durante a fase de consulta pública foi de R\$ 1.500,00 (100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU). Nesse contexto, o Nats simulou a análise considerando este preço proposto para o mepolizumabe, e se obteve o seguinte resultado incremental: R\$ 7.884,00 (custo total mepolizumabe: R\$ 88.683; custo total benralizumabe: R\$ 96.567).

Além disso, foi considerado o custo de administração 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA, correspondente a R\$ 0,63 por aplicação. A Figura 2 resume essas informações de posologia e custos.

Na sequência estão apresentadas as informações simuladas em análises de sensibilidade (cada variável foi modificada em $\pm 20\%$ de sua estimativa central) (Figura 3). As Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde sugerem que a taxa de desconto seja variada de 0% a 10% (31). O Nats testou esta variação sugerida, de modo que não foram identificadas alterações expressivas ou de direção dos resultados da análise (resultados: valor mínimo de 0%: -R\$ 9.606; valor máximo de 10%: -R\$ 7.470).

Medicamento	Apresentação	Custo unitário	Posologia	Fonte
Benralizumabe	30 MG/ML SOL INJ CT SER PREENCH VD TRANS X 1ML + 1 CAN APLIC	PMVG 18%: R\$ 12.295,17 Com desconto aplicado: R\$ 3.113,90	30 mg a cada 4 semanas nas 3 primeiras doses e, a partir de então, a cada 8 semanas	Bula da ANVISA, CMED [75,88]
Mepolizumabe	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU	CMED PMVG 18%: R\$ 8.026,16 Preço do Painel de Preços e Licitações Públicas: R\$ 1.776,29	100 mg a cada 4 semanas	Bula da ANVISA, CMED, Painel de Preços e licitações públicas [75,88– 90]

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; APAC: Autorização de Procedimento Ambulatorial.

Figura 2. Custo de medicamentos utilizados no modelo de custo-minimização.

Fonte: Dossiê do demandante, 2024.

Parâmetros	Valor de base	Limite inferior	Limite superior
Preço ofertado de benralizumabe	R\$ 3.113,90	R\$ 2.491,13	R\$ 3.736,69
Preço mepolizumabe	R\$ 1.776,29	R\$ 1.421,03	R\$ 2.131,55
Custo de administração de medicamentos	R\$ 0,63	R\$ 0,50	R\$ 0,76
Taxa de desconto	5,0%	4,0%	6,0%
Horizonte temporal	5 anos	4 anos	6 anos

Figura 3. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística.

Fonte: Dossiê do demandante, 2024.

Considerando a posologia recomendada nas bulas dos medicamentos, para o mepolizumabe considerou-se que cada paciente utilizou 13 frascos por ano, enquanto para o benralizumabe foram considerados 8 frascos no primeiro ano e nos anos posteriores uma média de 6,5 frascos por ano.

Os resultados estão apresentados a seguir: o custo total (primeiros cinco anos de tratamento) com benralizumabe foi R\$ 96.567, e com mepolizumabe R\$ 105.011, o que equivale a uma redução de R\$ 8.444 (Figura 4). Na análise de sensibilidade é possível observar que as variáveis mais sensíveis do modelo são o custo das tecnologias (Figura 5).

Ano	Mepolizumabe	Benralizumabe	Custo incremental
1	R\$ 23.100	R\$ 24.916	R\$ 1.816
2	R\$ 45.100	R\$ 42.714	-R\$ 2.386
3	R\$ 66.052	R\$ 62.488	-R\$ 3.564
4	R\$ 86.007	R\$ 78.631	-R\$ 7.376
5	R\$ 105.011	R\$ 96.567	-R\$ 8.444

Figura 4. Somatório do custo incremental total descontado de benralizumabe vs. mepolizumabe.

Fonte: Dossiê do demandante, 2024.

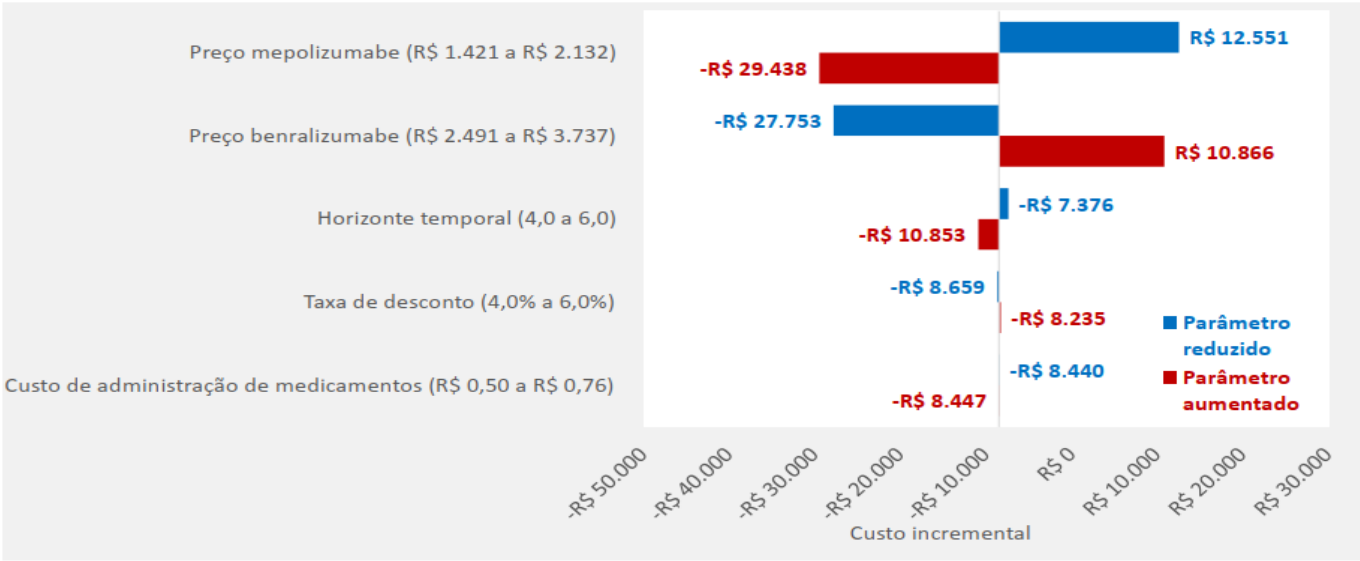


Figura 5. Gráfico em tornado resultante de análise de sensibilidade determinística do modelo.
Fonte: Dossiê do demandante, 2024.

7.2 Análise de impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de benralizumabe no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas no quadro a seguir.

Quadro 5. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Benralizumabe	Adequado.
Comparador	Mepolizumabe	Adequado.
População-alvo e subgrupo	Pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL	Adequado.
Cenários	Comparação do cenário atual (referência), apenas com mepolizumabe incorporado, com um cenário alternativo, com mepolizumabe e benralizumabe incorporados (ou seja, haveria um compartilhamento de difusão de mercado).	Adequado.
População elegível	A população elegível calculada pelo demandante tomou como base o número de pessoas com asma no Brasil a partir de dados do SABEIS, e utilizada no Relatório de Recomendação N. 613/2021. Foi estimada a prevalência de asma eosinofílica refratária grave de 40% baseada em estudo brasileiro. O demandante ainda considerou um filtro adicional, sendo este	Parcialmente adequado. A população foi estimada por demanda aferida e epidemiológica. O demandante ainda considerou um filtro adicional, sendo este relacionado ao número de pacientes em uso de mepolizumabe. Para os anos subsequentes, o demandante considerou que a proporção de pacientes com tratamento com medicamentos

	relacionado ao número de pacientes em uso de mepolizumabe. Estimou-se de 6 a 14 mil pacientes por ano.	imunobiológicos continuaria aumentando cerca de 2,5 pontos percentuais (pp) ao ano nos próximos anos, como ocorreu entre 2022 e 2023. Em relação a este último dado, entende-se que ele possa estar atrelado a uma alta incerteza, considerando o curto período de disponibilidade para extrapolação para os anos subsequentes. Dessa maneira, seria também pertinente testar diferentes cenários para este parâmetro em análise de sensibilidade.
Custos e recursos	Foram aplicados os mesmos utilizados na análise de custo-minimização, isto é, o custo dos medicamentos (benralizumabe e mepolizumabe) e de administração	Adequado.
Perspectiva	SUS	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos.	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário = cenário proposto - referência	Adequado.
Análise de sensibilidade	Determinística univariada e de cenários	Adequado

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de benralizumabe para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento com CI em dose alta + LABA e com contagem de eosinófilos no sangue periférico maior ou igual a 300 células/mL.

De acordo com o demandante, o modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), apenas com mepolizumabe incorporado, com um cenário alternativo, com mepolizumabe e benralizumabe incorporados (ou seja, haveria um compartilhamento de difusão de mercado).

A população elegível calculada pelo demandante tomou como base o número de pessoas com asma no Brasil a partir de dados do SABEIS, e utilizada no Relatório de Recomendação N. 613/2021 (15), estimando que em 2021 havia 187.815 pessoas com asma no Brasil; para os anos seguintes considerou-se a taxa de crescimento anual de 0,077%. Foi estimada a prevalência de asma eosinofílica refratária grave de 40% baseada em estudo brasileiro (32). Dessa forma, a estimativa da população elegível havia sido entre 75.126 pacientes em 2021 até 77.467 em 2025.

O demandante ainda considerou um filtro adicional, sendo este relacionado ao número de pacientes em uso de mepolizumabe (isto é, relativo à propagação do uso de medicamentos imunobiológicos para asma) segundo as informações das Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APACs) de mepolizumabe (06.04.84.002-0 - MEPOLIZUMABE 100 MG/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL) disponíveis no DataSUS entre 2022 e 2023 (690 e 2.523 pacientes, respectivamente). O que equivale a 0,9% e 3,3% do total da população elegível citada anteriormente, isto é, entre 75-77 mil). Esses números estão resumidos na Figura 6 e Figura 7. Para os anos subsequentes, o demandante considerou que a proporção de pacientes com tratamento com medicamentos imunobiológicos continuaria aumentando cerca de 2,5 pontos percentuais (pp) ao ano nos próximos anos, como ocorreu entre 2022 e 2023. Em relação a este último dado, entende-se que ele possa estar atrelado a uma alta incerteza, considerando o curto período de disponibilidade para extrapolação para os anos subsequentes. Dessa maneira, seria também pertinente testar diferentes cenários para este

parâmetro em análise de sensibilidade. Nesse contexto, o Nats simulou dois diferentes valores para esta última variável (outros dados não foram alterados), 5% e 10%, de modo que foram obtidos, respectivamente, os seguintes resultados: ano 1 R\$ 4.680.862 e R\$ 8.198.397, ano 5 -R\$ 20.068.354 e -R\$ 37.413.873, acumulado em cinco anos -R\$ 41.637.512 e - R\$ 75.829.207.

Ano	População com asma	População com asma eosinofílica	População em uso de mepolizumabe	% da população com asma eosinofílica em uso de imunobiológicos
2021	187.815	75.126		
2022	189.261	75.704	690	0,9%
2023	190.719	76.288	2.523	3,3%
Fontes	Relatório de recomendação Nº 613 [10]	Relatório de recomendação Nº 613 [10]	Tabnet, 2024 [94]	Calculado

Figura 6. População elegível segundo o Relatório de Recomendação N. 613, e número de pacientes em uso de mepolizumabe no DataSUS.
Fonte: Dossiê do demandante, 2024.

Ano	População com asma	População com asma eosinofílica	% da população em tratamento com biológico	Pacientes tratados com imunobiológicos	Taxa de incorporação	Pacientes tratados com mepolizumabe	Pacientes tratados com benralizumabe
2024	192.187	76.875	5,8%	4.464			
1 2025	193.667	77.467	8,3%	6.435	25,0%	4.827	1.609
2 2026	194.747	77.899	10,8%	8.419	30,0%	5.893	2.526
3 2027	195.833	78.333	13,3%	10.424	35,0%	6.776	3.648
4 2028	196.925	78.770	15,8%	12.451	40,0%	7.471	4.981
5 2029	198.023	79.209	18,3%	14.501	45,0%	7.976	6.525

Figura 7. Estimativa da população em tratamento com medicamentos imunobiológicos para asma e em tratamento com benralizumabe.
Fonte: Dossiê do demandante, 2024.

A figura abaixo apresenta a taxa de difusão simulada. Destaca-se que foram considerados três cenários de difusão de incorporação do benralizumabe: cenário base (25% a 45%), difusão lenta (15% a 25%) e difusão rápida (30% a 60%).

Ano	Cenário de base	Taxa de incorporação mais lenta	Taxa de incorporação mais rápida
1 2025	25,0%	15,0%	30,0%
2 2026	30,0%	17,5%	37,5%
3 2027	35,0%	20,0%	45,0%
4 2028	40,0%	22,5%	52,5%
5 2029	45,0%	25,0%	60,0%

Figura 8. Cenários de taxa de incorporação de benralizumabe (com relação a todos os medicamentos imunobiológicos para asma) utilizados na análise de impacto orçamentário.

Fonte: Dossiê do demandante, 2024.

Em relação aos custos considerados nessa análise, foram aplicados os mesmos utilizados na análise de custo-minimização, isto é, o custo dos medicamentos (benralizumabe e mepolizumabe) e de administração; apresentados individualmente no capítulo anterior e resumidos anualmente a seguir (Figura 9).

Ano	Mepolizumabe		Benralizumabe	
	Doses	Custo	Doses	Custo
Ano 1	13	R\$ 23.091,77	8	R\$ 24.911,20
Anos 2 a 5	13	R\$ 23.091,77	6,5	R\$ 20.240,35

Figura 9. Custo com mepolizumabe e benralizumabe utilizados na análise de impacto orçamentário.

Fonte: material do demandante, 2024.

Como mencionado anteriormente, no relatório de recomendação da Conitec nº 613/2021 (15), o preço proposto pelo fabricante durante a fase de consulta pública foi de R\$ 1.500,00 (100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU). Nesse contexto, o Nats simulou a análise considerando a alteração apenas deste preço proposto para o mepolizumabe, e obteve-se o seguinte resultado incremental: R\$ 8 milhões no primeiro ano de análise, R\$ 12 milhões no quinto ano de análise, e R\$ 44 milhões em cinco anos acumulados.

O demandante realizou análise de sensibilidade determinística univariada. Os valores variados para cada parâmetro estão apresentados na figura abaixo.

Parâmetro	Estimativa	Valor mínimo	Valor máximo
Preço ofertado de benralizumabe	R\$ 3.113,90	R\$ 2.491,13	R\$ 3.736,69
Preço mepolizumabe	R\$ 1.776,29	R\$ 1.421,03	R\$ 2.131,55
Taxa de incorporação inicial	25%	20%	30%
Aumento anual na taxa de incorporação	5%	4%	6%
População atualmente em uso de mepolizumabe	2.523	2.018	3.028
Asma eosinofílica	40,0%	32,0%	48,0%
Crescimento populacional anual	0,6%	0,4%	0,7%
Aumento anual de pacientes com medicamentos imunobiológicos	2,5%	2,0%	3,0%
Custo de administração de medicamentos	R\$ 0,63	R\$ 0,50	R\$ 0,76

Figura 10. Análise de sensibilidade determinística.
 Fonte: Dossiê do demandante, 2024.

Com a incorporação de benralizumabe, na análise principal do demandante foi estimado um aumento de gastos de R\$ 2 milhões no primeiro ano, porém uma economia a partir do segundo ano que chegou a - R\$ 11 milhões no quinto ano, e uma economia acumulada de -R\$ 24 milhões em cinco anos (Figura 11).

Ano	Cenário sem benralizumabe	Cenário com benralizumabe	Impacto orçamentário
1	R\$ 148.619.505	R\$ 151.541.600	R\$ 2.922.094
2	R\$ 194.418.685	R\$ 191.496.336	-R\$ 2.922.348
3	R\$ 240.724.057	R\$ 235.561.771	-R\$ 5.162.286
4	R\$ 287.539.765	R\$ 279.556.235	-R\$ 7.983.530
5	R\$ 334.870.059	R\$ 323.474.464	-R\$ 11.395.595
Total (5 anos)	R\$ 1.206.172.071	R\$ 1.181.630.406	-R\$ 24.541.665

Figura 11. Avaliação do impacto orçamentário.
 Fonte: material do demandante, 2024.

Análises de cenários e de sensibilidade foram realizadas. As análises de cenários foram realizadas considerando diferente taxas de difusão (rápida ou lenta) e em ambas os resultados acumulados em cinco anos foram de economia (- R\$ 14.301.939, enquanto com a incorporação mais rápida o impacto de cinco anos foi -R\$ 30.718.243). Na análise de sensibilidade determinística, o parâmetro com maior influência no resultado foi o preço de mepolizumabe e benralizumabe. Mais detalhes estão expostos nas figuras 12 e 13.

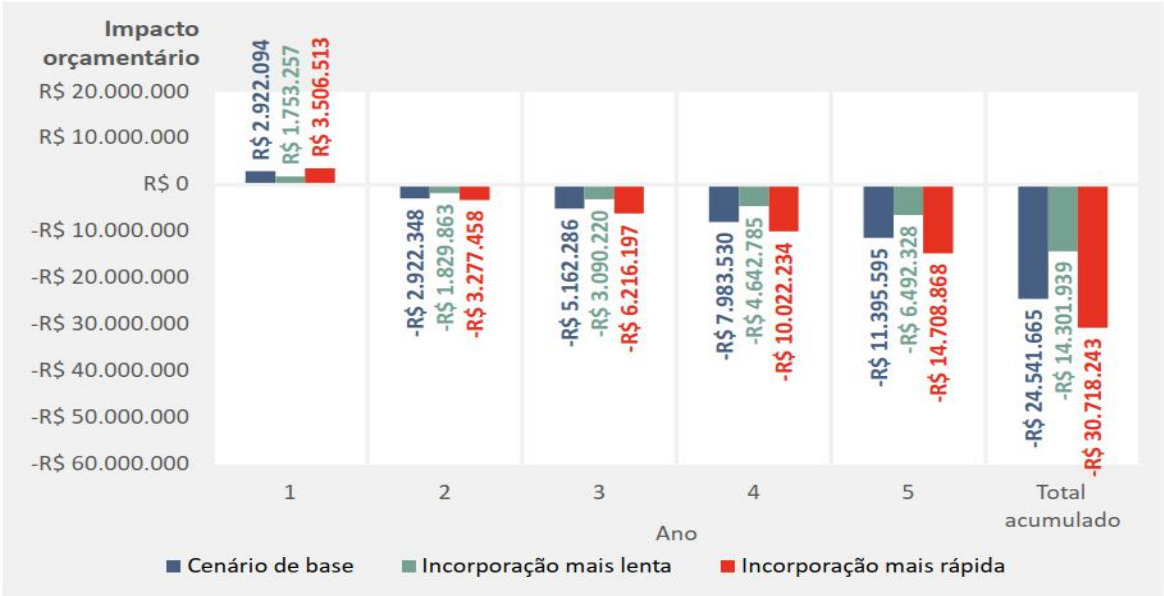


Figura 12. Impacto orçamentário com diferentes taxas de incorporação de benralizumabe.
 Fonte: material do demandante, 2024.

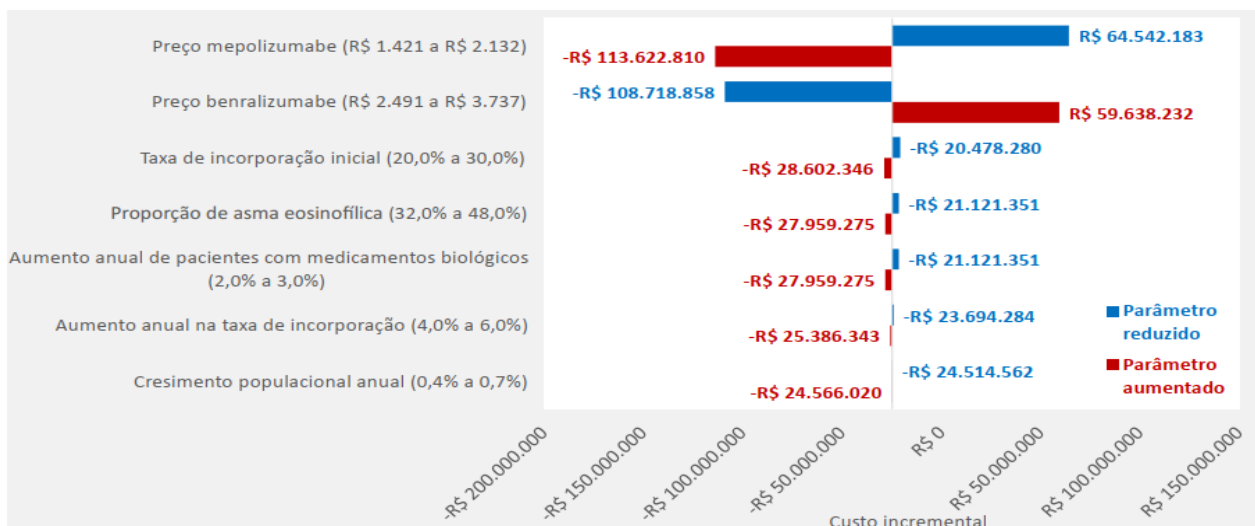


Figura 13. Gráfico resultante da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário.
 Fonte: material do demandante, 2024.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O NICE recomenda o uso do benralizumabe no tratamento de asma eosinofílica grave para adultos, desde que a doença seja inadequadamente controlada com corticosteroides inalados de alta dose e outros tratamentos de manutenção. Além disso, o paciente deve ter contagem de eosinófilos elevada (contagem de eosinófilos ≥ 300 células/mL), e a asma deve ter causado quatro ou mais exacerbações graves no ano anterior, exigindo tratamento com corticosteroides sistêmicos ou tratamento contínuo com corticoide oral nos últimos seis meses (33).

Scottish Medicines Consortium (SMC)

O SMC recomenda o uso de benralizumabe como uma opção de tratamento para asma eosinofílica grave em adultos cujos sintomas permanecem inadequadamente controlados, apesar do uso de corticosteroides inalados em alta dose e outras terapias e contagem de eosinófilos ≥ 150 células/mL com quatro ou mais exacerbações que necessitaram de corticoides nos últimos 12 meses ou tratamento contínuo com corticoides orais nos últimos seis meses. A recomendação é baseada em evidências de que o benralizumabe reduz significativamente as exacerbações da asma e melhora a função pulmonar em pacientes com contagem elevada de eosinófilos (34).

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)

As recomendações do INFARMED de Portugal para o uso de benralizumabe indicam que ele é aprovado para o tratamento da asma eosinofílica grave em adultos que permanecem inadequadamente controlados, apesar do uso de corticosteroides inalados de alta dose e outros tratamentos (35).

Canada's Drug Agency (CDA-AMC) – antiga CADTH

O CDA-AMC recomenda o uso de benralizumabe para o tratamento de asma eosinofílica grave em adultos cujo controle da doença permanece inadequado, apesar do uso de corticoide inalatório mais um (ou mais) controlador de asma adicional (ex: LABA). Além disso, o paciente deve ter contagem de eosinófilos elevada (contagem de eosinófilos $\geq$ a 300 células/mL) nos últimos 12 meses e a asma deve ter causado duas ou mais exacerbações graves no ano anterior; ou contagem de eosinófilos $\geq$ a 150 células/mL e recebendo tratamento de manutenção com corticoide oral. A decisão se baseia em evidências que demonstram uma redução significativa nas exacerbações da asma e melhorias na qualidade de vida dos pacientes. O tratamento é considerado uma opção viável para pacientes com contagem elevada de eosinófilos (36).

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)

Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma eosinofílica grave não controlada e FEV1 $\leq$ a 80% em uma ou mais ocasiões nos últimos 12 meses e contagem de eosinófilos $\geq$ a 300 células/mL nas últimas seis semanas. Além disso, o PBAC recomendou a inclusão de benralizumabe para o tratamento de asma eosinofílica grave não controlada, com base na minimização de custos e sob as mesmas condições da listagem atual para a seringa preenchida previamente de benralizumabe (37).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para **pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento**. A busca foi realizada em setembro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 J45.0 (Asma predominantemente alérgica), fases de estudo 3, 4 (38);
- ClinicalTrials: *Asthma; Eosinophilic | Other terms: Severe Asthma | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies* (39);
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Eosinophilic asthma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))* (40).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (41–43).

Foram excluídas as tecnologias para a indicação pleiteada constantes no PCDT vigente da Asma (PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 32, de 20 de DEZEMBRO de 2023 –Mepolizumabe) (44).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **três** tecnologias potenciais **pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento** (Quadro 6).

Quadro 6: Medicamentos potenciais pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
610	Antagonista do receptor de IL-5	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Depemokimabe	Antagonista do receptor de IL-5	Subcutânea	Fase 3 ^{b, c}	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Dexpramipexol	Agonista do receptor de dopamina D3	Oral	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov.
Atualizado em setembro de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

^a Ainda não recrutando

^b Completo

^c Recrutando

O **610** é um anticorpo monoclonal humanizado, antagonista do receptor de interleucina-5 (IL-5) que está sendo desenvolvido para o tratamento potencial de doenças autoimunes e alérgicas, incluindo a asma eosinofílica grave. Em abril de 2024, um estudo de **fase 3**, controlado por placebo, foi iniciado para avaliar a eficácia e a segurança de 610 em indivíduos adultos chineses com asma eosinofílica grave. A previsão de conclusão é setembro de 2026 (39,40).

O **depemokimabe** é anticorpo monoclonal humanizado, antagonista do receptor de IL-5 de longa ação que está em desenvolvimento para o tratamento potencial da asma eosinofílica moderada a grave. Estudos de **fase 3** em pacientes com asma grave fenótipo eosinofílico foram iniciados em 2021, sendo que 2 já foram finalizados (novembro/2023 e abril/2024) e um com previsão de conclusão em setembro de 2025. Os estudos finalizados atingiram seus desfechos primários com reduções clinicamente e estatisticamente significativas nas exacerbações ao longo de 52 semanas de tratamento (39,40).

O **dexpramipexol** é um enantiômero R do pramipexol, agonista do receptor de dopamina D3, está em desenvolvimento para o tratamento potencial de doenças alérgicas e pulmonares, incluindo a asma eosinofílica. No primeiro semestre de 2023 foram iniciados estudos de **fase 3**, controlados por placebo, para asma grave fenótipo eosinofílico, que ainda estão em recrutamento de participantes e com previsão de conclusão para o segundo semestre de 2026 (39,40).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com relação às evidências técnico-científicas, conclui-se que o benralizumabe tem efetividade semelhante ao mepolizumabe para o tratamento de asma eosinofílica grave refratária ao tratamento convencional (CI + LABA, com ou sem uso de corticoide oral), especialmente para taxa de exacerbação da doença, controle de sintomas pelo instrumento ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*) e necessidade do uso de corticoide oral. Tais conclusões foram obtidas a partir de dois estudos observacionais (22,23), uma vez que ensaios clínicos que atendiam aos critérios de elegibilidade não foram identificados até a data da busca sistemática. Ambas as terapias revelaram melhora significativa destes desfechos após 12 meses de tratamento, não sendo identificadas diferenças estatísticas entre si. Contudo, identificou-se superioridade do benralizumabe em relação ao mepolizumabe no estudo de Kayser, 2021 (23) para o controle da doença, considerando-se o instrumento ACT (*Asthma Control Test*) ($p=0,017$), e VEF-1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) após 12 meses de tratamento ($p=0,022$), porém às custas de uma certeza de evidência baixa, conforme a avaliação realizada pelo sistema GRADE. Adicionalmente, dados de segurança e qualidade de vida não foram avaliados pelos estudos selecionados.

Ressalta-se ainda que a comodidade posológica do benralizumabe é superior em relação ao mepolizumabe, visto que o primeiro pode ser administrado via subcutânea a cada 4 semanas nas três primeiras doses e a cada 8 semanas nas doses subsequentes, enquanto o segundo é utilizado sempre a cada 4 semanas pela mesma via de administração. Por fim, ensaios clínicos randomizados robustos que comparam estes dois tratamentos são necessários para que conclusões mais assertivas de eficácia e segurança sejam alcançadas.

Os resultados da análise econômica realizada pelo demandante indicaram uma economia anual de oito mil reais na comparação entre benralizumabe e mepolizumabe. Na análise de impacto orçamentário, o demandante estimou uma economia média de aproximadamente cinco milhões reais por ano.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 60/2024 esteve aberta entre 16 e 26 de agosto de 2024 e recebeu 10 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. A representante titular, uma engenheira química de 57 anos, informou que por conta do trabalho em indústria respirou muitos produtos químicos. Com isso, desde os 37 anos passou a sofrer com uma asma grave que não respondia a nenhum tratamento. Utilizou vários tipos de medicamentos, tais como betametasona, montelucaste de sódio, corticoides, imunoterapia e vacinas, entre outros, mas a asma não regredia. Informou que muitas vezes mal conseguia trabalhar, era difícil andar e precisava dormir sentada. Foi internada várias vezes. Desenvolveu sinusite e pólipos nasais e nos seios da face. Isso durou até que uma pneumologista fez seu encaminhamento para um programa de uma empresa farmacêutica, onde recebeu quatro doses de

benralizumabe. Segundo a participante, a asma desapareceu e sua vida mudou completamente. Antes do medicamento, tinha contagem de eosinófilos acima de mil, tendo chegado até mesmo a 1.500. O benralizumabe, segundo afirmou, zerou essa contagem. Em 2022, após receber seis negativas, conseguiu que o plano de saúde liberasse o benralizumabe, o qual utiliza de forma contínua desde então. Com isso não teve mais crise nem foi internada. Inclusive, um problema cardíaco que desenvolveu por causa da asma foi eliminado. Com o benralizumabe conseguiu abandonar todo o tratamento convencional. Hoje em dia, além da tecnologia em avaliação, quando o tempo está seco e há muita poluição, usa a combinação de fluticasona + salmeterol em formato spray, duas vezes por semana. Integrantes do Comitê fizeram perguntas e com isso ela complementou seu relato informando que não experimentou eventos adversos. Em relação à qualidade de vida, disse que considerava ter renascido, pois vivia inchada e muitas vezes ficava tão mal que sequer conseguia andar e hoje corre, nada e vai à academia de ginástica. Sobre a forma de uso e manejo do medicamento, informou que a cada dois meses recebe uma caneta autoaplicável embalada em uma caixa de isopor. Conserva o benralizumabe na geladeira até o dia da aplicação, quando então vai à farmácia, pois prefere que outra pessoa injete o medicamento. O vídeo da 134ª Reunião Ordinária pode ser acessado em <https://youtu.be/fbMLrGvwzcU?t=9488>.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 134ª Reunião da Conitec realizada no dia dois de outubro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos, devido vantagem posológica e econômica observada para benralizumabe em relação ao comparador.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 85/2024 foi realizada entre os dias 22/11/2024 e 11/12/2024. Foram recebidas 278 contribuições, acompanhadas por 21 anexos. Consideraram-se apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas, sendo as contribuições quantitativa e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas.

O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

Das 278 contribuições, 277 (99,6%) expressaram a opinião de que a tecnologia em questão deve ser incorporada no SUS, das quais 180 (64,7%) apresentaram contribuições vazias para as evidências clínicas e 247 (88,8%) para estudos

econômicos. As contribuições consideradas vazias são aquelas que não apresentam argumentos que fundamentem a opinião do avaliador ou ainda que trazem respostas do tipo “Sim”, “Não”.

13.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições foi de profissional de saúde (n=213; 76,6%), mulher cisgênero (n=139; 50%), de cor ou etnia autorrelatada branca (n=199; 72%), com 40 a 59 anos de idade (n=107; 43%) e da região Sudeste do Brasil (n=116; 42%). A maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=109; 39%). Mais informações sobre o perfil dos participantes e outras informações podem ser observadas no quadro abaixo.

Quadro 7. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 85/2024.

Tipo de contribuição	N (%)
Paciente	16 (5,7)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	13 (4,7)
Profissional de saúde	213 (76,6)
Interessado no tema	16 (5,7)
Especialista no tema do protocolo	0
Empresa	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	2 (0,7)
Instituição de ensino	0
Instituição de Saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	18 (6,4)
Outra	0
Total	278 (100)
Sexo	
Homem cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	136 (49)
Homem transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	0
Mulher cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	139 (50)
Mulher transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	0
Não-binária *sua identidade de gênero não se define a partir das categorias “homem” ou “mulher”	0
Intersexo *conformação genital ambígua e pode se identificar com o gênero intersexo	0
Outros	3 (1)
Total	278 (100)
Cor ou Etnia	
Amarelo	13 (5)
Branco	199 (72)
Indígena	0
Pardo	58 (21)
Preto	8 (3)
Total	278 (100)
Faixa etária	
menor 18	0
18 a 24	4 (2)

Tipo de contribuição	N (%)
25 a 39	100 (40)
40 a 59	107 (43)
60 ou mais	38 (15)
Total	249 (100)
Regiões brasileiras/Outro país	
Norte	6 (2)
Nordeste	49 (18)
Sul	57 (21)
Sudeste	116 (42)
Centro-oeste	50 (18)
País estrangeiro	0
Total	278 (100)
Como ficou sabendo?	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	109 (39)
Associação/entidade de classe	64 (23)
Diário Oficial da União	4 (1)
E-mail	12 (4)
Site da CONITEC	17 (6)
Redes sociais	55 (20)
Outro meio	17 (6)
Total	278 (100)

Fonte: Elaboração própria (2024).

13.2 Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 278 contribuições recebidas, 99,6% relataram ser favoráveis a incorporação do benrzalizumabe, e foram elencados nas seguintes categorias: 1. Necessidade de mais opções terapêuticas; 2. Eficácia da medicação e aumento da qualidade de vida; 3. Comodidade posológica da tecnologia.

Necessidade de mais opções terapêuticas

Os participantes enfatizaram a importância de ter mais de uma opção terapêutica para os pacientes com asma grave eosinofílica:

“Como médico prescritor, que tem na sua frente pacientes graves, ter opções terapêuticas diversas é importante, porque nem todo paciente responde de forma igual. Mesmo que um outro imunobiológico seja adequadamente indicado, a variação de resposta individual é considerável. E a possibilidade de termos alternativas para aqueles que não responderam de forma satisfatória à primeira abordagem, enriquece o arsenal terapêutico e beneficia o paciente que sofre de asma grave.” (organização de sociedade civil - Associação Paranaense de Pneumologia e Tisiologia)

“Os pacientes não tem resposta homogeneamente satisfatória com o uso dos biológicos para o controle da asma e mudar de um para outro após a verificação de não resposta, pode resultar em controle adequado da asma.” (profissional de saúde)

“Necessidade de incorporação de nova terapia no tratamento da asma. Mecanismo de ação diferente dos já disponíveis no SUS. Necessidade dos pacientes em ter opções, inclusive na forma de uso e quantidade de aplicações.” (profissional de saúde)

Eficácia da medicação e aumento da qualidade de vida

Os participantes enfatizaram a eficácia do medicamento, além do aumento da qualidade devida dos usuários do medicamento:

“Melhora a qualidade de vida e mudou drasticamente o tratamento da minha mãe.” (familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“O medicamento é muito eficaz e seguro para tratamento de pacientes com asma grave eosinofílica. Reduz as exacerbações, visitas a emergência e hospitalizações por asma, melhora os sintomas, a qualidade de vida, a função pulmonar e tolerância ao exercício. (...)” (profissional de saúde)

Comodidade posológica da tecnologia

Os participantes ressaltaram a comodidade posológica do Benralizumabe, além da facilidade de sua aplicação:

“(...) A posologia é fácil, após a 3a dose, a dose de manutenção é uma caneta preenchida por via subcutânea a cada 8 semanas. (...)” (profissional de saúde)

“(...) A FACILIDADE DA POSOLOGIA (A CADA 8 SEMANAS APÓS A TERCEIRA DOSE) ESPECIALMENTE CONSIDERANDO CARACTERÍSTICAS DE ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE NA REGIÃO NORTE (...)” (profissional de saúde)

“O tratamento com benralizumabe para asma eosinofílica grave se destaca por sua posologia conveniente, administrado a cada oito semanas após três doses iniciais a cada quatro semanas, facilitando a adesão ao tratamento (...)” (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)

A seguir algumas contribuições de experiência e/ou opinião de empresas e organizações de sociedade civil:

“Medicação indicada para um grupo específico de paciente (asma grave - eosinofílica - refartária ao tratamento), com bons resultados em relação à redução das exacerbações (crises) asmáticas, bem como melhor controle dos sintomas, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.” (Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Mato Grosso do Sul)

“(...) A asma eosinofílica grave representa um desafio significativo para pneumologistas, tanto pela intensidade dos sintomas quanto pela alta taxa de exacerbações que impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Diante disso, a experiência clínica de pneumologistas associados à SGPT aponta resultados extremamente positivos com o uso de Benralizumabe. Este medicamento tem demonstrado reduzir de maneira significativa os sintomas, a frequência de exacerbações e o uso de corticosteroides sistêmicos, proporcionando melhor controle da asma grave. (...)” (Sociedade Goiana de Pneumologia e Tisiologia)

“(...) O benralizumabe surgiu como um avanço importante no tratamento da asma grave eosinofílica (AGE), trazendo benefícios clínicos robustos, segurança comprovada e vantagens econômicas para o sistema público de saúde do nosso país.” (Associação Brasileira de Asmáticos-SP)

“(...) apoiamos firmemente a recomendação da Conitec para a incorporação do benralizumabe, pois acreditamos que essa decisão não apenas atende a uma necessidade clínica urgente, mas também representa um avanço significativo na abordagem do tratamento da asma grave no Brasil.(...)” (Crônicos do dia a dia)

“(...) Com base nas evidências científicas e nos impactos clínicos e econômicos demonstrados, o benralizumabe representa um avanço significativo no manejo da asma grave eosinofílica no Brasil. Sua incorporação ao SUS garante acesso equitativo a uma terapia eficaz e segura, alinhando-se às melhores práticas internacionais e promovendo melhor qualidade de vida para os pacientes. (...)” (Associação Brasileira de Apoio à Família com Hipertensão Pulmonar e Doenças Correlatas)

“(…) Dessa forma, reiteramos nosso posicionamento favorável à incorporação do Benralizumabe (…)” (Associação Brasileira de Asma Grave)

“(…) Já podemos observar em mais de 12 pacientes o uso com eficácia comprovada dessa medicação. Todos com redução significativa no número de eosinófilos nos primeiros dias de tratamento e consequentemente melhora da capacidade de função pulmonar e do VEF1. (…)” (Atópicos Brasil)

13.3 Contribuições para o tópico experiência com a tecnologia

A maioria dos 220 respondentes que relataram experiência com a tecnologia em avaliação eram profissionais de saúde (n=202; 92%). Foram mencionadas diminuição das exacerbações, redução de uso de corticoide sistêmico, melhora da função pulmonar. A seguir alguns trechos de contribuições neste tópico:

“Diminuição da intensidade e frequência das crises e ganho de capacidade pulmonar” (profissional de saúde)

“aplicacao SUBCUTANEA, paciente pode aprender e fazer em casa. (...). reduz necessidade de corticoide sistemico que tem muito efeito colateral. (...)” (profissional de saúde)

“Percebi uma melhora importante no controle da asma nos meus pacientes que usaram Benralizumabe” (profissional de saúde)

“Os pacientes portadores de asma eosinofílica são graves. A melhora clínica é impressionante!” (profissional de saúde)

Poucos efeitos negativos e dificuldades foram relatados, alguns relacionados ao acesso à medicação no SUS ou ao seu alto custo. Dor no local de aplicação, alergia, náuseas, cefaleia, e prurido foram relatados com uso do benralizumabe em algumas contribuições.

13.4 Contribuições para o tópico experiência com outra tecnologia

A maioria das 234 contribuições que relataram experiência com outra tecnologia foram feitas por profissionais de saúde (n=208; 89%). Foram citados outros imunobiológicos, dentre eles o mepolizumabe, broncodilatadores, corticoides, entre outros medicamentos. Como efeitos positivos foram citados controle da asma grave (total ou parcial), diminuição das exacerbações, cessação do corticoide oral, melhora na qualidade de vida, entre outros. Como efeitos negativos foram citados alguns comentários relacionados a necessidade de troca de medicamentos, não resposta aos tratamentos no controle da doença grave, ganho de peso, dificuldade de diminuição das exacerbações.

13.5 Contribuições para o tópico evidências científicas

Das 49 contribuições técnico-científicas, todas expressaram a opinião de que a tecnologia em questão deve ser incorporada no SUS. Muitas contribuições não apontaram justificativas técnicas que pudessem corroborar a opinião favorável à incorporação do benralizumabe no SUS (n=14/49, 28,6%). Paralelamente, algumas contribuições (10/49,

20,4%) reforçaram, em linhas gerais, sobre a existência de estudos clínicos e observacionais a respeito da eficácia, efetividade e segurança do benralizumabe no tratamento de asma eosinofílica grave. Porém, vale ressaltar algumas participações de profissionais da saúde que citaram estudos não incluídos neste parecer por não atender aos critérios de elegibilidade (n=25/48, 51,02%). Detalhes a respeito de algumas destas contribuições, com as respectivas justificativas do Nats, estão descritas no quadro abaixo.

Quadro 8. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

Contribuição	Comentário do Nats
Pessoa física <i>“ESTUDOS CLÍNICOS DE FASE 3, COMO O SIROCCO E O CALIMA, DEMONSTRARAM QUE O BENRALIZUMABE REDUZ SIGNIFICATIVAMENTE A TAXA ANUAL DE EXACERBAÇÕES DA ASMA E MELHORA A FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM CONTAGEM DE EOSINÓFILOS NO SANGUE DE PELO MENOS 300 CÉLULAS/¿L. ALÉM DISSO, O BENRALIZUMABE MOSTROU SER EFICAZ NA REDUÇÃO DO USO DE CORTICOSTEROIDES ORAIS, O QUE É PARTICULARMENTE BENÉFICO PARA PACIENTES QUE DEPENDEM DESSES MEDICAMENTOS PARA CONTROLAR A ASMA GRAVE., EM ESTUDOS DO MUNDO REAL, COMO O RELATADO POR KAVANAGH ET AL., O BENRALIZUMABE TAMBÉM DEMONSTROU EFICÁCIA SIGNIFICATIVA NA REDUÇÃO DAS TAXAS DE EXACERBAÇÃO E NA MELHORIA DO CONTROLE DOS SINTOMAS DA ASMA, COM MUITOS PACIENTES CONSEGUINDO REDUZIR OU ELIMINAR O USO DE CORTICOSTEROIDES ORAIS. ESSES ACHADOS SÃO CONSISTENTES COM AS DIRETRIZES DA EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY/AMERICAN THORACIC SOCIETY, QUE RECOMENDAM O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-IL-5, COMO O BENRALIZUMABE, PARA O TRATAMENTO DA ASMA GRAVE EOSINOFÍLICA., ESTE MEDICAMENTO É ADMINISTRADO POR INJEÇÃO SUBCUTÂNEA A CADA QUATRO SEMANAS PARA AS TRÊS PRIMEIRAS DOSES, SEGUIDO POR UMA ADMINISTRAÇÃO A CADA OITO SEMANAS. ESSA FREQUÊNCIA REDUZIDA DE ADMINISTRAÇÃO ALIADA À SUA EFICÁCIA COMPROVADA, EM COMPARAÇÃO COM OUTROS TRATAMENTOS BIOLÓGICOS QUE PODEM EXIGIR INJEÇÕES MAIS FREQUENTES, É UMA VANTAGEM IMPORTANTE PARA PACIENTES QUE PREFEREM MENOS INTERVENÇÕES MÉDICAS E MAIOR COMODIDADE NO MANEJO DE SUA CONDIÇÃO..”</i>	Agradecemos a contribuição. Concordamos que os estudos clínicos aqui destacados (SIROCCO e CALIMA) (6,7) apontaram melhora dos desfechos de eficácia, aliado a um bom perfil de segurança do benralizumabe no tratamento de asma eosinofílica grave. Contudo, tais estudos não foram contemplados no relatório, pois o objetivo principal foi comparar o benralizumabe com o mepolizumabe para a condição clínica em questão, e não com o placebo. Adicionalmente, o estudo de mundo real aqui descrito também apresenta resultados promissores, mas não foi contemplado por não considerar o mepolizumabe como grupo comparador.
<i>“As evidências científicas comprovam a importância, eficiência e segurança do benralizumabe já há quase 10 anos. O estudo SIROCCO e CALIMA: Estudos clínicos de fase 3 publicados no Lancet em 2016 corrobora o mencionado. Há comprovação de que com o uso do fármaco foi possível reduzir o uso de corticoide oral como demonstrado no estudo ZONDA da New England de 2017, dado reafirmado em 2021 no estudo PONENTE. Comprovou-se também que a droga reduz exacerbações e melhora a função pulmonar (estudo: Efficacy and Safety of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma: Results From the ANDHI Phase IIIB Trial”.. Allergy, Asthma & Clinical Immunology,2020. Mais recentemente, foi confirmada a possibilidade de redução do uso de corticóide inalável com o uso de benralizumabe (2021, Enabling Reductions in Maintenance ICS/LABA Therapy Using As Needed Anti-Inflammatory Reliever for Patients with Severe Eosinophilic Asthma Controlled with Benralizumab”, revista pneumologie). , • Ano da publicação: 2020.”</i>	Agradecemos a contribuição. Conforme justificado na contribuição anterior, os estudos de SIROCCO e CALIMA (6,7) não atendem aos critérios de elegibilidade deste relatório por comparar o benralizumabe com placebo. De maneira semelhante, os estudos ZONDA e ANDHI (45,46) aqui apontados, apesar de resultados promissores, também comparam o benralizumabe com o placebo. Paralelamente, o estudo PONENTE (doi: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0) não foi incluído neste parecer por ser um estudo de braço único. Por fim, o último estudo descrito nesta contribuição (2021, <i>Enabling Reductions in Maintenance ICS/LABA Therapy Using As Needed Anti-Inflammatory Reliever for Patients with Severe Eosinophilic Asthma Controlled with Benralizumab</i>”, revista pneumologie – doi:

10.1016/S0140-6736(23)02284-5), se trata de um ensaio clínico de fase 4, que avalia pacientes que já faziam uso prévio do benralizumabe, sem considerar um grupo comparador; portanto, este estudo também não atendeu aos critérios de inclusão considerados neste relatório.

“O benralizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao receptor alfa da interleucina-5 (IL-5Ra), utilizado como terapia biológica para asma eosinofílica grave (AEG), uma condição que afeta 5-10% dos pacientes com asma e se caracteriza por exacerbações frequentes, controle insuficiente dos sintomas e alto custo médico. A análise de 15 estudos evidencia sua eficácia, segurança e impacto positivo, justificando sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS). Entre os benefícios, destaca-se a redução significativa nas taxas de exacerbações anuais, alcançando até 50% em ensaios como SIROCCO e CALIMA. O benralizumabe também demonstrou reduzir ou eliminar o uso de corticoides sistêmicos em até 75% dos pacientes, segundo os estudos PONENTE e ZONDA, minimizando os efeitos adversos associados a essas medicações. Além disso, foi observada melhora na função pulmonar, com aumento do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1), e na qualidade de vida, conforme demonstrado por escores como o St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ). Estudos de longo prazo, como MELTEMI, evidenciam sua segurança e tolerabilidade. Do ponto de vista do sistema de saúde, o benralizumabe pode reduzir hospitalizações e visitas emergenciais, além de demonstrar eficácia em subgrupos específicos, como pacientes com altos níveis de eosinófilos ou previamente tratados com outras terapias biológicas. Apesar do custo inicial elevado, a redução dos custos relacionados às exacerbações e complicações sugere um impacto econômico positivo. Com base nas evidências apresentadas, o benralizumabe representa uma opção terapêutica eficaz e segura para pacientes com AEG, oferecendo benefícios clínicos e econômicos significativos. Sua incorporação ao SUS contribuirá para melhorar o manejo da asma grave no Brasil, garantindo acesso a uma terapia de ponta e potencialmente transformadora.”

“O estudo Shamal avaliando redução de doses de corticóides inalados em pacientes portadores de Asma Grave que obtiveram uma boa resposta com o uso de benralizumabe, mostrou que a maioria dos pacientes conseguiu obter uma redução sustentada da dose de corticóide inalado, o que implica também, na prática clínica em diminuição de custos e diminuição de efeitos colaterais para os pacientes.”

““O estudo PONENTE “New Fasenra data from the PONENTE trial show sustained, robust oral corticosteroid reductions in largest ever steroid-sparing trial in severe asthma”, publicado em 2021, foi Estudo multicêntrico e aberto de fase IIIb avaliando a redução de corticosteroides orais em pacientes com asma eosinofílica grave. , O Estudo ANDHI “Efficacy and Safety of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma: Results From the ANDHI Phase IIIb Trial”. publicado na Allergy, Asthma & Clinical Immunology, em 2020, foi um Estudo fase IIIb randomizado que investigou reduções de exacerbações e melhorias na função pulmonar em asma eosinofílica grave. O estudo XALOC, publicado em 2021, foi um estudo de vida real, retrospectivo avaliando o impacto do Benralizumabe na prática clínica. O Estudo SHAMAL, “Enabling Reductions in Maintenance ICS/LABA Therapy Using As Needed Anti-Inflammatory Reliever for Patients with Severe Eosinophilic Asthma Controlled with Benralizumab”. publicado na Lancet em 2024, foi um Estudo fase IV focado em reduzir a terapia de manutenção com ICS/LABA em pacientes com controle da asma com Benralizumabe. Estudo MELTEMI, estudo de extensão

Agradecemos a contribuição. Os estudos SIROCCO, CALIMA, PONENTE e ZONDA (6,7,45,47) já foram esclarecidos nos tópicos supracitados. Adicionalmente, o outro estudo destacado nesta contribuição (MELTEMI – doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.058) demonstrou um bom perfil de segurança a longo prazo (5 anos) do benralizumabe; porém, não foi incluído neste relatório pois o grupo comparador foi o placebo.

Agradecemos a contribuição. De fato, o estudo Shamal aqui destacado (doi 10.1016/S0140-6736(23)02284-5) demonstrou redução dos corticosteroides inalatórios em pacientes asmáticos graves tratados com benralizumabe. Contudo, este não foi incluído no relatório pois não compara o benralizumabe com o mepolizumabe.

Agradecemos a contribuição. De fato, todos os estudos destacados apresentam resultados favoráveis do benralizumabe em termos de eficácia e segurança, os quais já foram justificados em comentários anteriores. O estudo adicional descrito nesta contribuição (XALOC – doi 10.1183/13993003.01521-2023) demonstrou uma taxa de redução significativa nas taxas de exacerbação da asma e melhora da função pulmonar em pacientes tratados com benralizumabe. Contudo, este não foi incluído no parecer pois não compara o benralizumabe com o mepolizumabe.

aberto para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo, publicado no Journal of Asthma and Allergy em 2021. Estudos SIROCCO e CALIMA: Estudos clínicos de fase 3 publicados no Lancet em 2016. Avaliaram a eficácia e segurança do Benralizumabe em pacientes com asma eosinofílica grave. Estudo ZONDA: Focado na redução de corticosteroides orais, publicado no New England Journal of Medicine em 2017."

Fonte: Elaboração própria (2024).

Destaca-se ainda as contribuições enviadas pela indústria detentora do registro do benralizumabe (AstraZeneca do Brasil Ltda.), sociedades estaduais e brasileira de Pneumologia e Tisiologia e pela Associação Brasileira de Alergia e Pneumologia, as quais pontuaram todos os estudos supracitados, cujos motivos de exclusão neste relatório já foram pontuados no quadro anterior. Adicionalmente, outros estudos foram destacados nestas contribuições: SOLANA (*doi* 10.2147/JAA.S240044) e BORA (*doi* 10.1016/S2213-2600(18)30406-5). O primeiro se trata de um ECR de fase 3 que evidenciou melhora significativa da função pulmonar e do controle de sintomas, por meio do instrumento ACQ-6, em pacientes que utilizaram benralizumabe em relação ao placebo. Paralelamente, o segundo se trata de um estudo de extensão que selecionou os participantes dos ensaios clínicos SIROCCO e CALIMA, o qual identificou, após dois anos de acompanhamento, que o benralizumabe apresenta um bom perfil de tolerabilidade e segurança. Contudo, ambos os estudos não tiveram o mepolizumabe como grupo comparador e, por este motivo, não foram contemplados neste relatório.

13.6 Contribuições para o tópico Estudos Econômicos

Algumas contribuições referentes a temática das análises econômicas (n=31) foram recebidas no campo "Estudos econômicos" e/ou como anexos, e entre os principais pontos destacados estão:

- Redução de outros custos da doença a longo prazo (prevenção de exacerbações, hospitalizações frequentes/internação, redução no número de aplicações, redução do uso de outros medicamentos, como corticoides, e suas complicações) e de custos indiretos (redução de absenteísmo e perda de produtividade, por exemplo);
- O benralizumabe pode oferecer uma vantagem sobre o mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave, especialmente em termos de redução de custos associados a exacerbações e uso de corticosteroide; o que pode torná-lo mais custo-efetivo, incluindo análises realizadas em outros países (mais QALY, redução de exacerbação, menor custo);
- Praticidade posológica e menor custo do que o mepolizumabe → Administração a cada 8 semanas melhora a adesão e reduz a necessidade de visitas frequentes, otimizando recursos do sistema de saúde;
- Ampliação do acesso a tratamento da asma grave;

- Não haverá impactos insuportáveis, devido a uma população elegível pequena e pelo fato de que preços podem ser negociados. A redução do processo burocrático de prescrição e dispensação também poderiam promover redução de custos.
- Uma contribuição ainda indicou que a SES/SP possui 32 demandas judiciais que oneram o Estado São Paulo, em aproximadamente R\$ 2,7 milhões/ano.
- O demandante também submeteu uma contribuição, onde, em relação aos aspectos da avaliação econômica, reforçou alguns pontos já anteriormente explorados no relatório original. O dossiê incluiu uma análise de custo-minimização, ao assumir que ambos os medicamentos têm a mesma efetividade clínica. O modelo elaborado mostrou que benralizumabe (preço unitário de R\$ 3.113,90; 74% de desconto em relação ao PMVG18%) é mais vantajoso ao longo de cinco anos (economia de R\$ 8.444 em cinco anos; economia na AIO, acumulado em cinco anos de -R\$24 milhões), calculado em relação ao menor preço de mepolizumabe (R\$ 1.776,29) encontrado em licitações públicas. Foi destacado também o aumento da competitividade no mercado de imunobiológicos. Não houveram alterações nas análises econômicas apresentadas na reunião inicial.

13.7 Considerações pós-consulta pública

A consulta pública nº 85/2024 ficou vigente no período entre 22/11/2024 e 12/11/2024. Foram recebidas 278 contribuições, sendo que 277 (99,6%) expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”. Foram identificadas 229 contribuições para o bloco de Recomendação preliminar da Conitec, 220 para o bloco de Experiência com a tecnologia, 234 para Experiência com outra tecnologia, 49 para Evidências clínicas e 31 contribuições para o bloco de Evidências Econômicas.

As contribuições de experiência ou opinião focaram na necessidade de mais opções terapêuticas; na eficácia da medicação, aumento da qualidade de vida e comodidade posológica da tecnologia.

As contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas enviaram estudos já incluídos no atual parecer ou estudos que não contemplaram os critérios de elegibilidade estabelecidos. As contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências econômicas destacaram redução de custos diretos e indiretos, melhor relação de custo em relação ao mepolizumabe, praticidade posológica, e aumento do acesso a medicação. Não houveram alterações nas análises econômicas apresentadas na reunião inicial.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Aos 16 (dezesseis) dias do mês de dezembro de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 22ª reunião extraordinária da Conitec, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Para essa decisão foi considerada a vantagem posológica e econômica identificada para o benralizumabe em relação ao seu comparador. Por fim, assinou-se o registro de deliberação nº 959/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 8, DE 31 DE JANEIRO DE 2025

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.096296/2024-62.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o benralizumabe para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/> .
2. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2022 [Internet].. Disponível em: <http://globalasthmareport.org/Global> .
3. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2023. .
4. Matsunaga NY, Ribeiro MAG de O, Saad IAB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015 Dec;41(6):502–8.
5. Marques CPC, Bloise RF, Lopes LBM, Godói LF, Souza PRP de, Rosa IMS, et al. Epidemiologia da Asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. *Research, Society and Development*. 8 de junho de 2022;11(8):e5211828825. .
6. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016 Oct;388(10056):2115–27.
7. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016 Oct;388(10056):2128–41.
8. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Sep 21;
9. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014 Feb;43(2):343–73.
10. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 7;377(10):965–76.
11. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Wenzel SE. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? *Physiol Rev*. 2020 Jul 1;100(3):983–1017.
12. de Carvalho-Pinto¹ RM, Delfini Cançado² JE, Menezes Pizzichini³ MM, Fiterman⁴ J, Sperb Rubin⁵ 6, Adalberto, Cerci Neto⁷ 8, Alcindo, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021 Dec 31;e20210273.

13. Ponte E V., Mingotti CB, Souza-Machado C, Silva JN, Chequi L, Arbex FF, et al. Comparing hospital admissions, comorbidities, and biomarkers between severe asthma and Gold III–IV chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2021 Dec 22;15(12):1320–7.
14. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Jun;125(6):1344-1353.e2.
15. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação: Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. 2021.
16. AstraZeneca do Brasil Ltda. FASENRA solução injetável 30mg/mL. 2023.
17. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):260–74.
18. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun 22;376(25):2448–58.
19. Panettieri Jr RA, Welte T, Shenoy K V, Korn S, Jandl M, Kerwin EM, et al. <p>Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA)</p>. *J Asthma Allergy*. 2020 Feb;Volume 13:115–26.
20. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab *versus* interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2018 Nov;52(5):1801393.
21. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
22. AlShareef S, McDonald C, Lee J. Clinical and Lung Function Outcomes After Anti-IgE or Anti-IL5 Therapy in Severe Asthma. *J Asthma Allergy*. 2022 Feb;Volume 15:209–17.
23. Kayser MZ, Drick N, Milger K, Fuge J, Kneidinger N, Korn S, et al. Real-World Multicenter Experience with Mepolizumab and Benralizumab in the Treatment of Uncontrolled Severe Eosinophilic Asthma Over 12 Months. *J Asthma Allergy*. 2021 Jul;Volume 14:863–71.

24. Juniper EF, O'byrne PM, Guyatt G h, Ferrie P j, King D r. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respiratory Journal*. 1999 Oct;14(4):902.
25. Korn S, Both J, Jung M, Hübner M, Taube C, Buhl R. Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2011 Dec;107(6):474-479.e2.
26. JUNIPER EF, O'BYRNE PM, ROBERTS JN. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue β 2-agonist use? *Respir Med*. 2001 May;95(5):319–23.
27. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.
28. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
29. Atkins D BDBPEMFYYFS et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
30. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: Systematic review of biologics. *Clinical & Experimental Allergy*. 2020 Apr 20;50(4):442–52.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF; 2014. 132 p.
32. Athanazio R, Stelmach R, Antila M, Souza-Machado A, Arruda LK, Cerci Neto A, et al. Prevalence of the eosinophilic phenotype among severe asthma patients in Brazil: the BRAEOS study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2022 Jun 30;e20210367.
33. NICE. Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma . Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/resources/benralizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82607084018629>>.
34. Scottish Medicines Consortium. Benralizumab 30mg solution for injection in pre filled syringe (Fasenra®) 2019. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4447/benralizumab-fasenra-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf> (accessed May 14, 2024).
35. INFARMED. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR. Disponível em: <<https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%BAblico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Medicamento+%28Benralizumab%29+Fasenra+2019/1b9131f3-deaf-4acc-99e2-b1fdee8e8f3c>>.
36. CADTH. Benralizumab. Disponível em: <<https://www.cda-amc.ca/benralizumab>>.

37. PBS. Benralizumab. 2024. Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/130.html>>.
38. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>.
39. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>.
40. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
41. Página inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
42. Página inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
43. Página inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: www.fda.gov.
44. Página Inicial da Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. Acessado em setembro de 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

APÊNDICES

Apêndice 1: Patentes do medicamento benralizumabe

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 21 de agosto de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: ["benralizumab OR fasenra"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

2. Patentes

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112016008576	Formulações aquosas estáveis de anticorpos e forma farmacêutica de dosagem unitária	Astrazeneca AB (SE)	23/10/2034

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido torne-se de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 21 de ago. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP 21 de ago. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. 21 de ago. de 2024.

LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 21 de ago. de 2024.

LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 21 de ago. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 21 de ago. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 21 de ago. de 2024.

Apêndice 2: Estratégias de busca para cada base de dados pelos pareceristas do Nats.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
PubMed	(Asthma [MH] OR Asthma* [TIAB]) AND (benralizumab [Supplementary Concept] OR benralizumab [TIAB] OR “MEDI-563” [TIAB] OR “MEDI 563” [TIAB] OR Fasenra [TIAB] OR “BIW-8405” [TIAB]) AND (mepolizumab [Supplementary Concept] OR mepolizumab [TIAB] OR “SB-240563” [TIAB] OR “SB240563” [TIAB] OR Nucala [TIAB] OR Bosatria [TIAB])	450
Embase	('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale'/exp OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale'/exp OR 'asthma pulmonale' OR 'asthma, bronchial'/exp OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic'/exp OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject'/exp OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma'/exp OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma'/exp OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma'/exp OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma'/exp OR 'chronic asthma' OR 'lung allergy'/exp OR 'lung allergy') AND ('benralizumab'/exp OR fasenra) AND ('mepolizumab'/exp OR nucala OR bosatria) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))	732
Cochrane library	#1MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees #2 (benralizumab OR “MEDI-563” OR “MEDI 563” OR Fasenra OR “BIW-8405”):ti,ab,kw #3 (mepolizumab OR “SB-240563” OR “SB240563” OR Nucala OR Bosatria):ti,ab,kw #1 AND #2 AND #3	78
LILACS	(Asthma OR asma) AND (benralizumab OR benralizumabe OR Fasenra) AND (mepolizumab OR mepolizumabe OR Nucala OR Bosatria)	3

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Apêndice 3: Estudos excluídos na fase de elegibilidade

Autor, ano	Título do estudo	Motivo de exclusão
Akenroye, 2024	Smaller Differences in the Comparative Effectiveness of Biologics in Reducing Asthma-Related Hospitalizations Compared With Overall Exacerbations	População (estudo não relata que se trata, ou não, do fenótipo eosinofílico)
Borsari, 2023	Efficacy Comparison Between Benralizumab and Mepolizumab in Real Life in Severe Eosinophilic Asthma	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Calzetta, 2021	Oral Corticosteroids Dependence and Biologic Drugs in Severe Asthma: Myths or Facts? A Systematic Review of Real-World Evidence	População (estudos incluídos não são necessariamente de asma eosinofílica e/ou incluem pacientes com menos de 18 anos)
Cameli, 2024	Sustained Effectiveness of Benralizumab in Naïve and Biologics-Experienced Severe Eosinophilic Asthma Patients: Results from the ANANKE Study	Intervenção (os pacientes que receberam benralizumabe haviam recebido previamente mepolizumabe ou omalizumabe)
Charles, 2022	Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis	Intervenção (não houve comparação entre benralizumabe e mepolizumabe, apenas tais ativos vs. placebo)
Elsely, 2021	Outcomes with mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Förster-Ruhrmann, 2023	A real-life comparison of pulmonary and nasal outcomes in patients with severe asthma and nasal polyposis treated with T2-biologics	População (pacientes com pólipos nasais associado)
Fyles, 2023	Long-Term Real-World Outcomes of Mepolizumab and Benralizumab Among Biologic-Naïve Patients With Severe Eosinophilic Asthma: Experience of 3 Years' Therapy	Intervenção (ausência de comparação entre benralizumabe e mepolizumabe)
Hearn, 2021	Real world effectiveness of anti-il-5/5r therapies is independent of co-eligibility for anti-ige therapy	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Hearn, 2021	The relationship between FeNO and response to anti-IL5/5R biologic therapies in severe eosinophilic asthma	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Iftikhar, 2018	Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis	População (inclui estudos com pacientes com menos de 18 anos em uso dos medicamentos em questão com posologias diferentes das aprovadas em bula).
Kayser, 2024	Long-term multicenter comparison shows equivalent efficacy of monoclonal antibodies in severe asthma therapy	População (a maioria dos participantes não eram diagnosticados com asma eosinofílica grave)
Kimura, 2021	Real-world benefits of biologics for asthma: Exacerbation events and systemic corticosteroid use	Intervenção (ausência de comparação entre benralizumabe e mepolizumabe)
Kumagai, 2021	Real-world experience of treatment for severe asthma with biologics in single center	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Li, 2024	Adverse events of anti-IL-5 drugs in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials and real-world evidence-based assessments	Intervenção (ausência de comparação entre benralizumabe e mepolizumabe)
Maglio, 2023	Severe Asthma Remissions Induced by Biologics Targeting IL5/IL5r: Results from a Multicenter Real-Life Study	Intervenção (ausência de comparação entre benralizumabe e mepolizumabe)
Menéndez-Lobo, 2022	Impact of biological therapies in lung function in patients with severe asthma	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Menzella, 2021	A Real-World Evaluation of Clinical Outcomes of Biologicals and Bronchial Thermoplasty for Severe Refractory Asthma (BIOTERM)	Intervenção (ausência de comparação entre benralizumabe e mepolizumabe)
Navarrete Rouco, 2022	Early lung function and asthma control test score after different biological therapy in severe asthmatics patients in real-life	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Rojo-Tolosa, 2023	Impact of Anti-IL5 Therapies on Patients with Severe Uncontrolled Asthma and Possible Predictive Biomarkers of Response: A Real-Life Study	Intervenção (ausência de comparação entre benralizumabe e mepolizumabe)
Rojo-Tolosa, 2022	Effect of biological therapies on the rate of exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Roxas, 2018	A comparison of the clinical response to mepolizumab and benralizumab at 4 weeks	Tipo de publicação (resumo de congresso)

ANEXOS

Anexo 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Medline via PubMed	("Asthma"[Mesh] OR Asthma* OR "Bronchial Asthma") AND ("benralizumab" [Supplementary Concept] OR "benralizumab" OR Fasenra)	758
	((("Multiple Myeloma"[Mesh] OR Multiple Myelomas [TIAB] OR Myelomas, Multiple [TIAB] OR Myeloma, Multiple [TIAB] OR Myeloma, Plasma-Cell [TIAB] OR Myeloma, Plasma Cell [TIAB] OR Myelomas, Plasma-Cell [TIAB] OR Plasma-Cell Myeloma [TIAB] OR Plasma-Cell Myelomas [TIAB] OR Myelomatosis Myelomatoses [TIAB] OR Plasma Cell Myeloma [TIAB] OR Cell Myeloma, Plasma [TIAB] OR Cell Myelomas, Plasma [TIAB] OR Myelomas, Plasma Cell [TIAB] OR Plasma Cell Myelomas [TIAB] OR Kahler Disease [TIAB] OR Disease, Kahler [TIAB] OR Myeloma-Multiple [TIAB] OR Myeloma Multiple [TIAB] OR Myeloma-Multiples[TIAB])) AND ("daratumumab" [Supplementary Concept] OR humax-CD38 OR humax-CD 38 OR "Darzalex" OR "Dalinvi")) AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti])) OR meta-analysis[tiab] OR Network Meta-Analysis[tiab] OR Network Meta-Analyses [tiab] OR systematic review[pt] OR randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti])))	205
EMBASE	('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale'/exp OR 'asthma bronchiale' OR 'asthma pulmonale'/exp OR 'asthm pulmonale' OR 'asthma, bronchial'/exp OR 'asthma, bronchial' OR 'asthmatic'/exp OR 'asthmatic' OR 'asthmatic subject'/exp OR 'asthmatic subject' OR 'bronchial asthma'/exp OR 'bronchial asthma' OR 'bronchus asthma'/exp OR 'bronchus asthma' OR 'childhood asthma'/exp OR 'childhood asthma' OR 'chronic asthma'/exp OR 'chronic asthma') AND ('benralizumab'/exp OR fasenra) AND [embase]/lim	2412
Cochrane	#1= MESH descriptor: [Asthma] explode all tree, #2= (benralizumab OR fasenra), #3= #1 AND #2	74
LILACS	Não reportado	3

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Anexo 2: Fluxograma de seleção dos estudos realizada pelo demandante

