



NOTA TÉCNICA NÚMERO 347

Solicitante: Juiz Dr. Emilio de Medeiros
Viana da 15ª Vara da Fazenda Pública

| | |
|--------------|---|
| Medicamento | X |
| Material | |
| Procedimento | |
| Cobertura | |

Número do processo: 0196277-
80.2019.8.06.0001

Data: 12/12/2019

| TÓPICO | Pág |
|---|-------|
| 1. Tema ----- | 1-2 |
| 2. Considerações teóricas----- | 2-4 |
| 3. Eficácia do medicamento----- | 4-5 |
| 4. Evidências científicas----- | 5-7 |
| 5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS----- | 7-8 |
| 6. Sobre a liberação na ANVISA----- | 8 |
| 7. Sobre a incorporação pela CONITEC----- | 8 |
| 8. Do fornecimento da medicação pelo SUS----- | 8 |
| 9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público | 8-9 |
| 10. Custo da medicação----- | 9 |
| 11. Conclusões----- | 9-10 |
| 12. Referências----- | 10-11 |

1. Tema

Trata-se da solicitação do fornecimento da medicação BENRALZUMABE (FASENRA® 30 MG/SC) para a paciente M.O.F.N. brasileira, viúva, pensionista aposentada com diagnóstico de asma grave (CID J 45) com fenótipo asma eosinofílica re-



fratária a vários tratamentos já em uso, inúmeras crises de exacerbações e internações em emergências hospitalares.

2. Considerações teóricas

A asma é uma das doenças respiratórias crônicas mais comuns, afetando de 1 a 18% da população, havendo variação desse índice de região para região e de país para país. O Brasil é o oitavo país em prevalência de asma, ficando em torno de 10% da população geral. A variação regional na prevalência é provavelmente multifatorial e decorrente de genética, exposições perinatais, dieta, obesidade, tabagismo, poluentes intra e extradomiciliares, estresse e infecções microbianas e parasitárias. A asma é caracterizada por sintomas de sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse, e por uma limitação variável do fluxo aéreo expiratório. Tanto os sintomas quanto a limitação ao fluxo aéreo variam em duração e intensidade. Essas variações são, muitas vezes, desencadeadas por fatores como exercício, exposição à alérgenos ou irritantes, mudança climática ou infecções virais das vias respiratórias e decorrem de um processo inflamatório crônico. Os sintomas e a obstrução do fluxo aéreo podem melhorar espontaneamente ou em resposta ao tratamento medicamentoso.

Embora a asma seja considerada uma única doença, estudos recentes têm focado em sua heterogeneidade com diferentes processos patológicos subjacentes. *Clusters* reconhecíveis de características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas são agora chamados de “fenótipos da asma”. Assim, a asma consiste em múltiplos fenótipos que, inicialmente, foram baseados nas características clínicas, mas agora envolvem uma ligação biológica. Por enquanto, mais pesquisas são necessárias para entender a utilidade clínica da classificação da asma em fenótipos, mas muito provavelmente isso levará a tratamentos personalizados.

Muitos fenótipos têm sido identificados, e alguns dos mais comuns incluem:

- Asma alérgica: fenótipo da asma mais facilmente reconhecido, geralmente têm início na infância e está associado com história familiar ou pregressa de doenças alérgicas como eczema, rinite alérgica, ou alergia alimentar ou à medicamentos. Se um exame de escarro induzido for realizado antes do tratamento, possivelmente mostrará inflamação eosinofílica nas vias respiratórias e esses pacientes respondem bem ao tratamento com corticosteroides inalatórios.
- Asma não alérgica: não está associada à alergia. O estudo das células no escarro desses pacientes pode ser neutrofílico, eosinofílico ou conter poucas células inflamatórias. Geralmente não responde tão bem à terapia com corticosteroides inalatórios

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



- Asma de início tardio: alguns adultos, especialmente as mulheres, iniciam os sintomas da asma apenas na vida adulta, tendem a ser não alérgicos, em geral requerem altas doses de corticosteroides inalatórios ou, ainda, podem ser refratários ao tratamento com corticosteroides.
- Asma com limitação fixa ao fluxo aéreo: alguns pacientes, no decorrer do tempo e provavelmente devido ao remodelamento brônquico, desenvolvem limitação persistente ao fluxo aéreo, não havendo mais a característica de reversibilidade.
- Asma com obesidade: alguns pacientes obesos com asma têm sintomas respiratórios acentuados e pouca inflamação eosinofílica.

Para o diagnóstico da asma, além da cuidadosa anamnese tentando caracterizar o padrão dos sintomas respiratórios, época do início dos sintomas, história de rinite alérgica ou eczema, ou uma história familiar de asma ou alergia, faz-se necessário a análise da função pulmonar realizando a espirometria sempre complementada pela prova broncodilatadora, e se o resultado do exame suportar a hipótese diagnóstica de asma inicia-se o tratamento.

A base do tratamento medicamentoso da asma persistente, em consonância com o conhecimento atual da fisiopatologia, é o uso continuado de medicamentos com ação anti-inflamatória, também chamados controladores, sendo corticosteroides inalatórios os principais deles. Aos controladores se associam medicamentos de alívio com efeito broncodilatador. A via inalatória é sempre preferida, para o que se faz necessário o treinamento dos pacientes quanto à utilização correta de dispositivos inalatórios. O ajuste da terapêutica deve visar o uso das menores doses necessárias para a obtenção do controle da doença, com isso reduzindo o potencial de efeitos adversos e os custos. A conduta inicial do paciente sem tratamento adequado prévio considera a gravidade da doença, definida a partir do perfil de sintomas atual, histórico clínico e avaliação funcional. Na asma intermitente, o tratamento medicamentoso é direcionado para o alívio imediato dos eventuais sintomas decorrentes de obstrução, indicando-se broncodilatadores de curta ação (B2CA) para uso conforme necessidade. Na asma persistente, o tratamento medicamentoso volta-se para a supressão da inflamação. Para isso são usados medicamentos ditos “controladores”, sendo os corticosteroides inalatórios melhor avaliados e com maior evidência de benefício para esse fim, tanto em adultos como em crianças. O uso regular de corticosteróide inalatório é eficaz para a redução de sintomas e exacerbações, bem como para melhora da função pulmonar. Os B2CA são indicados para sintomas agudos, conforme necessidade. Casos não adequadamente controlados com a terapêutica inicial podem necessitar de associações de medicamentos. Nas exacerbações moderadas ou graves, além de B2CA e corticosteroides inalatórios recomenda-se curso

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



de corticoterapia oral para a obtenção do estado de controle, e seguimento da terapêutica antiinflamatória com corticosteróide inalatório. Indicação de atendimento hospitalar é feita com base na avaliação de gravidade e perfil de risco. Os corticosteroides inalatórios (CI) são os mais eficazes anti-inflamatórios para tratar asma crônica sintomática, em adultos e crianças. Várias revisões sistemáticas com meta-análises têm avaliado sua eficácia comparativamente com antileucotrienos na asma crônica em adultos e crianças, e os resultados têm apontado para superioridade dos CI tanto em melhora da função pulmonar e da qualidade de vida, como na redução de sintomas e de exacerbações.

3. Eficácia do medicamento

A asma grave geralmente apresenta fenótipo eosinofílico com elevados níveis de eosinófilos no sangue e pulmão. A IL-5 é a principal citocina responsável pelo crescimento, diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência de eosinófilos. O mepolizumabe e o reslizumabe, os dois anticorpos anti-IL-5 aprovados anteriormente, reduzem a produção e a sobrevivência dos eosinófilos ao se ligar a IL-5, impedindo-o de se ligar a seus receptores. O benralizumab se liga diretamente ao receptor de IL-5, impedindo a ligação a IL-5 e causando apoptose de eosinófilos e basófilos através da citotoxicidade mediada por células. Todos esses três agentes diminuem a inflamação das vias aéreas eosinofílicas. Dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, fase 3, SIROCCO (48 semanas) e CALIMA (56 semanas) avaliaram a eficácia da terapia complementar com benralizumabe 30 mg SC a cada 4 semanas ou a cada 8 semanas nas 3 primeiras doses e, a cada 8 semanas, em pacientes de 12 a 75 anos com asma grave descontrolada e basal a contagem de eosinófilo no sangue seria de 300 células / μL em uso de corticosteróide inalado por dose alta e um beta2-agonista de ação prolongada (LABA), com ou sem outras medicações controladoras de asma. Pacientes em ambos os ensaios, deveria ter 2 exacerbações requeridas para o tratamento corticosteróide sistêmico ou aumento temporário da dose habitual de manutenção de corticosteróide oral dentro de um ano antes da inscrição. Nos dois ensaios, o benralizumab reduziu significativamente taxas anuais de exacerbação da asma e melhora da expiração forçada volume em um segundo (VEF1). Também melhorou modestamente escores de sintomas de asma relatados pelo paciente. Um estudo duplo-cego de 28 semanas (ZONDA) avaliou o efeito poupador de corticosteroides por via oral do benralizumabe em 220 adultos com asma eosinofílica grave que usavam corticosteróide inalado em altas doses mais um LABA, com ou sem outro controlador de asma uso de corticosteróides orais há pelo menos 6 meses antes da inscrição. Os pacientes foram

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



randomizados para receber terapia adicional com placebo ou benralizumabe 30 mg SC a cada 4 semanas ou a cada 4 semanas nas 3 primeiras doses e depois a cada 8 semanas. A dose do corticosteróide oral (prednisona ou prednisolona) foi reduzido gradualmente ao longo de um período de 20 semanas em 2,5-5mg a cada 4 semanas em pacientes com critérios específicos para manutenção do controle da asma. Às 28 semanas, a redução mediana da dose diária de corticosteróide oral, o endpoint primário, foi significativamente maior com benralizumabe do que com placebo (75% para ambos os regimes de benralizumabe vs 25% para placebo). A alteração no VEF1 em relação à linha de base foi medida em intervalos de 4 semanas; houve um aumento significativo com ambos regimes de benralizumab em comparação com placebo de 4 a 20 semanas, mas não em 28 semanas. A pontuação total dos sintomas da asma diminuiu ligeiramente da linha de base até o final da terapia em todos os grupos e não foram significativamente diferentes entre benralizumabe e placebo.

4. Evidencias científicas

Os dois ensaios principais para benralizumabe, SIROCCO e CALIMA, foram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, projetados para avaliar a eficácia e segurança da administração de benralizumabe por via SC (dose fixa de 30 mg) por até 56 semanas em tendência a exacerbação. Pacientes com 12 anos ou mais. Um total de 2510 pacientes recebeu medicamentos padrão e foram aleatoriamente designados para receber 30 mg de benralizumabe a cada 4 semanas, 30 mg de benralizumabe a cada 4 semanas nas 3 primeiras doses seguidas de 30 mg a cada 8 semanas ou placebo administrado por injeção de SC usando uma seringa pré-cheia com acessórios. Os resultados mostraram que as injeções de benralizumabe por SC a cada 4 ou 8 semanas reduziram as exacerbações da asma, melhoraram a função pulmonar evidenciada pelo aumento dos valores de VEF1, melhor controle dos sintomas e eosinófilos sanguíneos empobrecidos em pacientes com contagens superiores a 300 células / μ L. Além disso, os pesquisadores descobriram que a administração de benralizumabe a cada 8 semanas parecia ser mais eficaz do que a administração do medicamento a cada 4 semanas. É importante ressaltar que a administração do medicamento a cada 8 semanas diminuiu a carga de medicação no paciente.

O estudo ZONDA avaliou se a administração de Faserna poderia reduzir a necessidade de terapia glicocorticóide oral em pacientes com eosinofilia persistente. O estudo incluiu 369 pacientes, dos quais 220 foram randomizados em 3 grupos. O primeiro grupo

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



experimental recebeu injeções SC de benralizumabe a cada 4 semanas, o segundo grupo experimental recebeu injeções SC de benralizumabe a cada 8 semanas, e o grupo controle recebeu injeções de placebo.

Os pesquisadores também diminuíram as doses de glicocorticóides orais tomadas pelos três grupos para um nível mínimo necessário para controlar a asma. Taxas anuais de exacerbação da asma, função pulmonar, sintomas e segurança também foram avaliados durante este estudo. Os resultados mostraram que em ambos os grupos experimentais que tomaram benralizumabe, as doses medianas finais de glicocorticóides orais foram 75% menores do que aquelas na linha de base.

No grupo placebo, a dose mediana final de glicocorticóide oral foi 25% menor do que a do início. Os participantes que tomaram benralizumab tiveram mais de quatro vezes mais chances de experimentar uma redução da dose oral de glicocorticóide do que aqueles que receberam placebo. Na coorte administrada com benralizumabe a cada 4 semanas, a incidência anual de exacerbações da asma caiu 55% em comparação com o grupo controle.

Na coorte que tomou benralizumabe a cada 8 semanas, a incidência anual de exacerbações da asma caiu 70% em comparação com o grupo controle. A frequência de eventos adversos foi semelhante nos que tomaram benralizumabe e nos que tomaram placebo, o que sugere que provavelmente é seguro.

Em termos dos principais benefícios do benralizumab, a frequência de dosagem de manutenção a cada 8 semanas é mais vantajosa em comparação com as doses mensais necessárias de Nucala e Cinqair. De acordo com os estudos SIROCCO e CALIMA, a administração de benralizumabe a cada 8 semanas parecia ser mais eficaz do que a administração do medicamento a cada 4 semanas. É importante ressaltar que a administração do medicamento a cada 8 semanas diminuiu a carga de medicação no paciente e possivelmente melhorou a adesão.

O estudo ZONDA indicou que 75% dos pacientes tratados com benralizumabe reduziram o uso de corticosteroides orais, o que tem sido associado a efeitos adversos potencialmente graves, como diabetes, osteoporose, doenças cardiovasculares e imunossupressão, se usados cronicamente.

Como o mepolizumabe (Xolair), o benralizumabe é administrado por injeções de SC, enquanto o reslizumabe requer uma infusão intravenosa. Esses fatores-chave podem afetar a disposição e a acessibilidade do paciente ao tratamento. Embora os preços dos medicamentos variem com base em vários fatores, de acordo com algumas estimativas, o mepolizumabe custa aproximadamente US \$ 32.500 por ano e o reslizumabe custa aproximadamente o mesmo. Finalmente, como o benralizumabe pode ser administrado com menos frequência do que esses outros produtos biológicos, o preço também seria mais baixo.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



TJCE

Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS

Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

Embora muitos pacientes com asma eosinofílica geralmente se beneficiem do tratamento com corticosteróides inalados, alguns indivíduos que expressam inflamação grave das vias aéreas por asma eosinofílica não podem ser adequadamente controlados por corticosteróides inalados ou mesmo sistêmicos. É aqui que os antagonistas da IL-5 entram em cena como complemento da terapia para essas populações específicas de pacientes. O benralizumabe pode ser potencialmente mais eficaz do que os outros anticorpos monoclonais anti-IL-5 mencionados anteriormente na indução da depleção de eosinófilos, que se correlaciona com uma taxa reduzida de exacerbações da asma e melhorias relevantes no escore de sintomas, função pulmonar e qualidade de vida. Uma característica positiva adicional do benralizumabe é seu perfil de medicação, sua eficácia comprovada mesmo quando administrada a cada 8 semanas, o que pode ser vantajoso para melhorar a adesão ao tratamento. Até agora, os ensaios mostram dados promissores sobre o perfil de eficácia e segurança, decorrentes de muitos estudos clínicos pré-marketing. Além disso, o benralizumab pode ter o potencial de reduzir ou eliminar a necessidade de uso de corticosteróides.

5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Medicamentos:

Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 mcg e 400 mcg e aerossol ou spray de 50 mcg e 250 mcg.

Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200mcg.

Fenoterol: aerossol de 100mcg.

Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12mcg.

Formoterol mais budesonida: cápsula ou pó inalante de 12 mcg/400 mcg e de 6mcg/200mcg.

Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml.

Salmeterol: aerossol bucal ou pó inalante de 50mcg.

Prednisona: comprimidos de 5 mg e de 20 mg.

Prednisolona: solução oral de 1mg/ml e 3mg/ml.

6. Sobre a liberação da ANVISA

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Produto: FASENRA, Registro 116180267.

Classe Terapêutica: OUTROS ANTIALERGICOS

Fasenra é indicado como tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos. A asma eosinofílica é um tipo de asma em que os pacientes possuem muitos eosinófilos no sangue ou nos pulmões. Fasenra é usado em associação com outros medicamentos para tratar a asma (corticosteroides inalatórios e outros).

7. Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há até o momento, nenhum relatório de recomendação do uso de FASENRA (BENRALIZUMABE) no tratamento da Asma Grave pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS.

8. Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento FASENRA (BENRALIZUMABE) não está disponível no SUS, e nem faz parte da RENAME.

9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público

No protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Asma (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 1.317, de 25 de novembro de 2013 - Alterado pela Portaria SAS/MS nº ,. 603, de 21 de julho de 2014), não está contemplado o uso do benralizumabe.

10. Custo da medicação

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



| MEDICAMENTO | CUSTO DO MEDICAMENTO | QUANTIDADE DO MEDICAMENTO | VALOR DO TRATAMENTO ANUAL |
|--|----------------------|---|---------------------------|
| FASENRA (ASTRAZENECA) 30 MG/ML SOL INJ CT SER PREECH VD TRANS X 1 ml | 7.400,35 | 01 seringa ao mês por três meses em seguida uma a cada dois meses | 51.802,45 |

11. Conclusão

SOBRE OS QUESTIONAMENTOS

a) há evidências científicas de eficácia do fármaco (FASENRA-BENRALIZUMABE) apontado para o caso em exame?

Resposta: sim

b) há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: Sim, mas não pelo SUS. O mepolizumabe e o reslizumabe ambos anticorpos monoclonais anti-IL-5.

c) existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: no relatório médico consta que a requerente já fez uso das varias classes de medicamentos para asma disponíveis no SUS sem resposta satisfatória.

d) o fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Resposta: o fármaco solicitado tem registro na ANVISA, porém não é disponibilizado pelo SUS.

e) em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo disponibilizado pelo sistema público?

Resposta: nesse acaso a requerente já fez uso das varias classes de medicamentos disponíveis no SUS.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



f) havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Resposta: alguns casos de asma são refratários às medicações disponibilizadas pelo SUS e essa parece ser a situação da requerente segundo o relatório médico disponível nos autos.

g) considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentada pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Resposta: considerando a refratariedade às medicações já usadas e em uso pela paciente que são disponibilizadas pelo SUS, considerando as inúmeras crises de exacerbações e internações descritas, podemos considerar que a medicação solicitada constitui-se uma boa opção terapêutica para o caso em questão.

12. Referencias

1. Iniciativa Global contra a Asma (GINA): atualização de 2019
2. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica. ASMA, Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013.
3. Herberto J. Chong Netto et al . Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria para sibilância e asma no pré-escolar. Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(2):163-208.
4. Adults and children. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. [database on the Internet].
5. Ministério da Saúde. ANVISA. Bulário Eletrônico. Bula fasenra. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula. Acesso em 06 de Dezembro de 2019
6. Ministério da Saúde. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Listas de Preços de Medicamentos. Disponível em: <http://s .ANVISA.gov.br/wps/s/r/bQd5>. Acesso em 06 de Dezembro de 2019.



7. Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jan; 31. Epub. [PubMed]
8. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(1):22–37.
9. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:879783.
10. Saco TV et al. Benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017; 13 (5):405-413.
11. Nair P et al. Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376:2448-58.
12. Fasentra (Benralizumab). Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2018.
13. Goldman M et al. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Current Medical Research and Opinion*. 2017; 33: 1605-1613.
14. Liu T, Wang F, Wang G, Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front Med*. 2017 Oct; 30.
15. Khorasanizadeh M, Eskian M, Assa'ad CA, Rezaei N. Efficacy and safety of benralizumab, a monoclonal antibody against IL-5R α , in uncontrolled severe asthma. *Int Rev Immunol*. 2016; 35 (4): 294–311.