

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	202.2	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Mepolizumabe	
Indicação de uso	Asma	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.50*nBriXjlyFw	9377766	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
43637.14w44pkshboQM	9512694	Associação Brasileira de Alergia e imunologia
43637.15THU9imVvy6o	9723346	Glaxosmithkline Brasil LTDA

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização do Rol que tem como objeto a incorporação do medicamento Mepolizumabe para a seguinte indicação: tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos ≥ 18 anos de idade.

A asma é uma doença crônica não transmissível, associada a inflamação crônica das vias aéreas e a hiper-responsividade aos estímulos diretos e indiretos. Um dos fenótipos é a asma alérgica. A asma ainda pode ser classificada de acordo com a gravidade, sendo a grave aquela que requer altas doses de corticoide inalatório associado a beta-2 agonista de longa duração para prevenir o descontrole ou aquela que permanece não controlada mesmo com o tratamento.

Os sintomas são inespecíficos e incluem sibilos, falta de ar, aperto no peito, tosse e limitação variável do fluxo expiratório. A recorrência dos sintomas tem impacto na qualidade de vida e produtividade, gerando insônia, fadiga diurna, redução dos níveis de atividade e absenteísmo escolar e no trabalho. A duração e a intensidade dos sintomas variam e são desencadeadas por alguns fatores, como atividade física, exposição a alergênicos, mudança do clima e infecções respiratórias virais. Além desses sintomas e limitação de fluxo aéreo, que podem ser resolvidos por medicação ou espontaneamente, os pacientes podem ter surtos episódicos, ou exacerbações, que podem ser fatais.

As exacerbações estão presentes no curso da doença e podem levar a mudança no tratamento. São episódios agudos ou subagudos do aumento de sintomas da asma, caracterizadas pelo aumento progressivo da falta de ar, tosse, chiado e aperto no peito e redução da função pulmonar. São responsáveis por uma parte considerável nos gastos relacionados com a asma, afetam a qualidade de vida e podem ser fatais, mesmo na asma leve

Atualmente, nenhum imunobiológico para asma grave está incorporado no Rol da ANS. Até a presente data esta tecnologia não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias em saúde (Conitec)

Cabe mencionar que a solicitação apresentada à ANS não compreendeu pacientes pediátricos, a indicação do medicamento se referia a pacientes adultos, naquele momento o medicamento não possuía indicação em bula para pacientes pediátricos, todavia o produto teve aprovação em Agosto de 2019 (após submissão ANS) para pacientes com asma grave eosinofílica maior de 6 anos de idade. A análise das evidências se restringe aos pacientes adultos.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

Conforme informações de registro do medicamento na ANVISA, o mepolizumabe é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos. É apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 100 mg de mepolizumabe (100 mg/mL após a reconstituição).

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que tem como objetivo atuar na interleucina 5 humana (IL-5) com alta afinidade e especificidade. A IL-5 é a principal citocina responsável pelo crescimento e diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. O mepolizumabe funciona inibindo a bioatividade da IL-5 com potência nanomolar ao bloquear a ligação da IL-5 à cadeia alfa do complexo receptor dessa citocina expressa na superfície celular do eosinófilo, impossibilitando a sinalização da IL-5 e reduzindo a produção e a sobrevivência dos eosinófilos. A posologia recomendada em bula para adultos e adolescentes a partir de 12 anos é de 1 dose (100 mg administradas por injeção subcutânea) uma vez a cada 4 semanas, e a apresentação é de 100 MG de pó liofilizável, 1 dose por caixa. Deve ser administrado por profissional de saúde.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A população-alvo da Revisão rápida elaborada consistiu em pacientes adultos com níveis de eosinófilos ≥ 300 células/ μ L, no tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave.

A estratégia de busca sistemática realizada nas bases de dados PUBMED e NICE Evidence Search, em 04 de junho de 2019, resultou na seleção de uma revisão sistemática para compor a síntese das evidências científicas descritas na revisão rápida: Farne et al, 2017. A RS selecionada apresentou boa qualidade de evidência (AMSTAR 11/11) e os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés. Nota-se que a revisão sistemática selecionada incluiu estudos cuja população compreendia crianças a partir de 12 anos, no entanto não foram apresentadas análises de subgrupo, pois os estudos não apresentaram os dados por faixas etárias.

Foram comparados os efeitos de terapias direcionadas à sinalização de IL-5 (anti-IL-5 ou anti-IL-5R) com placebo nas exacerbações, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) e função pulmonar em adultos e crianças com asma crônica e, especificamente, naqueles com asma eosinofílica refratária aos tratamentos existentes. Foram incluídos na RS de Farne et. al 2017 quatro estudos comparando mepolizumabe (subcutâneo e intravenoso) versus placebo, envolvendo 1.809 participantes no total. A qualidade da evidência dos estudos foi moderada. Para o mepolizumabe subcutâneo, foram incluídos 2 estudos, com 936 participantes adultos com asma eosinofílica grave, observou-se:

- ➔ Exacerbação da asma clinicamente significativa: A meta-análise produziu um efeito estatisticamente significativo, favorecendo o mepolizumabe, em comparação com o placebo: (OR: 0,45, IC 95%= 0,36 a 0,55);
- ➔ Exacerbações que exigem tratamento ou admissão no departamento de emergência: a taxa de exacerbação nos dois estudos foi significativamente menor na condição de mepolizumabe (OR: 0,36; IC95% = 0,20 a 0,66). A taxa de exacerbações que necessitaram de admissão nos mesmos

dois estudos favoreceu igualmente o mepolizumabe versus placebo (OR: 0,31, IC 95%= 0,13 a 0,73).

- ➔ Qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL): Os estudos indicaram um efeito estatisticamente significativo a favor do mepolizumabe versus placebo (diferença média (MD) - 0,42, IC 95% -0,56 a -0,28), mas os resultados não atingiram a mínima diferença clinicamente importante (MCID) de 0,5 pontos no ACQ².
- ➔ Medidas da função pulmonar (FEV1): Foi observado um aumento estatisticamente significativo de 110 mL no VEF1 pré-broncodilatador na condição de mepolizumabe dos estudos agregados.
- ➔ Eventos adversos graves: Combinando os dados de dois estudos, houve, estatisticamente, menos eventos adversos graves na condição de Mepolizumabe (RR: 0,63, IC 95% 0,41 a 0,97). Não houve diferença estatística significativa entre dois estudos em relação ao desfecho de abandono do estudo devido aos efeitos adversos (RR: 0,45, IC 95% 0,11 a 1,80; I² = 0%).
- ➔ Contagens de eosinófilos: Não havia dados suficientes para analisar esse resultado.

Os estudos incluíram indivíduos com mais de 12 anos, no entanto, análise de subgrupo (adolescentes e adultos) não foi realizada.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Uma análise de custo-utilidade (ACU), baseada em modelo de Markov, foi apresentada pelo proponente, para um horizonte temporal de *lifetime*. Foi utilizado o QALYs (anos de vida ajustados por qualidade de vida) como desfecho em saúde. Foi aplicada a taxa de desconto de 5% para custos e desfechos.

Os RCU para os cenários com e sem desconto de 5 % nos custos e nos efeitos foram, respectivamente, R\$ 383 e R\$ 353 mil reais por ano de vida ajustado por qualidade de vida. Entre as limitações do modelo, destaca-se a limitação de fontes de informações oficiais que possam ser utilizadas como dados de entrada em modelos, além das limitações metodológicas que se refletem na interpretação e extrapolação de seus resultados.

Procedeu-se uma análise de impacto orçamentário (AIO) considerando-se 3 cenários de incorporação do mepolizumabe, ao longo de 5 anos. A AIO foi calculada sob a perspectiva da saúde suplementar e horizonte temporal de 5 anos.

A população elegível foi calculada pelo método epidemiológico, considerando-se a população adulta coberta pelos planos de saúde em junho de 2018 (SIB/ANS/MS) de 1.693, adultos com 4,40% de prevalência de asma, sendo 26% deles em manutenção e 5,10% com asma grave, tendo 20,40% destes caráter eosinofílico e 36,90% com mais de 3 exacerbações ao ano. Desta forma, a população elegível média foi de 1.693 por ano, considerando-se pacientes asmáticos graves não controlados, de caráter eosinofílico, com:

contagem de eosinófilos ≥ 300 células/ μ L E

três ou mais exacerbações no último ano ou uso crônico de corticoides.

Foram incluídos custos diretos relacionados ao tratamento com o mepolizumabe (CMED/ANVISA), preço fábrica acrescido de 18% de impostos. No caso base considerou-se custo zero para as operadoras de saúde relativo ao tratamento padrão, considerando-se que os medicamentos orais alternativos não são cobertos no Rol devido à legislação vigente que exclui medicamentos orais.

Foram construídos 3 cenários relativos ao tratamento da Asma com o mepolizumabe, sendo um deles o de referência, considerando somente a terapia padrão. Os demais cenários foram construídos variando a proporção de incorporação de imunobiológico de 10%, no 1º ano, a 30%, no 5º ano, e a um cenário, no qual essa variação foi de 20 a 60%, do 1º ao 5º ano.

Cenário de Referência: Sem a incorporação (0% nos 5 anos de análise).

Cenário alternativo 1: Com a incorporação considerando uma taxa de penetração no mercado de 30% em 5 anos (2021: 10%; 2022: 15%; 2023: 20%; 2024: 25%; 2025: 30%).

Cenário alternativo 2: Com a incorporação considerando uma taxa de penetração no mercado de 60% em 5 anos (2021: 20%; 2022: 30%; 2023: 40%; 2024: 50%; 2025: 60%).

O resultado do impacto orçamentário incremental com a incorporação mepolizumabe nos 5 anos de análise é de aproximadamente R\$ 130,4 milhões para o cenário alternativo 1 em comparação com o cenário de referência (média de R\$ 26,1 milhões por ano), e de R\$ 260,9 milhões para o cenário alternativo 2 em comparação com o cenário de referência (média de R\$ 52,2 milhões por ano).

CAPACIDADE INSTALADA

Trata-se de medicamento imunobiológico com via de administração subcutânea. O procedimento “TERAPIA IMUNOBiolÓGICA ENDOVENOSA OU SUBCUTÂNEA (COM DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO)” já está listado no Rol para outras condições de saúde. Nesse sentido, a capacidade instalada para administração do medicamento já está consolidada no âmbito da saúde suplementar.

ANÁLISE TÉCNICA

A revisão sistemática apresentou 4 estudos que compararam mepolizumabe com placebo. A utilização do Mepolizumabe no tratamento de asma grave eosinofílica com CI e B2CA diminuiu as exacerbações clinicamente significativas de asma e a contagem de eosinófilos. Os estudos contidos na revisão sistemática selecionada de alta qualidade metodológica, apresentaram qualidade moderada, reforçando a confiança no efeito do medicamento. Todavia apenas 2 deles referiam-se a mepolizumabe subcutâneo, conforme registro do medicamento na ANVISA, além disso, tais estudos incluíram tanto adultos como crianças com mais de 12 anos.

Os autores destacaram que os resultados em adolescentes não foram relatados separadamente, o que impediu que uma análise de subgrupo fosse realizada.

Apesar da alta qualidade da revisão sistemática (Amstar 11/11), entende-se que as evidências são insuficientes em relação ao uso do mepolizumabe (subcutâneo) no tratamento da asma grave para pacientes adultos com níveis de eosinófilos ≥ 300 células/ μL .

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 18ª

Data: 04/03/2020

URL: https://www.pscp.tv/w/1zqKVIDwznaJB?q=ans_reguladora

A proponente argumentou que no Brasil, há alto impacto da asma grave, com hospitalizações em 90% dos casos. No que se refere ao fenótipo da asma, o Mepolizumabe estaria indicado para asma eosinofílica alérgica e não alérgica graves (cerca de um terço dos pacientes seriam candidatos aos biológicos), não sendo indicados para a asma não eosinofílica. Existe capacidade instalada para administração da tecnologia. No tocante às evidências científicas, os estudos (Mensa, Sirius, Musca, entre outros) demonstraram que o Mepolizumabe foi eficaz e seguro, reduziu exacerbações de forma significativa e consistente, reduziu uso de corticoide oral e aumentou qualidade de vida do paciente. Foi proposta a seguinte diretriz de utilização:

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

- a contagem de eosinófilos no sangue é de 300 células / microlitro ou mais nos últimos 12 meses e
- o paciente, apesar de boa adesão à terapia padrão otimizada e excluídas/tratadas outras causas de agravamento da asma, permanece com a doença não controlada, caracterizada por: - 2 ou mais exacerbações da asma que necessitaram do uso de corticosteróides sistêmicos nos 12 meses anteriores ou - o paciente está em uso contínuo de corticosteróide oral em dose igual ou superior ao equivalente a 5 mg de prednisolona por dia durante os 6 meses anteriores

2. Aos 12 meses de tratamento: interromper o mepolizumabe se a asma não tiver respondido adequadamente ou continuar o tratamento se a asma tiver respondido adequadamente e avaliar a resposta a cada ano. Uma resposta adequada é definida como:

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

Os proponentes apresentaram um modelo de custo-utilidade, tendo como base desfechos em QALY e mortalidade por asma. Foram apontadas ligeiras divergências com relação à RCEI estimada que se situou entre R\$ 353 mil e R\$ 383 mil por QALY.

Com relação ao AIO, vale destacar que foi considerado pelo fabricante um desconto sobre a tabela CMED, resultando que no 5º ano de projeção o impacto calculado de R\$ 40 milhões ante R\$ 50 milhões e R\$ 53 milhões calculados pelos dois representantes das classes médicas, respectivamente.

O proponente afirmou que, no Brasil 5 pacientes morrem por dia devido a asma. Os pacientes com Asma Grave Eosinofílica não atingem o controle da doença com as opções terapêuticas disponíveis e o uso de corticoide sistêmico acarreta risco aumentado de comorbidades. A representante da GSK propôs um desconto para incorporação da tecnologia (27%).

A representante da Fenasaúde/Abrange questionou que a indicação proposta não estaria de acordo com as diretrizes internacionais e outras agências e que as diretrizes do NICE e CADTH seriam mais rigorosas. A Diretriz internacional indica reavaliar o paciente de 6 a 12 meses. Assim, questionou se o tempo de 12 meses seria o mais adequado. As operadoras de planos de saúde não têm acesso a todo o tratamento anterior do paciente ou a avaliação da resposta adequada/inadequada, o que favorece o uso irracional do medicamento. Os critérios de interrupção do tratamento com biológicos não estão bem definidos. Não há discussão sobre a interrupção dos medicamentos biológicos, por quanto tempo serão utilizados.

Os representantes da FENASAÚDE/ABRANGE pontuaram que as diferenças dos resultados dos estudos econômicos entre o MEPOLIZUMABE e BENRALIZUMABE decorre mais dos modelos utilizados e menos pelas diferenças de preços dos medicamentos.

A Alteração/Inclusão de DUT sem mencionar o medicamento traz insegurança para o paciente e para a sustentabilidade do sistema. Assim, recomendam a não incorporação.

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP

Não recomendar a incorporação do mepolizumabe (subcutâneo) no tratamento da asma grave para pacientes adultos com níveis de eosinófilos ≥ 300 células/ μ L.

DOCUMENTOS VINCULADOS

