

# Relatório de **recomendação**

Março/2021

M E D I C A M E N T O

## **Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais**

2021 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração do Relatório***

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Elaboração dos estudos***

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)

Mônica Vinhas de Souza – UATS/HAOC

Paulo Dornelles Picon – UATS/HAOC

Candice Beatriz Treter Gonçalves – UATS/HAOC

Bárbara Corrêa Krug – UATS/HAOC

Jessica Yumi Matuoka – UATS/HAOC

Haliton Alves de Oliveira Junior – UATS/HAOC

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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 análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de 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.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem 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<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na 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.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro** - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estratégia de tratamento de asma eosinofílica para adolescentes e adultos, segundo Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 - passos 1 a 5*.....	18
<b>Figura 2.</b> Avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos .....	30
<b>Figura 3.</b> Forest-plot da meta-análise de efeitos randômicos da comparação benralizumabe vs placebo: desfecho Exacerbações. ....	44
<b>Figura 4.</b> Diagrama de Markov. ....	54
<b>Figura 5.</b> Diagrama de Tornado, análise de sensibilidade determinística, para Benralizumabe. ....	56
<b>Figura 6.</b> Diagrama de Tornado, análise de sensibilidade determinística, para Mepolizumabe. ....	57

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Critérios clínicos e funcionais para o diagnóstico de asma.....	12
<b>Quadro 2.</b> Classificação da gravidade da asma, adaptados da Global Initiative for Asthma (GINA)* .....	13
<b>Quadro 3.</b> Definição de controle da asma por diferentes instrumentos (conforme as recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2020).* .....	14
<b>Quadro 4.</b> Manejo inicial da asma, opções para adultos e adolescentes, segundo o GINA 2019 <sup>1</sup> . * .....	15
<b>Quadro 5.</b> Tratamento da asma. Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado para gravidade, PCDT Asma 2013. ....	16
<b>Quadro 6.</b> Tratamento de manutenção da asma, baseado no controle, PCDT de Asma, 2013. ....	16
<b>Quadro 7.</b> Medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da asma. ....	17
<b>Quadro 8.</b> Ficha técnica do benralizumabe.....	19
<b>Quadro 9.</b> Ficha técnica do mepolizumabe.....	21
<b>Quadro 10.</b> Preços de compras governamentais para as diferentes apresentações de benralizumabe e mepolizumabe. ....	25
<b>Quadro 11.</b> Pergunta PICO - Benralizumabe .....	26
<b>Quadro 12.</b> Pergunta PICO - Mepolizumabe .....	26
<b>Quadro 13.</b> Qualidade das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2 (ambas foram seguidas de meta-análise). ....	31
<b>Quadro 14.</b> Características principais da avaliação econômica. ....	51
<b>Quadro 15.</b> Dados utilizados no Modelo de Markov. ....	53
<b>Quadro 16.</b> Estimativa da população elegível para o período de 2021 a 2025. ....	58
<b>Quadro 17.</b> Posologias e custos dos medicamentos considerados na AIO.....	58
<b>Quadro 18.</b> Cenários considerados na AIO. ....	58
<b>Quadro 19.</b> Impacto orçamentário anual e em cinco anos da incorporação de benralizumabe e/ou mepolizumabe, em diferentes cenários. ....	59
<b>Quadro 20.</b> Medicamentos potenciais para o tratamento da asma eosinofílica grave refratária.....	61

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Benralizumabe – GRADE - Qualidade da evidência avaliada por desfecho.....	46
<b>Tabela 2.</b> Mepolizumabe – GRADE - Qualidade da evidência avaliada por desfecho.....	48
<b>Tabela 3.</b> Custo incremental anual, efetividade incremental e razão de custo efetividade incremental das opções de tratamento avaliadas.....	56



<b>1. RESUMO EXECUTIVO.....</b>	<b>7</b>
<b>2. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>3. CONFLITOS DE INTERESSE.....</b>	<b>9</b>
<b>4. A DOENÇA .....</b>	<b>10</b>
<b>4.1 Aspectos patofisiológicos e clínicos .....</b>	<b>10</b>
<b>4.2 Epidemiologia .....</b>	<b>11</b>
<b>4.3 Diagnóstico da asma.....</b>	<b>11</b>
<b>4.4 Tratamento recomendado .....</b>	<b>12</b>
<b>5. TECNOLOGIA.....</b>	<b>19</b>
<b>5.1 Ficha técnica – Benralizumabe.....</b>	<b>19</b>
<b>5.2 Ficha técnica – Mepolizumabe .....</b>	<b>21</b>
<b>5.3 Preço das tecnologias .....</b>	<b>24</b>
<b>5.4 Alternativas.....</b>	<b>25</b>
<b>6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....</b>	<b>25</b>
<b>6.1 Estratégias das buscas na literatura .....</b>	<b>25</b>
<b>6.2 Resultados das buscas .....</b>	<b>27</b>
<b>6.3 Ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas .....</b>	<b>27</b>
<b>6.3.1 Ensaio clínico randomizado (ECR) .....</b>	<b>27</b>
<b>6.3.2 Revisões Sistemáticas.....</b>	<b>29</b>
<b>6.4 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos.....</b>	<b>30</b>
<b>6.5 Síntese de evidências por desfecho .....</b>	<b>31</b>
<b>6.5.1 Exacerbações .....</b>	<b>31</b>
<b>6.5.2 Controle dos sintomas .....</b>	<b>33</b>
<b>6.5.3 Qualidade de vida .....</b>	<b>35</b>
<b>6.5.4 Hospitalizações .....</b>	<b>37</b>
<b>6.5.5 Função pulmonar .....</b>	<b>38</b>
<b>6.5.6 Redução do corticoide oral.....</b>	<b>40</b>
<b>6.5.7 Efeitos adversos .....</b>	<b>41</b>
<b>6.6 Meta-análise derivada da literatura avaliada.....</b>	<b>43</b>
<b>6.7 Avaliação da qualidade da evidência de acordo com os desfechos .....</b>	<b>45</b>
<b>6.8 Limitações.....</b>	<b>50</b>
<b>6.9. Interpretação dos dados .....</b>	<b>50</b>
<b>7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....</b>	<b>51</b>
<b>7.1 Metodologia.....</b>	<b>51</b>
<b>7.2 Resultados .....</b>	<b>55</b>
<b>8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....</b>	<b>57</b>
<b>8.1 Metodologia.....</b>	<b>57</b>
<b>8.2 Resultados.....</b>	<b>59</b>
<b>8.3 Limitações.....</b>	<b>59</b>



9.	ACEITABILIDADE .....	59
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	60
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	60
12.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	60
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	62
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	63
15.	REFERÊNCIAS .....	64

## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Benralizumabe e mepolizumabe.

**Indicação:** Tratamento da asma eosinofílica grave em pacientes com idade  $\geq 18$  anos não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem corticoide oral.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – Demanda proveniente da atualização do PCDT de asma.

**Contexto:** A asma é uma doença complexa, de apresentação variável, com uma prevalência elevada. A OMS estima que existam cerca de 235 milhões de pessoas com asma no mundo, sendo que ocorrem em torno de 250 mil mortes por ano no mundo, devido a esta doença. A asma pode ser classificada como intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave. A asma grave está mais frequentemente associada à óbitos. Estudos indicam que de 5% a 10% dos portadores de asma apresentam a forma grave. O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Asma foi aprovado e publicado no ano de 2013. Este recomenda o uso de altas doses de CI associado a um LABA e em caso de não haver controle com esses medicamentos, sugere aumentar a dose destes medicamentos e associar a um corticoide oral. Do ano da publicação do PCDT de asma até este momento, surgiram opções terapêuticas para os portadores de asma grave, como a utilização de anticorpos monoclonais, que podem ter como alvo a IgE humana ou a IL-5 que é uma citocina eosinofiloipoiética. No Brasil, estão licenciados os seguintes anticorpos monoclonais: omalizumabe (tem como alvo IgE), benralizumabe e mepolizumabe (ambos dirigidos à IL-5).

**Pergunta:** Quais as evidências de eficácia e segurança sobre o uso de anticorpos monoclonais anti-interleucina 5 (IL-5), benralizumabe e mepolizumabe, no tratamento da asma eosinofílica (alérgica) grave, não controlada com associação de doses altas de um corticosteroide inalatório (CI) + um  $\beta 2$ -agonista de longa duração (LABA), com ou sem corticoide oral?

**Evidências científicas:** Foram incluídos 12 ensaios clínicos randomizados - ECRs (sendo seis sobre benralizumabe e seis sobre mepolizumabe) e duas revisões sistemáticas com meta-análise. A literatura disponível indicou que o tratamento com anti-IL-5, em adição ao padrão de tratamento (LABA+CI) em pessoas com asma eosinofílica grave, com controle inadequado da doença, reduz de forma estatisticamente significativa a taxa de exacerbações da asma nessa população e a ida às emergências e/ou internações hospitalares em: exacerbações HR = 0,62 (IC 95% 0,55 a 0,70) e HR = 0,45 (IC 95% 0,36 a 0,55); hospitalizações HR = 0,68 (IC95% 0,47 a 0,98) e HR 0,31(IC95% 0,13 a 0,73) — respectivamente para benralizumabe e mepolizumabe. Em relação a qualidade de vida (AQLQ), sintomas (ACQ) e função pulmonar (VEF1), os estudos têm resultados heterogêneos e alguns mostram diferenças favorecendo o uso dos inibidores de IL-5. Porém, mesmo naqueles nos quais os achados têm significância estatística, a magnitude de eventuais benefícios é baixa. A qualidade das evidências foi considerada entre alta e moderada e o risco de viés foi considerado, em geral, baixo. Para benralizumabe, os desfechos de hospitalização e redução do corticosteroide sistêmico foram de qualidade moderada, os demais tiveram uma qualidade classificada como alta. Para mepolizumabe, por sua vez, apenas o corticosteroide sistêmico teve qualidade moderadas, todos os outros foram categorizados como alta qualidade.

**Avaliação econômica:** Foi construído um modelo de estados transicionais do tipo Markov, que utilizou como desfechos de interesse exacerbações e hospitalizações para avaliar a custo-efetividade dos medicamentos. Embora o benralizumabe e o mepolizumabe apresentem maior efetividade quando comparado ao cuidado padrão, ambos os medicamentos são mais custosos. Em relação ao tratamento disponível no SUS, benralizumabe apresenta RCEI de R\$ 83.151,91 e mepolizumabe de R\$ 18.910,74 por episódio de exacerbação com necessidade de hospitalização evitado. As análises de sensibilidade univariadas mostram que os custos do mepolizumabe e do benralizumabe são aqueles que mais impactam na RCEI.

**Análise de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário incremental é relevante, devido ao elevado custo destes medicamentos imunobiológicos: o custo direto anual médio, por pessoa, do benralizumabe é de R\$ 74.187,68. Para o mepolizumabe este valor médio anual por pessoa é R\$ 37.802,31. Se for considerada a população atualmente atendida pelo programa de assistência farmacêutica, do Componente Especializado, que recebe combinação LABA+CI, tratamento ao qual o benralizumabe ou o mepolizumabe seriam adicionados, com asma grave refratária, haveria em torno de 185 mil pessoas. Considerando esta como a população de interesse a ser atendida, o custo incremental em cinco anos seria de R\$ 1.733.726.501,20 para o mepolizumabe, de R\$ 3.402.467.914,76 para o benralizumabe e de R\$ 2.568.097.207,98 caso ambos os medicamentos fossem incorporados. Essas estimativas consideram que 30% da população elegível teria



acesso ao novo tratamento e que a taxa de difusão seria de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%. Ressalta-se que a estimativa tem limitações que devem ser consideradas no momento da tomada de decisão.

**Experiência internacional.** A agência canadense CADTH e o NICE têm recomendações específicas para ambos os medicamentos. No caso da CADTH, há uma recomendação de reembolso destes medicamentos, porém, os critérios para que isto ocorra são bem restritos. Por sua vez, o NICE recomendou ao NHS a incorporação dos medicamentos, com regramento claro sobre a população a utilizá-los e os critérios de interrupção.

**Considerações:** As evidências existentes na literatura até o momento são, em geral, de boa qualidade e indicam que os bloqueadores de IL-5 são eficazes na redução dos episódios de agudização da asma e no número de internações hospitalares. Em relação aos efeitos sobre a função pulmonar, escores de sintomas e qualidade de vida, os resultados tendem a ser mais heterogêneos, alguns estudos indicam melhora nestes parâmetros, porém ainda assim, a magnitude de efeito é baixa. Em relação à custo-efetividade destes medicamentos, embora ambos tenham efetividade superior ao tratamento disponível no SUS, eles são mais onerosos, resultando em RCEI positiva (R\$ 83.151,91 para benralizumabe e de R\$ 18.910,74 para mepolizumabe por episódio de exacerbação com necessidade de hospitalização evitado). Quanto ao impacto orçamentário, a incorporação do mepolizumabe resultaria em um incremento de R\$ 1.733.726.501,20 e do benralizumabe de R\$ 3.402.467.914,76, ambos em cinco anos. Caso os dois imunobiológicos fossem incorporados, este valor poderia chegar a R\$ 2.568.097.207,98.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, os membros presentes na 95ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, em 04 de março de 2021, deliberaram desfavoravelmente à incorporação do benralizumabe e do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária. Foi considerado que, apesar de promover redução do número de exacerbações com necessidade de hospitalização, o tratamento é oneroso, resultando em impacto orçamentário elevado.

## **2. APRESENTAÇÃO**

Este relatório se refere à avaliação de incorporação dos anticorpos monoclonais anti-interleucina 5 (IL-5), benralizumabe e mepolizumabe, no tratamento da asma eosinofílica (alérgica) grave em pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma do Ministério da Saúde (MS). O relatório foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio da parceria com o MS via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS. O objetivo do presente trabalho é avaliar as evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação dos anticorpos monoclonais anti-interleucina 5 (IL-5), benralizumabe e mepolizumabe, no tratamento da asma eosinofílica (alérgica) grave em pacientes a partir de 18 anos, na perspectiva do SUS.

## **3. CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

## 4. A DOENÇA

### 4.1 Aspectos patofisiológicos e clínicos

De acordo com a Iniciativa Global para Asma (*Global Initiative for Asthma – GINA*) (1), a asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Definida por histórico de sintomas respiratórios como sibilos, falta de ar, opressão torácica e tosse, acompanhados de variável limitação do fluxo expiratório, que variam em intensidade e frequência (1). A asma afeta tanto adultos quanto crianças e é a doença crônica mais comum entre essas últimas (2).

A patogênese da asma é complexa, há interações entre fatores epigenéticos e ambientais que predis põem pacientes a desenvolver a doença. Usando cálculos genéticos clássicos a partir de estudos com gêmeos, estimou-se que a herdabilidade da asma se situaria em torno de 60% (3). Estudos de associação genômica identificaram vários genes potencialmente candidatos a envolvimento na patogênese de asma. O locus ORMDL3/GSDMD no cromossomo 17q21 foi associado ao início da asma na infância. O estudo de outros genes, incluindo IL33 no cromossomo 9 e A IL2RB no cromossomo 22, têm apresentado resultados variáveis sobre possíveis associações com a doença (4).

Alterações epigenéticas na metilação do DNA podem ser uma forma pela qual mudanças ambientais levem a alterações na prevalência de doenças ao longo do tempo. Um modelo de exposição a alérgenos em ratos demonstrou alterações epigenéticas associado aos genes envolvidos nas respostas das citocinas TH 1 e TH 2 (5). Um estudo em humanos identificou o aumento da metilação em uma CpG ilha no gene ACSL3 em resposta a altos níveis de exposição materna a hidrocarbonetos (6).

Várias exposições ambientais estão associadas a asma: infecção grave por vírus sincicial respiratório na infância predis põe os pacientes à asma mais tarde na vida, com uma taxa atribuível de asma devido ao vírus de aproximadamente 20%, dependendo da idade (7). Por outro lado, exposição precoce a ambientes com alto grau de conteúdo microbiano (por exemplo, ambientes rurais e creches) está associado a menores chances de desenvolver asma, quando comparados com controles (8).

A resposta individual é crucial na patogênese da asma, aspectos como grau de inflamação da via aérea, hiperreatividade brônquica, produção de muco e remodelação das vias aéreas também têm um papel importante na fisiopatologia e na evolução da doença. A remodelação das vias aéreas refere-se a uma constelação de alterações que ocorrem na asma, que incluem lesão do epitélio respiratório, aumento da espessura da membrana basal, aumento do volume do músculo liso das vias aéreas, metaplasia de células caliciformes e aumento da angiogênese e linfangiogênese das vias aéreas. Essas alterações patológicas são mediadas por várias células das vias aéreas e células envolvidas na resposta imune: células epiteliais da via aérea, células dendríticas, subpopulações de células T, células B, eosinófilos, mastócitos e neutrófilos (4). O mecanismo pelo qual todos estes aspectos são regulados não está claro até o momento.

## 4.2 Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que atualmente há 235 milhões de pessoas com asma no mundo. Ainda segundo a OMS, 80% das mortes causadas pela asma ocorrem em países classificados como de renda baixa ou média-baixa (2).

A asma tem um impacto substancial na saúde pública, sendo responsável por aproximadamente 250.000 mortes por ano em todo o mundo. Nos EUA, em 2009, 2% dos pacientes com asma foram internados em hospitais (> 500 mil admissões) e 8,4% foram tratados em pronto-socorro (mais de dois milhões de visitas) (9). Cerca de 53% dos pacientes com asma relatam um ataque de asma no ano anterior e 42% dos pacientes relatam exacerbações que levam a mais de um dia de falta de escola ou trabalho durante esse período (10).

Populações específicas de pacientes com asma apresentam maiores taxas de mortalidade e morbidade. Nos EUA, a morte por asma é 30% maior no sexo feminino do que no masculino, 75% maior no afro-americano do que no branco e cerca de sete vezes maior em pessoas acima de 65 anos do que nas crianças. As crianças têm taxas mais altas de visitas ao departamento de emergência do que os adultos (9).

É importante ressaltar que pacientes com asma grave ou de difícil tratamento perfazem entre 5% a 10% dos pacientes com asma e apresentam níveis mais altos de morbidade do que a população geral com asma (11). Não se sabe ao certo a prevalência desta doença no Brasil. O estudo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* (12) avaliou a prevalência da asma e seus sintomas em cidades brasileiras. A prevalência de sintomas de asma encontrada entre crianças nas faixas etárias de 6 a 7 anos e de 13 a 14 anos de idade foi respectivamente de 23,1% e 19,6%. Nessas faixas de idade, aqueles com diagnóstico médico prévio de asma eram, em contraste, 8,7% e 13%. Em um estudo realizado numa coorte de 397 crianças (5 a 12 anos de idade) em Salvador – Bahia, 36% apresentavam asma intermitente, sendo 12,8% asma persistente moderada e 10,8% asma persistente grave (13). Os valores encontrados em ambos os estudos estão entre os mais altos do mundo. Em adultos, por sua vez, um estudo da OMS encontrou uma percentagem de 23% de brasileiros entre 18 e 45 anos com sintomas de asma ao longo do último ano, sendo que a frequência daqueles com diagnóstico de asma estava apenas em torno de 12% (14). Estes dados indicam dois aspectos potenciais: a possibilidade de sub-diagnóstico e uma taxa elevada em asmáticos na população brasileira.

## 4.3 Diagnóstico da asma

O diagnóstico da asma é clínico e considera fatores como histórico de sintomas respiratórios e limitação de fluxo respiratório, conforme **Quadro 1** a seguir.

**Quadro 1.** Critérios clínicos e funcionais para o diagnóstico de asma.

Fator diagnóstico	Critérios para diagnóstico de asma
<b>Histórico de sintomas respiratórios</b>	
<b>Sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse. Termos podem variar, por exemplo, crianças podem descrever como respiração pesada.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente mais do que um tipo de sintoma respiratório (em adultos, tosse isolada raramente é devida a asma).</li> <li>• Sintomas mudam ao longo do tempo e variam em intensidade.</li> <li>• Sintomas são frequentemente piores à noite ou ao acordar.</li> <li>• Sintomas são frequentemente desencadeados por exercício, riso, alérgenos, ar frio.</li> <li>• Sintomas frequentemente surgem ou pioram com infecções respiratórias.</li> </ul>
<b>Confirmação de limitação variável do fluxo aéreo expiratório</b>	
<b>Demonstração de variabilidade excessiva do fluxo aéreo expiratório (por um ou mais dos testes abaixo) e limitação do fluxo aéreo expiratório*.</b>	Quanto maiores as variações e quanto mais frequentes elas ocorrem, maior a confiabilidade no diagnóstico. Ao se detectar redução do VEF1, confirmar se a relação VEF1/CVF está também reduzida (<0,75-0,80 em adultos e < 0,90 em crianças).
<b>Teste de reversibilidade ao broncodilatador (BD)* - maior sensibilidade se BD suspenso antes do teste: ≥4 horas para BD de curta ação e ≥15 horas para BD de longa ação.</b>	<u>Adultos:</u> aumento no VEF1 de >12% e >200 mL em relação ao valor basal, 10–15 minutos após 200–400 mcg de salbutamol ou fenoterol - maior confiança se aumento >15% e >400 mL. <u>Crianças:</u> aumento no VEF1 acima de >12% do valor previsto.
<b>Varição excessiva no PEF medido duas vezes ao dia durante duas semanas*. Aumento significativo da função pulmonar após 4 semanas de tratamento anti-inflamatório.</b>	<u>Adultos:</u> variabilidade diária diurna do PFE >10%**. <u>Crianças:</u> variabilidade diária diurna do PFE >13%**. <u>Adultos:</u> aumento no VEF1 >12% e >200 mL (ou >20%) no PFE <sup>†</sup> em relação ao valor basal após 4 semanas de tratamento, na ausência de infecções respiratórias.
<b>Teste de broncoprovocação com exercício*.</b>	<u>Adultos:</u> queda no VEF1 de >10% e >200 mL do valor basal. <u>Crianças:</u> queda no VEF1 de >12% do valor previsto, ou >15% no PFE.
<b>Teste de broncoprovocação positivo - geralmente realizado apenas em adultos.</b>	Queda no VEF1 ≥20% do valor basal com doses-padrão de metacolina ou histamina ou ≥15% com hiperventilação, solução salina ou manitol.
<b>Varição excessiva entre consultas* - menos confiável.</b>	<u>Adultos:</u> variação no VEF1 >12% e >200 mL entre consultas, na ausência de infecção respiratória. <u>Crianças:</u> variação no VEF1 >12% ou >15% no PFE entre consultas (pode incluir medidas durante infecções respiratórias).

Legenda: VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; \*Esses testes podem ser repetidos durante sintomas ou cedo da manhã; \*\*Adaptado de *Global Initiative for Asthma*, 2019 (1); PFE = Pico de fluxo expiratório

## 4.4 Tratamento recomendado

A asma é uma doença que não possui cura e sua gravidade é avaliada retrospectivamente a partir das limitações na vida do paciente, frequência de sintomas e de exacerbações (**Quadro 2**). Além da gravidade, outro aspecto central é o controle dos sintomas da doença (



**Quadro 3**), avaliado dentro de um lapso temporal definido, usualmente nas últimas quatro semanas (15). É a combinação destes aspectos que define as escolhas terapêuticas para cada paciente (**Quadro 4**), porém essa é uma doença dinâmica, cujos sintomas podem variar significativamente ao longo do tempo (1). Sendo assim, a monitorização associada à reavaliação dos sintomas e da resposta à terapêutica instituída é parte fundamental para o tratamento adequado destes pacientes.

**Quadro 2.** Classificação da gravidade da asma, adaptados da *Global Initiative for Asthma (GINA)*\*

Severidade da Asma	Sintomas
Intermitente	1-3 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas $\leq$ 1 vez/semana Acorda à noite $<$ 2 vezes/mês Sem limitações de atividades
Leve-Persistente	4-12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas várias vezes/semana, mas não mais que 1 por dia Acorda à noite $\geq$ 2 vezes/mês Às vezes afeta atividades diárias
Moderada-Persistente	$>$ 12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas diários, com melhora ocasional Acorda à noite 1-2 vezes/semana Às vezes afeta atividades diárias
Grave-Persistente	$>$ 12 exacerbações nos últimos 12 meses Sintomas contínuos (diários, sem melhora) Acorda à noite $>$ 2 vezes/semana Sempre afeta atividades diárias

\* Adaptado do *Global Initiative for Asthma (GINA)* 2019. <http://www.ginasthma.org> (1)

As opções farmacológicas para tratamento a longo prazo da asma pertencem a duas categorias principais: medicamentos controladores e medicamentos de alívio ou de resgate. Os medicamentos controladores possuem atividade anti-inflamatória e constituem a base do tratamento medicamentoso da asma persistente, sendo o principal deles os corticosteroides inalatórios (CI), considerados os mais efetivos. Além dos CI, outros medicamentos controladores são os corticosteroides orais (CO), os beta 2-agonistas de longa ação (LABA), os antileucotrienos (LTRA), a teofilina de ação prolongada, o tiotrópio (antimuscarínico de longa duração/LAMA) e a imunoterapia com anticorpos monoclonais, anti-imunoglobulina E (anti-IgE) ou anti-imunoglobulina 5 (anti-IL-5). Os medicamentos de alívio são usados conforme a necessidade, com o objetivo de atuar rapidamente, revertendo a broncoconstrição e aliviando os sintomas; incluem os

beta 2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA), os anticolinérgicos inalatórios de curta ação e a teofilina de curta ação, sendo os SABA os medicamentos de escolha para os episódios de exacerbação aguda da asma (1).

**Quadro 3.** Definição de controle da asma por diferentes instrumentos (conforme as recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2020).\*

Instrumento/Itens	Asma Controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
<b>GINA</b>			
Sintomas diurnos > 2 vezes por semana Despertares noturnos por asma Medicação de resgate > 2 vezes por semana Limitação das atividades por asma	Nenhum item	1-2 itens	3-4 itens
<b>ACQ-7</b>			
Número de despertares noturnos/noite Intensidade dos sintomas Limitação das atividades por asma Intensidade da dispneia Sibilância (quanto tempo) Medicação de resgate VEF <sub>1</sub> pré-broncodilatador	≤ 0,75	0,75 a < 1,5	> 1,5
<b>ACT</b>			
Limitação das atividades por asma Dispneia Despertares noturnos por asma Medicação de resgate Autoavaliação do controle da asma	≥ 20	15-19	≤ 15

\*Extraído de Pizzichini *et al.*, 2020. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020 (16).

GINA: *Global Initiative for Asthma*; ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* com 7 itens – escore 0-7 por item; ACT: *Asthma Control Test* – escore 0-5 por item.

Obs: O ACQ pode ser usado sem espirometria; nesse caso, é referido como ACQ-6. Caso seja usado sem espirometria ou medicação de resgate, é referido como ACQ-5.

**Quadro 4.** Manejo inicial da asma, opções para adultos e adolescentes, segundo o GINA 2019<sup>1</sup>.\*

Sintomas apresentados	Tratamento inicial de escolha (preferencial)
<b>Todos os pacientes</b>	<b>Tratamento isolado com SABA (ou seja, sem CI) não é recomendado</b>
Sintomas infrequentes- menos de 2 vezes/mês	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso se necessário de doses baixas de CI+formoterol (evidência nível B).</li> <li>Outras opções incluem usar CI sempre que se fizer uso de SABA em combinação ou em inaladores separados (evidência nível B)</li> </ul>
Sintomas de asma ou necessidade de uso de terapia de resgate 2 ou mais vezes/mês	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose baixa de CI com uso se necessário de SABA (evidência nível A); ou</li> <li>• Conforme necessário doses baixas de CI+formoterol (evidência nível A).</li> </ul> <p>Outras opções incluem LTRA (menos efetivo que CI- evidência nível A), ou a cada vez que usar CI usar também SABA, combinados ou em dispositivos separados (evidência nível B).</p> <p>Considere a probabilidade de aderência ao medicamento de manutenção se o tratamento de resgate envolver SABA.</p>
Sintomas relevantes de asma quase todos os dias; ou acordar devido à crise de asma 1 ou mais vezes por semana, especialmente se existem fatores de risco.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose baixa de CI+LABA na manutenção junto a terapia de resgate com CI+formoterol (evidência nível A) ou tratamento de manutenção convencional, associado a esquema se necessário de SABA (evidência nível A); <b>OU</b>,</li> <li>• Dose média de CI associada ao uso se necessário de SABA (evidência nível A)</li> </ul>
Sintomas de apresentação inicial da asma correspondem a asma grave não controlada ou com exacerbação aguda.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curso curto de CO E iniciar tratamento de manutenção regular com doses altas de CI (evidência nível A), ou, dose média de CI+LABA (evidência nível D)</li> </ul>
<b>Antes de começar o tratamento de controle inicial/primário</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Registre os dados para definição de diagnóstico no caso (se possível)</li> <li>• Registre o controle dos sintomas, nível de gravidade, fatores de risco e função pulmonar.</li> <li>• Considere os fatores que podem afetar a escolha dentre as opções disponíveis.</li> <li>• Assegure-se de que o paciente sabe fazer uso correto do inalador.</li> <li>• Agende consulta de reavaliação para seguimento do caso.</li> </ul>	
<b>Após ter estabelecido o tratamento inicial da doença</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revise o paciente após 2-3 meses, ou antes conforme necessidade/gravidade clínica</li> <li>• Após alcançar um bom controle por 3 meses, tentar desescalonar o uso de medicamentos (mais detalhes no GINA 2020).</li> </ul>	

\*Adaptação do original publicado pela GINA ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)) (1).

Obs: CI- corticosteróides inalatórios; SABA- Beta2agonistas de curta ação; LTRA- antagonistas de receptores de leucotrienos; LABA- Beta2agonistas de longa ação; CO: corticosteroides orais; BDP- beclometasona dipropionato; HDM-ITSL- imunoterapia sublingual para ácaros (de poeira doméstica); IL- interleucina.

O atual Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Asma (15) foi aprovado em 2013, seguindo a Portaria nº 1.317 publicada em 25 de novembro de 2013 (17). Neste protocolo foram definidos os tratamentos de início e de manutenção da asma de acordo com a classificação de intermitente ou persistente, subdividida em leve, moderada ou grave e grau de controle da doença (

**Quadro 5 e Quadro 6) (15).**

**Quadro 5.** Tratamento da asma. Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado para gravidade, PCDT Asma 2013.

Classificação inicial da gravidade	Conduta farmacológica
Intermitente	SABA. Para alívio, SABA conforme necessidade.
Persistente leve	CI em dose média. Para alívio, SABA conforme necessidade.
Persistente moderada	CI em dose média a alta. Para alívio, SABA conforme necessidade.
Persistente grave	CI em dose alta. Para alívio, SABA conforme necessidade. Associar LABA 1-2 vezes ao dia.
Exacerbação	Considerar curso de CO por cerca de 7 dias, mais SABA e fazer seguimento da terapêutica antiinflamatória com CI. LABAs não devem ser usados para tratar crises graves.

**Legenda:** CI- Corticosteroide Inalatório; CO- Corticosteroide Oral; LABA- Beta2agonistas de longa ação; SABA- Beta2agonistas de curta ação

**Fonte:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2013) (15).

**Quadro 6.** Tratamento de manutenção da asma, baseado no controle, PCDT de Asma, 2013.

Avaliação do controle	Conduta farmacológica
Asma controlada	Manter tratamento; considerar redução gradual após a estabilização clínica e funcional por pelo menos 3-6 meses (mínimo 6 meses de controle se asma moderada ou grave), iniciando-se pelos últimos medicamentos introduzidos: - se CI associado com LABA, reduzir a dose deste, se possível até passar para CI isolado; - se CI em dose elevada, reduzir para dose média.
Parcialmente controlada ou não controlada	Excluídos fatores de descompensação potencialmente tratáveis com medidas específicas isoladas (má adesão/má técnica inalatória, iatrogenia, exposição a fatores desencadeantes, etc.), aumentar medicamentos controladores da seguinte forma: Se CI isolado prévio: considerar aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças até 5 anos, ou adicionar LABA 1-2 vezes/dia; Se CI com LABA em uso regular, as seguintes opções são recomendadas, podendo ser empregadas de forma isolada ou em associação: - aumento da dose de CI, levando em conta dose máxima diária; - utilizar LABA também para alívio; - CO em dose mínima efetiva.
Exacerbação	Condutas apropriadas para a ocorrência: CO e SABA. Considerar como asma não controlada.

**Legenda:** CI- Corticosteroide Inalatório; CO- Corticosteroide Oral; LABA- Beta2agonistas de longa ação; SABA- Beta2agonistas de curta ação.

**Fonte:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2013) (15).

No entanto, desde a publicação deste PCDT, houve várias mudanças em relação a aspectos como as terapias disponíveis para o tratamento da asma. A diretriz da *Global Initiative for Asthma* (GINA) utilizada (18) no referido protocolo clínico<sup>15</sup> já sofreu inúmeras atualizações e neste interim a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT publicou também uma atualização da diretriz sobre o manejo da asma, em janeiro de 2020 (16). Entretanto, um aspecto central, mantido desde a diretriz GINA de 2010 (18) é a categorização do tratamento da asma em cinco etapas ou passos, que levam em conta a gravidade e a resposta às intervenções instituídas (**Figura 1**).

Porém, na versão de 2019 do GINA (1), foi definida uma alteração no manejo da asma, considerada tão relevante, que foi publicada em separado naquele ano, na forma de editorial (19): SABA deixaram de ter seu uso recomendado de forma isolada no tratamento da asma de adolescentes e adultos (19) devido aos sérios riscos associados ao uso isolado destes medicamentos (20,21). Somado a isso, grandes ECRs demonstraram que na asma leve o uso de CIs em doses baixas reduz exacerbações graves em quase 50%, além de controlar sintomas e melhorar a qualidade de vida (

**Quadro 3 e Figura 1**) (22,23). Esta nova e importante recomendação, dentre outras, não está contemplada no PCDT de Asma de 2013 por ser posterior à sua elaboração.

Por outro lado, a incorporação de terapias novas, como os anticorpos monoclonais com alvo na IgE humana ou na IL-5, como parte do arsenal de tratamento da **asma eosinofílica grave**<sup>2</sup>, para aqueles casos que não atingem um controle adequado estão incluídas na proposta terapêutica da GINA (**Quadro 4**). Estes medicamentos têm seu uso recomendado (1) como parte do ‘passo 5’ em associação com outros tratamentos já consagrados como padrão: CI, corticosteroíde sistêmico (CS) e LABA. A **Figura 1** apresenta detalhadamente a terapia recomendada para cada nível de gravidade da asma, de acordo com a GINA 2019 (1).

No **Quadro 7** constam os medicamentos utilizadas no tratamento da asma disponíveis no SUS.

**Quadro 7.** Medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da asma.

Classe terapêutica	Medicamentos disponíveis no SUS
CI	Beclometasona e budesonida
LABA	Formoterol e salmeterol
SABA	Fenoterol e salbutamol
CO	Prednisona e prednisolona

<sup>2</sup> Fenótipo de asma caracterizado pela presença de eosinófilos em vias aéreas e nos pulmões (57)



Associação CI + LABA	Formoterol + budesonida
----------------------	-------------------------

**Legenda:** CI- Corticosteroides Inalatórios; CO- Corticosteroides orais; LABA- Beta 2-agonistas de longa ação; SABA- Beta 2-agonistas inalatórios de curta ação.

Outras opções terapêuticas, como o tiotrópio ou os novos anticorpos monoclonais não estão disponíveis no SUS.

### Adultos e adolescentes +12 anos

**Manejo personalizado da ASMA:**  
Avaliação, Ajuste e Revisão da resposta

Confirmação do diagnóstico se necessário  
Controle de sintomas & fatores de risco modificáveis (incluir alteração da função pulmonar)  
Comorbidades  
Técnica de inalação e aderência  
Metas de cada paciente

Abordagem holística, não focada apenas no controle de sintomas.

Controle com uso de CIs: recomendado em qualquer nível de gravidade para reduzir risco de exacerbação.

Medicamento "preferido" e "outras opções" São indicados a cada passo, baseado em evidências.

**Opções de tratamento da ASMA:**  
Ajustar o tratamento para mais e de acordo com evolução do indivíduo.

#### CONTROLE PREFERIDO

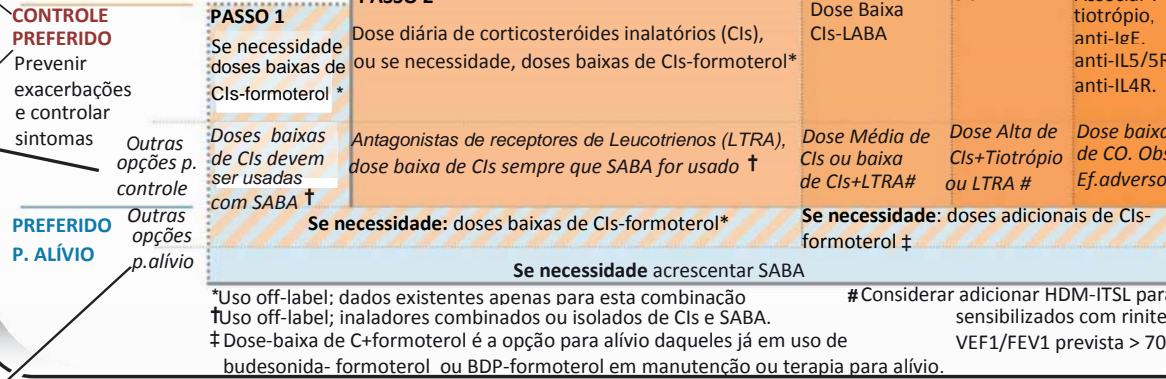
Prevenir exacerbações e controlar sintomas

#### PREFERIDO P. ALÍVIO

Sintomas  
Exacerbações  
Efeitos adversos  
Função pulmonar  
Satisfação do paciente



Tratamento de fatores de risco e comorbidades modificáveis  
Estratégias não farmacológicas  
Educação e treinamento sobre medicamentos p. Asma



(Sugere-se consultar: Asma Guia de Bolso GINA, para maiores detalhes dos passos 4–5).

Manutenção com COs não é a opção preferida no passo 5 devido aos efeitos adversos sérios.

**SABA não é opção preferida para alívio dos sintomas devido ao risco do seu uso isolado, mesmo quando há aderência baixa ao uso.**

**Figura 1.** Estratégia de tratamento de asma eosinofílica para adolescentes e adultos, segundo Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 - passos 1 a 5\*.

\* adaptado a partir do original publicado em *Global Initiative for Asthma (GINA) 2019*. <http://www.ginasthma.org> (1)

Obs: CIs: corticosteróides inalatórios; SABA: Beta2agonistas de curta ação (*short-acting β<sub>2</sub>-agonists*); LTRA: antagonistas de receptores de leucotrienos; LABA: Beta2agonistas de longa ação (*long-acting β<sub>2</sub>-agonists*); COs: corticosteroides orais; BDP: beclometasona- dipropionato; HDM-ITSL: imunoterapia sublingual para ácaros (de poeira doméstica); VEF1/FEV1: volume expiratório forçado em 1 segundo; IL: interleucina. Adaptação do original publicado pela GINA ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)).

## 5. TECNOLOGIA

Benralizumabe e mepolizumabe são anticorpos monoclonais que têm como alvo a IL-5, uma citocina eosinofilopoiética. Os mecanismos de ação são, no entanto, um pouco diversos: o benralizumabe se liga à subunidade alfa do receptor da IL-5 inibindo sua ativação. Adicionalmente, este medicamento parece induzir apoptose de basófilos e eosinófilos. Já o mepolizumabe se liga à IL-5 impedindo que esta se ligue aos receptores específicos existentes nos basófilos e nos eosinófilos. Os dois medicamentos parecem ainda reduzir as contagens de eosinófilos (24,25).

Ambos os medicamentos, benralizumabe e mepolizumabe, foram registrados no Brasil, pela ANVISA (26), respectivamente em 2018 e 2017. De acordo com as bulas dos referidos medicamentos registrados na ANVISA (bulas do benralizumabe e do mepolizumabe atualizadas pela última vez respectivamente, em 2019 e 2020), os medicamentos em questão foram estudados em: a) pacientes com asma eosinofílica, em pacientes maiores de 12 anos no caso de benralizumabe e; b) em maiores de 6 anos, no caso do mepolizumabe (24,25).

### 5.1 Ficha técnica – Benralizumabe

**Quadro 8.** Ficha técnica do benralizumabe.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Benralizumabe
<b>Nome comercial</b>	Fasenra®
<b>Apresentação</b>	Solução injetável de 30 mg/mL. Embalagem com 1 seringa preenchida contendo 1 mL.
<b>Detentor do registro</b>	AstraZeneca do Brasil Ltda.
<b>Fabricante</b>	AstraZeneca do Brasil Ltda.
<b>Indicação aprovada na ANVISA</b>	De acordo com o registrado em bula, é indicado como tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos (24).
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da asma eosinofílica grave em pacientes $\geq 18$ anos não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem corticoide oral (24).
<b>Posologia e forma de administração</b>	A dose recomendada, em adultos ( $\geq 18$ anos), é de 30 mg de Fasenra® por injeção subcutânea a cada 4 semanas nas 3 primeiras doses e, a partir de então, a cada 8 semanas. Com base em análise, a farmacocinética de benralizumabe em adolescentes com idades entre 12 e 17 anos é compatível com a de adultos. Porém, nenhuma recomendação posológica pode ser feita. A segurança e a eficácia de Fasenra® em crianças com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas. Por se tratar de medicamento indicado para uso no tratamento de manutenção de uma doença crônica, não existe um período definido de uso deste. O tempo de utilização dependerá da resposta do paciente ao uso deste (24).

**Eventos adversos:** Nos estudos clínicos, em pacientes com asma grave com fenótipo eosinofílico, a reação adversa mais comumente relatada durante o tratamento foi cefaleia e faringite. Um total de 1.663 pacientes com asma grave não controlada recebeu benralizumabe durante os dois estudos clínicos controlados por placebo de fase III com 48 a 56 semanas de duração. As reações adversas dos dois estudos controlados por placebo em pacientes que receberam benralizumabe 30 mg a cada quatro semanas nas primeiras três doses e, a partir de então, a cada oito semanas (24).

Classe de Sistema de Órgãos Reações Adversas Frequência: Doenças do sistema nervoso: Cefaleia- Comum; Infecções e infestações: Faringite Comum; Perturbações gerais e alterações no local de administração: Pirexia, Reações no local de injeção- Comum; Doenças do sistema imunológico: Reações de hipersensibilidade- Comum (24).

Descrição de reação adversa específica: Reações no local de injeção (24).

Nos estudos controlados por placebo, as reações no local de injeção (por exemplo, dor, eritema, prurido, pápula) ocorreram numa taxa de 2,2% nos pacientes tratados com a dose indicada de benralizumabe comparado com 1,9% nos pacientes tratados com placebo (24).

Segurança em longo prazo: Em um estudo de extensão de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego, de 56 semanas em pacientes com asma provenientes de três estudos, 842 pacientes foram tratados com FASENRA® na dose recomendada e permaneceram no estudo. O perfil geral de eventos adversos foi similar aos estudos de asma descritos acima (24).

**Contraindicações e precauções:** Fasenra® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao benralizumabe ou a qualquer um de seus excipientes. Fasenra® não deve ser usado para tratar sintomas agudos de asma ou exacerbações agudas. Não use Fasenra® para tratar broncoespasmo agudo ou estado asmático. Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico se a asma continuar não controlada ou se agravar após o início do tratamento (24).

Redução da dosagem de corticosteroides: A descontinuação abrupta de corticosteroides após o início da terapia com Fasenra® 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 (24).

Reações de hipersensibilidade: Reações de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia, angioedema, urticária, urticária papular, erupção cutânea) ocorreram após a administração de Fasenra®. Essas reações podem ocorrer dentro de algumas horas da administração, mas em alguns casos tiveram aparecimento tardio. No caso de reação de hipersensibilidade, Fasenra® deve ser descontinuado (24).

Infecção parasitária (helmíntica): Os eosinófilos podem estar envolvidos na resposta imunológica a algumas infecções por helmintos. Pacientes com infecções helmínticas conhecidas foram excluídos da participação em estudos clínicos. Não se sabe se Fasenra® pode influenciar a resposta do paciente contra infecções por helmintos. Tratar os pacientes com infecções helmínticas pré-existentes antes de iniciar a terapia com Fasenra®. Se os pacientes forem infectados enquanto estiverem recebendo tratamento com Fasenra® e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, descontinue o tratamento com Fasenra® até a resolução da infecção (24).

Gravidez: Os dados sobre exposição durante a gravidez provenientes dos estudos clínicos são insuficientes para informar sobre o risco associado ao medicamento. Anticorpos monoclonais como benralizumabe são transportados através da

placenta de maneira linear à medida que a gravidez progride; portanto, o potencial de exposição ao feto é, provavelmente, maior durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez (24).

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal realizado em macacos-cinomolgo, não foram observados efeitos de benralizumabe no desenvolvimento materno, embriofetal ou pós-natal, em doses IV (bolus) de 10 ou 30 mg/kg, iniciando no dia de gestação (DG) 20 até o DG 22, no DG 35, e depois, uma vez a cada 14 dias ao longo da gestação e um mês após o parto. É preferível evitar o uso de Fasenra® durante a gravidez. A administração de Fasenra® a mulheres grávidas deve ser considerado somente se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possível risco para o feto (24).

**Categoria de risco na gravidez: B.** Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista (24).

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. Deve-se tomar uma decisão em relação à descontinuação do aleitamento materno ou descontinuação/abstenção da terapia com benralizumabe, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe (24).

Nenhum estudo de fertilidade foi realizado em humanos. Os parâmetros de fertilidade foram avaliados em um estudo de dose repetida de nove meses, em macacos cinomolgo, nenhuma alteração adversa nos parâmetros reprodutivos de macacos-cinomolgo machos ou fêmeas, relacionada ao benralizumabe, foi observada (24).

## 5.2 Ficha técnica – Mepolizumabe

**Quadro 9.** Ficha técnica do mepolizumabe.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Mepolizumabe
<b>Nome comercial</b>	Nucala®
<b>Apresentação</b>	Pó liofilizado para solução injetável. Nucala® é apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 100 mg de mepolizumabe (100 mg/mL após a reconstituição).
<b>Detentor do registro</b>	GlaxoSmithkline Brasil Ltda
<b>Fabricante</b>	GlaxoSmithKline
<b>Indicação aprovada na ANVISA</b>	De acordo com a bula e o registro na ANVISA, este medicamento é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade. É também indicado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GPEA) recidivante ou refratária (25,26).
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da asma eosinofílica grave em pacientes ≥ 18 anos não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem corticoide oral (25).
<b>Posologia e forma de administração</b>	Na asma eosinofílica grave, em adultos e adolescentes a partir de 12 anos, a dose recomendada é de 100 mg de Nucala® administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas. Em crianças com idade entre 6 anos e 11 anos, a dose recomendada é de 40 mg de Nucala® administradas por injeção



subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas. O pó liofilizado para solução injetável deve ser utilizado para administração em crianças com idade entre 6-11 anos de idade. A segurança e a eficácia do mepolizumabe não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 6 anos (25).

Duração do tratamento e ajustes de dose: Por se tratar de medicamento indicado para uso no tratamento de manutenção de uma doença crônica, não existe um período definido de uso deste definido em bula. O tempo de utilização dependerá da resposta do paciente ao uso deste (25).

**Eventos adversos:** Adultos e adolescentes: Em estudos clínicos em indivíduos com asma eosinofílica refratária grave, as reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram dores de cabeça, reações no local da injeção e dor nas costas (25).

Lista de reações adversas: Infecções e infestações: Infecção do trato respiratório inferior, Infecção do trato urinário, Faringite- Comum. Distúrbios do sistema nervoso: Dor de cabeça- Muito comum. Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: Congestão nasal- Comum. Problemas gastrointestinais: Dor abdominal superior- Comum. Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Eczema- Comum. Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Dor nas costas- Comum. Distúrbios do sistema imunológico: Reações de hipersensibilidade (alérgicas sistêmicas) - Comum, Anafilaxia-raro (25).

Reações relacionadas à administração (não alérgica sistêmica): Reações no local da injeção, Pirexia- Comum.

Reações sistêmicas incluindo hipersensibilidade foram reportadas com uma incidência global comparável à do placebo. As manifestações mais comuns associadas a relatos de reações relacionadas à administração sistêmica não alérgica foram erupção cutânea, rubor e mialgia; estas manifestações foram notificadas com pouca frequência e em <1% dos doentes a receber 100 mg de mepolizumabe por via subcutânea (25).

Reações no local da injeção: Em dois estudos controlados com placebo, a incidência de reações locais no local de injeção com mepolizumabe 100 mg subcutâneo e placebo foi de 8% e 3%, respectivamente. Estes eventos foram todos não graves, de intensidade leve a moderada e a maioria resolvida em poucos dias. As reações locais no local da injeção ocorreram principalmente no início do tratamento e nas primeiras três injeções com menos notificações de injeções subsequentes. As manifestações mais comuns relatadas com esses eventos incluíram dor, eritema, inchaço, coceira e sensação de queimação (25).

Experiência em ensaios clínicos em Granulomatose Eosinofílica com Polianqueíte (GEPA): Um total de 136 indivíduos com GEPA foram avaliados em um estudo randomizado, controlado por placebo, multicêntrico, de 52 semanas de tratamento. Os indivíduos receberam 300 mg de Nucala® ou placebo por via subcutânea uma vez a cada quatro semanas. Os indivíduos inscritos tinham um diagnóstico de GEPA por pelo menos seis meses antes da inclusão com uma história de doença recidivante ou refratária e estavam em uma dosagem estável de prednisolona oral ou prednisona maior ou igual a 7,5 mg/dia (mas não maior que 50 mg/dia) por pelo menos quatro semanas antes da inscrição (25).

Reações sistêmicas, incluindo reações de hipersensibilidade: No ensaio de 52 semanas, a porcentagem de indivíduos que apresentaram reações sistêmicas (alérgicas e não alérgicas) foi de 1% no grupo placebo e 6% no grupo que recebeu 300 mg de Nucala®. Reações alérgicas/de hipersensibilidade sistêmica foram relatadas por 1% dos indivíduos no grupo placebo e 4% dos indivíduos no grupo que recebeu 300 mg de Nucala®. As manifestações de reações alérgicas/de hipersensibilidade sistêmicas relatadas no grupo que recebeu 300 mg de Nucala® incluíram erupção cutânea, prurido, rubor, fadiga, hipertensão, sensação de calor no tronco e pescoço, extremidades frias, dispneia e estridor. Reações não alérgicas sistêmicas foram relatadas por 1 (1%) sujeito no grupo que recebeu 300 mg de Nucala® e nenhum indivíduo no grupo placebo. A manifestação de reações sistêmicas não alérgicas relatadas no grupo que recebeu 300 mg de Nucala® foi angioedema. Metade das reações sistêmicas em indivíduos que receberam 300 mg de Nucala® (2/4) foram experimentadas no dia da dosagem (25).

Reações do Local de Injeção: Reações no local de injeção (por exemplo, dor, eritema, inchaço) ocorreram a uma taxa de 15% em indivíduos que receberam Nucala® comparado com 13% em indivíduos que receberam placebo (25).

Desordens do sistema imune, raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia (25).

**Contraindicações e precauções:** Nucala® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao mepolizumabe ou a qualquer um de seus excipientes. Nucala® não deve ser usado para tratar exacerbações agudas de asma. Podem ocorrer exacerbações ou eventos adversos relacionados à asma durante o tratamento com Nucala®. Os pacientes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso a asma permaneça descontrolada ou piore após o início do tratamento com mepolizumabe. Não se recomenda a descontinuação abrupta do uso de corticosteroides após o início da terapia com Nucala®. As reduções das doses de corticosteroides, se necessárias, devem ser graduais e realizadas sob supervisão médica (25).

Reações de hipersensibilidade associadas à administração: Ocorreram reações sistêmicas agudas e tardias, inclusive de hipersensibilidade (p. ex. anafilaxia, urticária, angioedema, *rash* (erupção cutânea), broncoespasmo, hipotensão), após a administração de Nucala®. Essas reações geralmente ocorreram horas após a administração, mas em alguns casos tiveram início tardio (após dias). Em caso de ocorrência de reações de hipersensibilidade, Nucala® deve ser descontinuado (25).

Infecções parasitárias: Eosinófilos podem estar envolvidos na resposta imunológica a algumas infecções helmínticas. Pacientes com infecções por helmintos pré-existentes foram excluídos da participação no programa clínico. Pacientes com infecções por helmintos pré-existentes devem ser tratados para a infecção antes da terapia com Nucala®. Caso os pacientes se infectem durante o tratamento com Nucala® e não respondam ao tratamento anti-helmíntico, deve-se considerar a interrupção temporária do uso de Nucala® (25).

Fertilidade: Não há dados sobre fertilidade em seres humanos. Nos estudos com animais não se observaram efeitos adversos do tratamento com anti-IL-5 sobre a fertilidade. Não foram observados danos à fertilidade em um estudo de

fertilidade e toxicidade reprodutiva geral conduzido em camundongos com um anticorpo análogo que inibe a IL-5 em camundongos. Esse estudo não incluiu a avaliação funcional de ninhada ou geração F1 (25).

Gravidez e lactação: Não se conhecem os efeitos de Nucala® na gravidez humana. Nos estudos com animais, não se observaram efeitos decorrentes do tratamento sobre o desenvolvimento embriofetal nem pós-parto. Deve-se utilizar mepolizumabe durante a gravidez somente se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto. Em macacos, o mepolizumabe não teve efeito sobre a gravidez nem sobre o desenvolvimento embrionário/fetal e pós-parto (incluindo a função imunológica) dos filhotes. Não foram realizados exames para investigar malformações internas ou esqueléticas. Os dados de macacos *cynomolgus* demonstraram que o mepolizumabe atravessa a placenta. As concentrações de mepolizumabe foram aproximadamente 2,4 vezes mais altas nos neonatos que nas mães por diversos meses no período pós-parto e não afetaram o sistema imunológico dos neonatos. Categoria B de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não existem dados relativos à excreção de mepolizumabe no leite materno. Entretanto, houve excreção de Nucala® no leite de macacas *cynomolgus* em concentrações menores que 0,5% das detectadas no plasma. A decisão de interromper a lactação ou descontinuar o uso de Nucala® deve levar em consideração a importância da amamentação para o lactente e da medicação para a mãe (25).

Carcinogênese/mutagênese: Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico de mepolizumabe. O potencial mutagênico de mepolizumabe não foi avaliado. O papel da IL-5 e dos eosinófilos na vigilância tumoral é pouco caracterizado. Entretanto, não há evidências de defeitos na vigilância de tumores em camundongos deficientes em IL-5 ou eosinófilos (25).

Dados de segurança pré-clínicos: Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para seres humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica ou de toxicidade de doses repetidas em macacos. A administração por via intravenosa ou subcutânea em macacos foi associada a reduções das contagens de eosinófilos periféricos e pulmonares, sem achados toxicológicos. Os eosinófilos foram associados a respostas do sistema imunológico a algumas infecções parasitárias. Os estudos conduzidos em camundongos tratados com anticorpos anti-IL-5 ou com deficiência genética de IL-5 ou eosinófilos não mostraram falta de capacidade de remover infecções parasitárias (25).

### 5.3 Preço das tecnologias

No **Quadro 10**, são apresentados os preços do benralizumabe e do mepolizumabe de acordo com a tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e com compras públicas registradas no Banco de Preços em Saúde (BPS).

**Quadro 10.** Preços de compras governamentais para as diferentes apresentações de benralizumabe e mepolizumabe.

Medicamento	Apresentação	PMVG 18%*	BPS/SIASG#
Benralizumabe	30 MG/ML SOL INJ CT SER PREECH VD TRANS X 1ML	R\$ 9.408,73	R\$ 9.273,46##
Mepolizumabe	100 MG/ML SOL INJ CT CAR VD TRANS + CAN APLIC + AGU	R\$ 5.975,74	Não foram localizadas compras destas apresentações no período considerado
	100 MG/ML SOL INJ CT SER PREENC VD TRANS + ADAPT + AGU	R\$ 5.975,74	
	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS	R\$ 4.704,76	R\$ 2.907,87###

\*Custos obtidos pela tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), publicada em 01/02/2021. Para estes medicamentos, não há Coeficiente de Adequação de Preços ou isenção fiscal para o medicamento. Foi considerado o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS 18% (Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação). #Preços obtidos por meio do sítio eletrônico do banco de Preços em Saúde (BPS). Realizada busca no período de 16/08/2019 a 15/02/2021. ## Compra realizada pela Secretaria do Estado da Administração Paraíba, na modalidade pregão, em 29/06/2020, registrada na base SIASG. ### Compra realizada pelo Fundo Estadual de Saúde do Paraná, na modalidade pregão, em 13/11/2019, registrada na base BPS. Consultas realizadas em 16/02/2020.

## 5.4 Alternativas

Dentro da mesma classe farmacológica, são estes os dois medicamentos licenciados no Brasil. Em relação ao tratamento da asma, de forma global, como já foi mencionado no item 3.3, este é multidisciplinar e o uso desta classe específica de medicamentos (antagonistas de IL-5) vem a ser uma opção em casos graves e mal controlados de asma eosinofílica (Figura 1), ressalta-se, no entanto, que estes medicamentos devem ser sempre utilizados em adição a outras terapias para a asma, como a associação LABA+CI disponível no SUS no programa de assistência farmacêutica, no componente especializado.

De acordo com a GINA (1), no passo 5 do tratamento (Figura 1), onde estão colocados estes medicamentos, a opção aos mesmos seriam os inibidores de IgE humana.

Em novembro de 2019, um inibidor de IgE humana, o omalizumabe, um anticorpo monoclonal, recebeu a recomendação da Conitec de incorporação para o tratamento de asma alérgica grave não controlada, apesar do uso de corticoide inalatório associado a um beta-2 agonista de longa ação, no SUS, conforme PCDT do Ministério da Saúde.

## 6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 6.1 Estratégias das buscas na literatura

Este relatório foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do benralizumabe e do mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave. A fim de guiar a elaboração desse PTC, foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pela pergunta PICO descrita no **Quadro 11** e no **Quadro 12**.

**Quadro 11.** Pergunta PICO - Benralizumabe

<b>População</b>	Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma alérgica grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem corticoide oral
<b>Intervenção</b>	CI + LABA com ou sem corticoide oral + benralizumabe
<b>Comparador</b>	CI + LABA com ou sem corticoide oral + placebo
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ6, ACQ5, GINA, JACQ), qualidade de vida (SGRQ, AQLQ), hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral. Eventos adversos (segurança)
<b>Tipos de estudos</b>	ECR e revisões sistemáticas (seguidas ou não, de meta-análise).

**Legenda:** ACT- *Asthma Control Test*, ACQ- *Asthma Control Questionnaire*, ACQ 6- *Asthma Control Questionnaire 6 items*, ACQ5- *Asthma Control Questionnaire*, GINA- *Global Initiative for Asthma*, JACQ (Juniper Asthma Control Questionnaire), SGRQ -*St. George Respiratory Questionnaire*, AQLQ-*Asma Quality of Life Questionnaire*.

**Quadro 12.** Pergunta PICO - Mepolizumabe

<b>População</b>	Pacientes adultos (acima de 18 anos) com asma alérgica grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem corticoide oral
<b>Intervenção</b>	CI + LABA com ou sem corticoide oral + mepolizumabe
<b>Comparador</b>	CI + LABA com ou sem corticoide oral + placebo
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Exacerbações, controle dos sintomas (ACQ, ACT, ACQ7, ACQ6, ACQ5, GINA, JACQ), qualidade de vida (SGRQ, AQLQ), hospitalizações, função pulmonar, redução de corticoide oral. Eventos adversos (segurança)
<b>Tipos de estudos</b>	ECR e revisões sistemáticas (seguidas ou não, de meta-análise).

**Legenda:** ACT- *Asthma Control Test*, ACQ - *Asthma Control Questionnaire*, ACQ 7- *Asthma Control Questionnaire 7 items*, ACQ 6 - *Asthma Control Questionnaire 6 items*, ACQ5 - *Asthma Control Questionnaire*, GINA - *Global Initiative for Asthma*, JACQ - *Juniper Asthma Control Questionnaire*, SGRQ - *St. George Respiratory Questionnaire*, AQLQ - *Asma Quality of Life Questionnaire*.

A partir desses elementos, definiu-se a pergunta de interesse como: Quais as evidências de eficácia e segurança sobre o uso dos inibidores de IL-5, benralizumabe e mepolizumabe, no tratamento da asma alérgica grave não controlada com associação de dose alta CI + LABA com ou sem corticoide oral?

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Medline (via PubMed), Embase, Lilacs e Cochrane library. As estratégias de busca empregadas para cada base de dados estão discriminadas nos Apêndices I e II. A data das buscas foi 01 de setembro de 2020. O principal critério de inclusão dos estudos, previamente estabelecido, foi que deveriam se tratar de ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas (seguidas de meta-análise).

Foram definidos *a priori* sete desfechos como sendo de relevância para este parecer técnico-científico (PTC). A definição destes desfechos e dos critérios de relevância foi feita em reunião envolvendo especialistas da área e representantes de associação de pacientes. Os desfechos para ambos medicamentos foram:

- a) Exacerbações;
- b) Controle dos sintomas (ACT- *Asthma Control Test*, ACQ - *Asthma Control Questionnaire*, ACQ 7 - *Asthma Control Questionnaire 7 items*, ACQ 6 - *Asthma Control Questionnaire 6 items*, ACQ 5 - *Asthma Control Questionnaire 5 items*, JACQ - *Juniper Asthma Control Questionnaire*);
- c) Qualidade de vida (SGRQ - *St. George Respiratory Questionnaire*, AQLQ - *Asma Quality of Life Questionnaire*);



- d) Hospitalizações;
- e) Função pulmonar;
- f) Redução de corticoide oral;
- g) Efeitos adversos.

Todos os artigos foram triados e selecionados por um pesquisador e os identificados como sendo de relevância para a elaboração deste PTC foram incluídos no texto. Em caso de dúvida, um segundo revisor foi consultado. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada utilizando as ferramentas ROB 2 (27) e AMSTAR-2 (28). A qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada pelo método GRADE.

## 6.2 Resultados das buscas

Os fluxogramas das buscas são apresentados nos Apêndices III e IV e as principais características dos ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) analisados nos Apêndices V e VI, respectivamente.

Foram encontrados na busca para benralizumabe 1.166 artigos no total (somando-se todas as bases pesquisadas). Após a fase de exclusão de dados duplicados, restaram 878 artigos. Destes, foram excluídos delineamentos diversos daqueles de interesse, ensaios pré-clínicos ou que tratavam de outras patologias. Após estas fases, restaram 47 títulos.

Já para mepolizumabe foram no total 2.642 (somando-se todas as bases pesquisadas) artigos. Após a fase de exclusão de dados duplicados, restaram 1.985 artigos. Destes, foram excluídos delineamentos diversos daqueles de interesse, ensaios pré-clínicos ou que tratavam de outras patologias, tendo restado 61 títulos.

Considerando as duas buscas para os dois medicamentos somadas, ao final, foram incluídos para uma análise aprofundada 14 artigos, sendo 12 ECRs (seis sobre benralizumabe e seis sobre mepolizumabe) e duas revisões sistemáticas com meta-análise (uma delas tratou apenas de benralizumabe e a outra de benralizumabe, mepolizumabe e reslizumabe - este último medicamento não será abordado neste PTC).

## 6.3 Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas

### 6.3.1 Ensaios clínicos randomizados (ECR)

#### **Benralizumabe**

Foram avaliados seis ECRs (Tabela I, Apêndice I), todos estes tendo como grupo controle placebo, a saber:

Castro et al, em 2014 (29), publicaram um ECR fase II. Tendo um grupo de asmáticos com eosinofilia (384 pessoas) e outro (285) sem esta característica. Na chamada coorte eosinofílica, foram avaliados três grupos com diferentes doses



do medicamento: 2 mg de benralizumabe, 20 mg de benralizumabe ou 100 mg de benralizumabe. O desfecho primário deste foi a taxa de exacerbação anual (TEA).

Nowak et al 2015 (30), um ECR de fase 2, incluiu 110 pacientes, divididos em três grupos, que receberam adicionalmente ao tratamento já em uso um dos seguintes: placebo, benralizumabe 0,3 mg/kg ou benralizumabe 1 mg/kg. Aspectos relevantes deste estudo: os pacientes incluídos, o foram estando em um episódio agudo de asma, não responsivo ao uso de ao menos dois broncodilatadores ('não resposta' definida por *peak flow* <70%). O desfecho principal foi a TEA avaliada como: proporção de indivíduos que teve um ou mais episódios de TEA até a 12ª semana após o episódio agudo que levou à inclusão no estudo.

O estudo SIROCCO, de Bleecker et al (31), publicado em 2016, avaliou apenas pacientes com asma eosinofílica que apresentavam uma taxa  $\geq 300$  eosinófilos/mL. Um ensaio com três grupos controlado por placebo, dois grupos utilizaram o benralizumabe 30 mg, um a cada quatro semanas (Q4W) ou a cada oito semanas (Q8W- sendo as primeiras três doses a cada quatro semanas). O desfecho primário foi também a TEA. No mesmo ano foi também publicado o estudo CALIMA, de Fitzgerald et al (32), também um ECR que elegeu como desfecho primário a TEA e utilizou um desenho semelhante àquele empregado no estudo SIROCCO, com três grupos: placebo, benralizumabe 30 mg, a cada quatro semanas (Q4W) ou a cada oito semanas (Q8W).

Park et al publicaram também no ano de 2016 (33) um ensaio clínico de fase 2a, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico. O objetivo principal foi avaliar o efeito do benralizumabe nas exacerbações em adultos com asma eosinofílica com mau controle e que estivessem utilizando uma dose média/alta de CI e LABA. Os pacientes foram randomizados para placebo ou tratamento com benralizumabe nas doses de 2, 20 ou 100 mg (as três primeiras doses foram aplicadas a cada quatro semanas, posteriormente a frequência passou a ser a cada oito semanas), por um período de 52 semanas. Durante o período de seguimento os pacientes não puderam ter as doses de CI e LABA alteradas.

Em 2017, foi publicado o ensaio de Nair et al (34), também com dois regimes de tratamento com benralizumabe: 30 mg por via subcutânea (SC), a cada quatro semanas (Q4W) ou a cada oito semanas (Q8W), o tempo de seguimento foi de apenas 28 semanas. Tendo como desfecho principal a redução percentual da dose oral de glicocorticoide.

### **Mepolizumabe**

Foram analisados seis ECRs. O primeiro deles de 2009, Haldar et al (35), um ECR de centro único, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo. O objetivo primário foi testar a hipótese de que os eosinófilos são importantes na patogênese das exacerbações da asma, estudando o efeito do tratamento com mepolizumabe por 12 meses na frequência de exacerbações em indivíduos com asma refratária. A amostra foi pequena, com apenas 61 pacientes, outro aspecto relevante é que neste estudo o mepolizumabe foi utilizado numa dose de 750 mg, por via IV. No mesmo ano, Nair et al (36) conduziram um ECR controlado por placebo, duplo-cego e em paralelo. O objetivo primário do estudo foi estudar o

possível efeito poupador do mepolizumabe sobre a prednisona. A amostra deste estudo foi, no entanto, muito pequena, apenas 20 pessoas e a dose de mepolizumabe foi 750 mg, IV.

Pavord et al 2012 (37) avaliou 621 pacientes com asma eosinofílica, a partir de 18 anos, ao longo de 52 semanas tendo como desfecho primário a taxa de exacerbações 'cl clinicamente significativas da asma'. Além do grupo placebo, três braços de tratamento ativo com mepolizumabe foram avaliados: 75 mg, 250 mg e 750 mg - todos IV a cada quatro semanas.

Bel et al 2014 (38) conduziram também um ECR duplo-cego, com 135 pacientes com asma eosinofílica, controlado por placebo, alocados em dois grupos (mepolizumabe e placebo). O desfecho principal deste estudo foi a redução no corticosteroide oral. Os pacientes que receberam o mepolizumabe utilizaram a dose de 100mg a cada quatro semanas. A limitação principal do estudo foi o curto tempo de seguimento: 20 semanas. No mesmo ano, o grupo de Ortega et al 2014 (39) avaliou 576 pacientes divididos em três grupos: placebo e mepolizumabe nas doses 75 mg ou 100 mg. O objetivo central foi avaliar a TEA e o tempo de seguimento foi 32 semanas.

Em 2017 foi publicado o chamado MUSCA Study (40), um ensaio de fase 3, com 551 indivíduos, seguidos por 24 semanas, divididos nos grupos placebo e mepolizumabe 100 mg IV. O desfecho principal foi a diferença média no 'St. George Respiratory Questionnaire' (SGRQ) escore ao final do seguimento. Foram ainda avaliados como desfechos secundários diferenças no 'Asthma Control Questionnaire'(ACQ-5), taxa de exacerbações, de exacerbações com visita a emergência ou com hospitalização, evolução dos valores de VEF1 e CVF. Por fim, a segurança também foi avaliada.

### 6.3.2 Revisões Sistemáticas

Duas revisões sistemáticas, seguidas de meta-análise, ambas publicadas em 2017, foram incluídas. Uma delas (Tian et al (41)) avaliou apenas o medicamento benralizumabe. A segunda, oriunda da Cochrane, avaliou benralizumabe, mepolizumabe e reslizumabe (Farne et al (42)).

A revisão sistemática de Tian et al (41), que tratou exclusivamente do medicamento benralizumabe, foi seguida de meta-análise. Teve incluídos um total de sete artigos publicados (com dados de nove estudos) com 2.321 pacientes no total. Dentre os estudos incluídos na análise, estiveram os citados acima: Castro 2014 et al (29), Bleecker et al 2016 (31), Fitzgerald 2016 et al (32), Park et al 2016 (33) e Nair et al 2017 (34). Os resultados da meta-análise por desfecho empreendida pelos autores foram: em relação às exacerbações, o benralizumabe comparado ao placebo, foi capaz de reduzir estas significativamente, com um RR: 0,63 [IC de 95%: 0,52 a 0,76,  $p < 0,00001$ ; ( $I^2 = 52\%$ ,  $p = 0,06$ )]. Em relação aos desfechos: VEF1, qualidade de vida (AQLQ) e controle dos sintomas da Asma (ACQ), ao comparar pacientes que utilizaram placebo com pacientes tratados com benralizumabe, não foram observadas diferenças significativas. Os dados de segurança, por sua vez, indicaram que o uso de benralizumabe não resultou em aumento da incidência de eventos adversos quando comparado àqueles em uso de placebo RR: 1,00 [IC de 95%: 0,95 a 1,05,  $p = 0,96$ ; ( $I^2 = 40\%$ ,  $p = 0,13$ )].

A revisão Cochrane conduzida por Farne et al (42) avaliou a classe de inibidores de IL-5 como um todo, tendo incluído artigos sobre três medicamentos: benralizumabe, mepolizumabe e reslizumabe (os resultados deste último não são alvo deste PTC e não serão discutidos). Dentre os dados utilizados para avaliação do tratamento com benralizumabe, os artigos avaliados incluíram os artigos supracitados de Castro et al 2014 (29), Fitzgerald et al 2016 (32), Park et al 2016 (33), Nair et al 2017 (34) (sobre benralizumabe) e Haldar et al 2009 (35), Pavord et al 2012 (37), Ortega et al 2014 (39), Chupp et al 2017 (40) (sobre mepolizumabe). Em geral, os resultados desta revisão dão suporte para a utilização de tratamentos anti-IL-5 como complemento ao tratamento padrão em pessoas com asma eosinofílica grave com controle inadequado. A conclusão dos autores foi que estes tratamentos reduzem, em média, pela metade, a taxa de exacerbações da asma nessa população.

É importante ainda ressaltar que os autores não encontraram estudos que comparassem entre si as terapias anti-IL-5, dessa forma não há ensaios randomizados comparando benralizumabe e mepolizumabe.

## 6.4 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Os ECR incluídos neste PTC foram avaliados através da ferramenta da Cochrane ROB 2 e as revisões sistemáticas através do AMSTAR. Dos seis ECRs selecionados com o uso do medicamento benralizumabe, quatro apresentaram alta qualidade metodológica e dois deles qualidade moderada. Dentre aqueles seis ECRs incluídos com mepolizumabe, cinco apresentaram a alta qualidade metodológica e um deles, moderada (**Legenda:** Benra AD = adição do benralizumabe ao tratamento SOC ("standard of care"), Mepo AD = adição do mepolizumabe ao tratamento SOC ("standard of care"),

Study ID	Experimental	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Castro 2014	Benra AD	+	+	!	+	+	+	Low risk Some concerns High risk  D1 Randomisation process D2 Deviations from the intended interventions D3 Missing outcome data D4 Measurement of the outcome D5 Selection of the reported result
Nowak 2015	Benra AD	+	!	+	+	!	!	
Bleecker 2016	Benra AD	+	+	+	+	+	+	
Fitzgerald 2016	Benra AD	+	+	+	+	+	+	
Park 2016	Benra AD	+	!	+	+	!	!	
Nair 2017	Benra AD	+	+	+	+	+	+	
Haldar 2009	Mepo AD	+	+	+	+	!	!	
Nair 2009	Mepo AD	+	+	+	+	+	+	
Pavord 2012	Mepo AD	+	+	+	+	+	+	
Bel 2014	Mepo AD	+	+	+	+	+	+	
Ortega 2014	Mepo AD	+	+	+	+	+	+	
Chupp 2017	Mepo AD	+	+	+	+	+	+	

**Figura 2).** Em relação às revisões sistemáticas (**Quadro 13**), uma delas apresentou uma qualidade moderada (Tian et al (41)) e a outra alta qualidade (Farne et al (42)).

**Figura 2.** Avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos

**Quadro 13.** Qualidade das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2 (ambas foram seguidas de meta-análise).

Estudo	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16	Geral
Tian et al. 2017	S	S	S	P	S	S	N	P	S	S	S	S	S	S	N	S	Moderada
Farne et al., 2017	S	P	S	P	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	Alta

## 6.5 Síntese de evidências por desfecho

### 6.5.1 Exacerbações

#### Benralizumabe

Castro et al (29) encontraram em relação que a taxa de exacerbação anual (TEA) na semana 52 do estudo foi menor no grupo de 100 mg de benralizumabe se comparado ao placebo (0,34 vs 0,57); tendo havido uma redução de 41% [IC de 80%: 11 a 60;  $p = 0,096$ ]. Já as taxas de exacerbação não diferiram significativamente entre o grupo placebo e o grupo de 2 mg (0,65 vs 0,57, diferença -9%; IC de 80%: - 59 a 26;  $p = 0,781$ ) ou o grupo de 20 mg (0,37 vs 0,57, redução de 36%; IC de 80%: 3 a 58;  $p = 0,173$ ). Os resultados da análise de sensibilidade foram semelhantes aos da análise primária ( $p = 0,035$ ) para 100 mg de benralizumabe. Em pacientes com eosinófilos no sangue  $\geq 300$  células/mL, as taxas de exacerbação no grupo de 20 mg e de 100 mg foram menores que no placebo (0,30 vs 0,68, redução de 57%, IC de 80%: 33 a 72,  $p = 0,015$  para dose de 20 mg; 0,38 vs 0,68, diferença 43%, IC de 80%: 18 a 60,  $p = 0,049$  para 100 mg).

Nowak et al, 2015 (30), para o desfecho primário, proporção de pacientes com um ou mais agudização em até 12 semanas após o episódio agudo inicial, foi similar nos dois grupos: placebo 14/36 (38,9%) vs benralizumabe 24/72 (33,3%),  $p = 0,67$ . O número total de exacerbações até a 12ª semana foi de 31 episódios em 36 pacientes no placebo vs 31 episódios em 72 pacientes no grupo benralizumabe ( $p = 0,01$ ), com uma redução de 49% nos episódios de agudização.

No estudo SIROCCO (31), em relação ao desfecho primário TEA, ambos os regimes de dosagem de benralizumabe diminuíram significativamente a taxa anual de exacerbação da asma em comparação com o placebo na semana 48. Para a coorte Q4W, a razão de taxas versus placebo foi de 0,55 (IC de 95%: 0,42 a 0,71;  $p < 0,0001$ ) e para a coorte Q8W foi 0,49 (IC de 95%: 0,37 a 0,64;  $p < 0,0001$ ).

O ensaio clínico CALIMA (32), que também teve exacerbações como desfecho primário, houve reduções significativas na TEA da asma, em comparação com o placebo, de aproximadamente 36% no regime de Q4W (HR 0,64 [IC de 95%: 0,49 a 0,85];  $p = 0,0018$ ) e 28% para Q8W (0,72 [0,54 a 0,95];  $p = 0,0188$ ). Os dois regimes de dosagem de benralizumabe aumentaram o tempo até a primeira exacerbação da asma em comparação com o placebo (Q4W HR 0,61 [IC de 95%: 0,46 a 0,80],  $p = 0,0004$ ; Q8W HR 0,73 [0,55 a 0,95],  $p = 0,0182$ ).

Nestes dois estudos, os pacientes com história de três ou mais exacerbações nos 12 meses anteriores à randomização para benralizumabe mostraram uma resposta maior para a exacerbação do que aqueles com um menor número de exacerbações prévias (31,32).

Park et al (33) observaram que a TEA (desfecho primário para do estudo) foi reduzida em 33%, 45% e 36% em relação ao grupo placebo quando tratados com 2 mg, 20 mg ou 100 mg de benralizumabe, respectivamente. No subgrupo com contagem de eosinófilos no sangue  $\geq 300$  células/mL: exacerbação foi reduzida em 61%, 61% e 40% em relação ao grupo placebo com os tratamentos de 2 mg, 20 mg ou 100 mg de benralizumabe, respectivamente. O tempo médio para a primeira exacerbação da asma foi de 152 dias no grupo placebo, 204 dias no grupo 2 mg, 281 dias no grupo 20 mg e 'não-aplicável' no grupo de 100 mg - como em todos os dados oriundos deste estudo não foi feita nenhuma testagem estatística para verificar a significância destas diferenças, compromete imensamente a interpretação dos dados.

Em Tian et al 2017 (41), segundo os autores, ocorreram significativamente menos exacerbações de asma 'cl clinicamente relevantes' naqueles com benralizumabe (razão de taxa 0,62; IC de 95%: 0,55 a 0,70); 2.456 participantes de três estudos (29,31,32). Isso foi observado em participantes eosinofílicos e não eosinofílicos, com um efeito levemente superior no grupo eosinofílico (eosinofílicos: 0,59, IC de 95%: 0,51 a 0,68 versus não-eosinofílicos: 0,69, IC de 95%: 0,56 a 0,85), porém o teste de diferença de subgrupos não foi significativo ( $P = 0,22$ ,  $I^2 = 33,9\%$ ).

Na revisão de Farne et al (42), o grupo tratado com benralizumabe teve uma taxa de exacerbações menor em relação ao placebo: uma razão de taxas de 0,62 (IC de 95%: 0,55 a 0,70;  $p < 0,00001$ ) e avaliando apenas o grupo daqueles com asma eosinofílica a razão de taxas foi de 0,59 (IC de 95%: 0,51 a 0,68;  $p < 0,00001$ ).

## **Mepolizumabe**

No estudo de Haldar et al (35), o resultado do desfecho primário número médio de exacerbações graves por sujeito foi de: 2,0 no grupo mepolizumabe versus 3,4 no grupo placebo (risco relativo, 0,57; IC de 95%: 0,32 a 0,92;  $p = 0,02$ ). Uma percentagem de 31% dos indivíduos no grupo mepolizumabe não apresentaram exacerbações durante o período do estudo, versus 16% no grupo placebo ( $p = 0,23$ ).

Nair et al, 2009 (36), também escolheram a TEA como desfecho primário. Neste foram registradas 12 exacerbações da asma em 10 pacientes no grupo placebo, contra dois eventos no grupo mepolizumabe ( $p = 0,008$ ). O tempo médio para exacerbação foi de 20 semanas no grupo mepolizumabe e 12 semanas no grupo placebo ( $p = 0,003$ ).

Em Pavord et al (37), mais um estudo que teve como foco primário as exacerbações da asma, o uso de 75 mg de mepolizumabe reduziu o número de exacerbações 'cl clinicamente significativas' por paciente por ano em 48% (IC de 95%: 31 a 61%;  $p < 0,0001$ ), 250 mg de mepolizumabe em 39% (IC de 95%: 19 a 54%;  $p = 0,0005$ ) e 750 mg em 52% (IC de 95%: 36 a 64%;  $p < 0,0001$ ). Avaliando todos aqueles tratados com mepolizumabe, observou-se um aumento no tempo até a primeira exacerbação em comparação com o grupo placebo: no grupo 75 mg, a taxa de risco na forma de HR foi 0,45 (IC



de 95%: 0,33 a 0,61;  $p < 0,0001$ ), no grupo 250 mg a HR foi 0,60 (IC de 95%: 0,45 a 0,80;  $p = 0,0005$ ) e no grupo 750 mg a HR=0,46, (IC de 95%: 0,34 a 0,63;  $p < 0,0001$ ).

Na publicação de Bel et al (38), as taxas anuais de exacerbações foram de 1,44/ano no grupo mepolizumab e de 2,12/ano no grupo placebo (*hazard ratio* - HR de 0,68; IC de 95%: 0,47 a 0,99;  $p = 0,04$ ).

Em Ortega et al (39) houve uma redução relativa na taxa de exacerbação de 47% (IC de 95%: 28 a 60) no grupo mepolizumabe IV ( $p < 0,001$ ) e 53% (IC de 95%: 36 a 65) no grupo mepolizumabe SC ( $p < 0,001$ ), em comparação ao placebo.

Em Chupp et al (40), o grupo mepolizumabe teve redução significativa na taxa anual de 'exacerbações clinicamente significativas' comparado ao placebo: razão de taxas 0,42 (IC de 95%: 0,31 a 0,56;  $p < 0,001$ ).

Na revisão sistemática de Farne et al (42) observou-se, naqueles que usaram mepolizumabe em comparação com o placebo, que a taxa de exacerbações dos que requereram corticosteroides sistêmicos foi reduzida em comparação com placebo, numa razão de taxas 0,45 (IC de 95%: 0,36 a 0,55;  $p < 0,00001$ ).

## 6.5.2 Controle dos sintomas

### **Benralizumabe**

No ECR de Castro et al (29), no grupo de pacientes eosinofílicos, aqueles que receberam todas as doses de benralizumabe tiveram melhorias no ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire* - 6) em relação ao basal, ao final de seguimento (52ª semana) comparado com o placebo. Esses resultados foram baseados apenas em dados de pacientes com informações completas disponíveis. De forma semelhante no modelo misto construído, houve redução significativa no escore ACQ-6. Todas as doses de benralizumabe produziram melhorias na pontuação média no ACQ-6 em comparação com placebo no subgrupo com contagens no sangue basal de eosinófilos de  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ . Também foram observadas melhorias no grupo  $< 300$  células por  $\mu\text{L}$  com 2 mg e 20 mg de benralizumabe, no entanto, o tamanho da amostra para esses grupos era pequeno demais para as conclusões.

Nowak et al 2015 (30) não encontraram diferenças significativas entre os três grupos de tratamento avaliados (placebo, benralizumabe 0,3 mg/kg e 1 mg/kg) em relação aos valores obtidos no ACQ, em até 12 semanas.

No estudo SIROCCO (31), os sintomas da asma foram melhorados pelo regime Q8W (DMMQ  $-0,25$ ; IC de 95%:  $-0,45$  a  $-0,06$ ), mas não pelo regime Q4W (DMMQ  $-0,08$ ; IC de 95%:  $-0,27$  a  $0,12$ ). Resultado semelhante foi observado no CALIMA (32), neste houve melhora no escore total de sintomas de asma somente no grupo Q8W (HR  $-0,23$ ; IC de 95%:  $-0,43$  a  $-0,04$ ;  $p = 0,0186$ ).



No estudo de Park et al (33), o escore médio do ACQ-6 diminuiu mais rapidamente nos grupos benralizumabe comparado ao placebo. A redução média do escore, indicada por um decréscimo  $\geq 0,5$  foi observada a partir da semana 8 em diante no grupo 2 mg e da semana 4 nos grupos usando 20 mg e 100 mg.

Em Nair et al (34), encontrou-se uma diminuição significativa do ACQ-6, indicando melhor controle da asma com o uso de benralizumabe, comparando-se a linha de base com o final da fase de manutenção (ao final de 28ª semana) de 0,55 pontos (IC de 95%: 0,23 a 0,86;  $p = 0,001$ ) apenas quando o regime de benralizumabe adotado foi a cada oito semanas. Por outro lado, quando o regime foi a cada quatro semanas no mesmo período avaliado, não houve diferenças estatisticamente significante entre o grupo de pacientes que receberam benralizumabe e placebo em relação aos pontos finais da pontuação do ACQ-6 (diferenças médias dos mínimos quadrados – DMMQ: -0,24 pontos; IC de 95%: -0,55 a 0,08;  $p = 0,14$ ).

Na revisão de Tian et al (41), os dados do ACQ de quatro ensaios clínicos randomizados (29,30,33,34) num total de 755 participantes (544 no grupo de tratamento com benralizumabe e 217 no grupo de controle- placebo) puderam ser analisados juntos. Os achados da meta-análise sugeriram resultados semelhantes para as mudanças no ACQ da linha de base entre os grupos benralizumabe e controle (diferença de médias padronizadas [SMD]: -0,10, IC de 95%: -0,26 a 0,06,  $p = 0,22$ ) em asmáticos eosinofílicos. Não foi observada heterogeneidade significativa entre os estudos ( $I^2 = 32\%$ ,  $p = 0,22$ ). No entanto, em comparação com o placebo, o regime de tratamento com benralizumabe Q8W diminuiu o escore ACQ (indicando melhor controle da asma) em pacientes que receberam corticosteroides sistêmicos em altas doses associado a LABA e com contagem de eosinófilos no sangue basal em 300 células por mL ou mais, na semana 56 no ensaio CALIMA (32) e na semana 48 no estudo SIROCCO (31).

Na revisão sistemática com meta-análise de Farne et al (42), os pacientes tratados com benralizumabe comparados ao placebo não apresentaram diferença significativa entre os grupos para este desfecho, tiveram nos escores ACQ uma redução média de -0,20, (IC de 95%: -0,29 a -0,11); sobre um total de 2.359 participantes de três estudos.

### **Mepolizumabe**

No estudo de Haldar et al (35) não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a melhora nos sintomas e comparando com o 'baseline' não houve também uma diferença 'intra' grupo. A sintomatologia foi avaliada pela escala analógica visual e pelo JACQ.

No estudo de Nair et al (36) o mepolizumabe foi associado a uma melhora significativa nas pontuações no JACQ ( $p = 0,01$ ). As pontuações basais, quatro semanas após o início do tratamento e quatro semanas após o final deste, foram, no grupo mepolizumabe, respectivamente:  $1,9 \pm 0,8$ ;  $1,3 \pm 0,9$  e  $1,2 \pm 0,8$ . No grupo placebo as pontuações na *baseline*, quatro semanas após o início do tratamento e quatro semanas após o final deste, foram:  $1,8 \pm 0,9$ ;  $1,6 \pm 0,9$  e  $1,2 \pm 0,5$ .

No estudo DREAM (37) a mudança no escore ACQ desde a *baseline*, comparadas ao placebo, nos grupos 75 mg, 250 mg e 750 mg de mepolizumabe, foram, respectivamente:  $-0,16$  (IC de 95%:  $-0,39$  a  $0,07$ );  $-0,27$  (IC de 95%:  $-0,51$  a  $0,04$ ) e  $-0,20$  (IC de 95%:  $-0,43$  a  $0,03$ ).

Bel et al (38) observaram melhorias nos escores ACQ-5 desde a semana 2, no grupo mepolizumabe, e estas melhoras mantiveram-se até a semana 24 (diferença entre os grupos,  $-0,52$  pontos; IC de 95%:  $-0,87$  a  $-0,17$ ;  $p = 0,004$ ).

Em Ortega et al (39) também houve diferença entre os braços de tratamento ativo e placebo, utilizando-se o ACQ-5, ocorreram reduções médias nos escores totais de  $0,42$  (IC de 95%:  $-0,61$  a  $-0,23$ ) pontos no grupo mepolizumabe IV e  $0,44$  ( $-0,63$  a  $-0,25$ ) pontos no grupo SC; comparando estes dois grupos com o placebo a diferença observada foi significativa ( $p < 0,001$ ).

O grupo de Chupp et al (40) publicaram o '*the MUSCA Study*', que avaliou os escores da ACQ-5 na semana 24ª (quatro semanas após a última dose): a comparação do placebo ( $n = 277$ ) com mepolizumabe ( $n = 274$ ) indicou melhoras em relação ao *baseline* com uma diferença de  $20,40$  (IC de 95%:  $20,58$  a  $20,22$ ;  $p < 0,001$ ).

Na revisão sistemática de Farne et al (42) os dados daqueles que usaram mepolizumabe SC (Ortega 2014 (39) e Chupp 2017 (40)) comparados ao placebo apresentaram uma diferença estatisticamente significativa em favor do uso do mepolizumabe, a diferença média no escore ACQ foi de  $-0,42$  (IC de 95%:  $-0,56$  a  $-0,28$ ;  $p < 0,0001$ ), 936 participantes de dois estudos foram incluídos nesta análise. O método da '*Minimal Clinically Important Difference*' (MCID) pode ser traduzido como o menor valor da mudança nas condições de saúde de um paciente, que tenha um significado para ele; os autores estimaram que uma mudança de  $0,5$  pontos no ACQ corresponderia ao MCID na situação em questão. Utilizando este parâmetro, a diferença entre os grupos no escore ACQ não alcançou a MCID. Numa avaliação de subgrupo daqueles que responderam ao tratamento, no estudo de Chupp et al (40), utilizando também o método MCID, 59% dos participantes tiveram uma melhora no escore ACQ superior a  $0,5$  no grupo mepolizumabe versus uma percentagem de 42% no grupo placebo ( $p = 0,0014$ ).

### 6.5.3 Qualidade de vida

#### Benralizumabe

Castro et al (29) encontraram nos pacientes da chamada coorte eosinofílica uma melhora não significativa do ponto de vista estatístico no escore médio do AQLQ para os tratados com a dose de 20 mg de benralizumabe quando comparados com o placebo ( $p = 0,134$ ) - em participantes com pelo menos 300 eosinófilos por mL.

Nowak et al 2015 (30) não encontraram diferenças significativas entre os três grupos de tratamento avaliados (placebo, benralizumabe  $0,3$  mg/kg e  $1$  mg/kg) em relação aos valores obtidos no AQLQ, após 12 semanas.

De acordo com os resultados do estudo SIROCCO (31), comparado-se os grupos placebo e benralizumabe Q8W, houve melhora na pontuação do AQLQ(S)+12, uma melhora média de 0,30 (IC de 95%: 0,10 a 0,50;  $p = 0,0036$ ), porém os resultados para o benralizumabe Q4W não foram significativos ( $p = 0,0811$ ).

No estudo CALIMA (32), os escores da AQLQ(S)+12 na semana 56 em relação à linha de base melhoraram para pacientes que receberam alta dosagem corticosteroides inalatórios mais LABA (eosinófilos no sangue  $\geq 300$  células por mL). Isso ocorreu nos tratados com benralizumabe Q8W comparado ao placebo, mas não para pacientes tratados com o regime Q4W.

No estudo de Nair et al (34) o uso de benralizumabe a cada oito semanas foi associado a um aumento na pontuação do AQLQ+12 do *baseline* até o final da fase de manutenção no valor de 0,45 pontos (IC de 95%: 0,14 a 0,76) e superior ao aumento com placebo ( $p = 0,004$ ). Por outro lado, na semana 28 não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes que receberam benralizumabe a cada quatro semanas e o grupo placebo em relação ao valor final do escore AQLQ+12 (pelo método da DMMQ= 0,23; IC de 95%: -0,08 a 0,53;  $p = 0,15$ ).

Em Tian et al (41) a análise combinada dos dados não mostrou melhoras significativas na qualidade de vida aferida pelo questionário AQLQ ( $p = 0,3$ ). No entanto, os dados de três dos estudos incluídos na revisão (31–33), a qualidade de vida relacionada à saúde teve uma melhoria no grupo que recebeu benralizumabe 30 mg Q8W, mas não naquele que recebeu 30 mg a Q4W.

## **Mepolizumabe**

Em relação à qualidade de vida, Haldar et al (35) observaram uma melhora no escore AQLQ de 0,55 no grupo mepolizumabe quando comparado ao 0,19 do grupo placebo: diferença média de 0,35 (IC de 95%: 0,08 a 0,63;  $p = 0,02$ ).

No estudo DREAM (37), comparados ao placebo, todos os grupos tratados com mepolizumabe não apresentaram diferenças significantes no escore de qualidade de vida desde os *baselines*, as diferenças em relação ao placebo foram: grupo 75 mg = 0,08 (IC de 95%: -0,16 a 0,32), grupo 250 mg = 0,05 (IC de 95%: -0,19 a 0,29) e grupo 750 mg = 0,22 (IC de 95%: -0,02 a 0,46).

Em Bel et al (38) foi observada melhora na pontuação do SGRQ na semana 24, diferença entre os grupos de -5,8 pontos (IC de 95%: -10,6 a -1,0;  $p = 0,02$ ).

No ensaio de Ortega et al (39) SGRQ, observou-se uma redução média de 6,4 pontos (IC de 95%: -9,7 a -3,2) mepolizumabe IV e de 7,0 pontos (IC de 95%: -10,2 a -3,8), no mepolizumabe SC comparados ao grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

Em Chupp et al (40), comparado ao placebo ( $n = 277$ ), o mepolizumabe ( $n = 274$ ) produziu uma melhora no escore SGRQ: diferença -7,7 (IC de 95%: -10,5 a -4,9;  $p < 0,001$ ).

A revisão de Farne et al (42), de 2017, combinou os dados de dois diferentes estudos (936 participantes) e encontrou uma melhora no escore SGRQ médio de -7,40, (IC de 95%: -9,50 a -5,29;  $p < 0,0001$ ).

#### 6.5.4 Hospitalizações

##### **Benralizumabe**

No estudo SIROCCO (31), o grupo que utilizou benralizumabe Q8W teve uma redução nas exacerbações de asma associadas às idas a emergências ou internações hospitalares; a razão das taxas foi 0,37 (IC de 95%: 0,20 a 0,67;  $p = 0,0010$ ), já para o grupo Q4W estes valores foram 0,61 (0,37 a 1,01;  $p = 0,0529$ ).

No estudo CALIMA (32), a taxa anual de exacerbações da asma que exigiu uma visita à emergência ou admissão hospitalar não diferiu entre todos os grupos tratamento e placebo: HR 0,61; IC de 95%: 0,46 a 0,80;  $p=0,0004$  no grupo Q4 e no grupo Q8W HR 0,73; IC de 95%: 0,55 a 0,95;  $p = 0,0182$ .

De forma semelhante, Nair et al (34) relataram uma taxa de exacerbações anuais associadas a visita a emergência ou hospitalização, naqueles tratados, 93% menor que o placebo: razão de taxas 0,07; IC 95%: 0,01 a 0,63;  $p = 0,02$ .

Em Farne et al (42), encontrou-se uma redução significativa nas exacerbações levando a procura de emergência e hospitalizações naqueles tratados com benralizumabe, razão de taxas 0,68 (IC de 95%: 0,47 a 0,98), num total de dois estudos com 1.537 participantes; porém a taxa de heterogeneidade foi considerável ( $I^2 = 43\%$ ).

##### **Mepolizumabe**

No estudo de Haldar (35) houve três internações por exacerbação no grupo mepolizumabe, em comparação com 11 internações no grupo placebo ( $p = 0,07$ ). Também o número total de dias no hospital foi menor para o grupo mepolizumabe: 12 dias vs. 48 dias,  $p < 0,001$ .

No DREAM (37), as exacerbações exigindo admissão hospitalar ou ida a emergências reduziram em todos os grupos que usaram mepolizumabe, quando comparadas ao placebo. Foram 27 exacerbações no grupo placebo, 15 no grupo 75 mg, 15 no grupo 250 mg e 10 no grupo 750 mg. Já a taxa de exacerbação seguidas de internação, em comparação com o placebo, nos grupos 75 mg, 250 mg e 750 mg foram respectivamente: 0,61 (IC de 95%: 0,28 a 1,33); 0,65 (IC de 95%: 0,31 a 1,39) e 0,37 (IC de 95%: 0,16 a 0,88) – apenas a comparação entre placebo e o grupo mepolizumabe 750 mg foi significativa.

O uso do mepolizumabe, no estudo Ortega et al (39), reduziu a taxa de exacerbações que requiseram hospitalização ou ida à emergência em 61% ( $p = 0,02$ ) no grupo mepolizumabe SC. No grupo mepolizumabe IV a redução de 32% não foi significativa ( $p = 0,30$ ).

Dados do estudo MUSCA (40) indicam que na comparação mepolizumabe com placebo há uma significativa redução na taxa anual de exacerbações clinicamente significativas: uma razão de taxas de 0,42 (IC de 95%: 0,31 a 0,56;  $p < 0,001$ ). Redução também nas exacerbações que implicaram em visita à emergência e/ou hospitalização, com uma razão de taxas 0,32 (IC de 95%: 0,12 a 0,90];  $p = 0,031$ ).

Farne et al (42), a partir dos dados combinados de dois estudos (39,40), num total de 936 participantes, concluiu que a taxa de exacerbações que requereram tratamento na emergência ou internação foi significativamente menor no grupo mepolizumabe; a razão de taxas foi 0,36 (IC de 95%: 0,20 a 0,66;  $p = 0,00088$ ). Similarmente, os dados combinados também favorecem o uso do mepolizumabe em relação ao placebo quando se avaliou apenas as exacerbações que levaram à internação: uma razão de taxas de 0,31 (IC de 95%: 0,13 a 0,73;  $p = 0,0069$ ).

### 6.5.5 Função pulmonar

#### **Benralizumabe**

Em Castro et al (29), na coorte eosinofílica, pacientes que receberam doses de benralizumabe tiveram melhoras em relação ao placebo na semana 52 no VEF1 médio. Esses resultados foram baseados apenas em dados de pacientes com informações completas disponíveis. Os autores usaram o método de *'mixed models'*, assim na coorte eosinofílica, a comparação 100 mg vs placebo, utilizando a media da diferença na mudança da linha de base da VEF1 na semana 52, com base no *'mixed model'* foram 0,10 L para o VEF1 ( $p = 0,144$ ). Em uma análise *pos-hoc*, foi testado o efeito da interação entre corticosteroide inalatório no *baseline* e ao longo do tratamento, utilizando de todas as doses de benralizumabe, que resultaram em um incremento no VEF1 médio, no entanto, os tamanhos dos grupos usados nestas comparações eram pequenos demais para se chegar a conclusões válidas.

No estudo SIROCCO (31), ambos os regimes posológicos do benralizumabe melhoraram a VEF1 nos pacientes na semana 48 (quando comparados com o valor basal) em relação àqueles do grupo placebo, a alteração encontrada (método MMQ) foi: grupo Q4W 0,106 L (IC de 95%: 0,016 a 0,196;  $p = 0,0215$ ) e grupo Q8W 0,159 L (IC de 95%: 0,068 a 0,249;  $p = 0,0006$ ).

Em Fitzgerald et al (32) houve aumentos no VEF1 pré broncodilatador, nos grupos tratados com benralizumabe em comparação com placebo, a diferença média do placebo e do grupo Q4W foi: 0,125 (IC de 95%: 0,037 a 0,213;  $p = 0,0054$ ) e no Q8W: 0,116 (IC de 95%: 0,028 a 0,204;  $p = 0,0102$ ).

Em Park et al (33), a variação percentual média do VEF1 previsto na semana 52 foi de 12,0% no grupo placebo, 9,9% com 2 mg de benralizumabe, 6,7% com 20 mg de benralizumabe e 25,6% com 100 mg de benralizumabe.

No estudo de Nair et al (32) a VEF1 pré broncodilatador na semana 20 foi superior à do grupo placebo em 256 mL (IC de 95%: 109 a 403);  $p < 0,05$  no grupo que recebeu benralizumabe a cada quatro semanas e em 222 mL (IC de 95%: 75 a 370;  $p < 0,05$ ) no grupo que recebeu benralizumabe a cada oito semanas; naquele momento (semana 20) o aumento



em cada grupo foi significativamente maior do que isso com placebo. Em 28 semanas já não foi mais observada uma diferença significativa entre o grupo benralizumabe e o grupo placebo em termos da VEF1.

Tian et al (41) combinou os dados de três estudos que avaliaram o VEF1, perfazendo 294 tratados com benralizumabe e 137 tratados com placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos em relação a alterações no VEF1 ( $p = 0,33$ ). Não foi observada heterogeneidade relevante ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,38$ ).

Em Farne et al (42), a medida do VEF1 pré- broncodilatador (BD) foi significativamente superior naqueles que usaram de benralizumabe: VEF1 média de 0,10 (IC de 95%: 0,05 a 0,14;  $p < 0,00001$ ), número de participantes = 2.355 em três estudos (29,31,32). Contudo, em uma análise mais detalhada, ficou claro para os autores que apenas participantes eosinofílicos tiveram benefício significativo – foi feito um teste estatístico comparando os grupos eosinofílicos e ‘não-eosinofílicos’, este foi significativo, indicando diferença entre estes dois subgrupos eosinofílico e participantes não eosinofílicos ( $p = 0,02$ ,  $I^2 = 82,0\%$ ).

### **Mepolizumabe**

Em relação à função pulmonar, Haldar et al (35) não encontraram mudanças significativas na VEF1 dentro de cada grupo de tratamento comparando a função basal com aquela alcançada ao final do estudo e entre os grupos.

No estudo de Nair et al (36), mepolizumabe foi associado a uma melhora modesta no VEF1 (média de 300 mL). Os valores de VEF1 em litros no grupo tratado com mepolizumabe e placebo foram respectivamente: mepolizumabe T0 (*baseline*)  $2,0 \pm 0,9$ ; T1 (quatro semanas após o início)  $2,1 \pm 1,0$  e T2 (quatro semanas após o fim do tratamento)  $2,4 \pm 1,1$ ; placebo T0  $2,2 \pm 0,9$ ; T1  $2,3 \pm 0,9$  e T2  $2,3 \pm 0,4$ .

Em Bel et al (38), na semana 24, houve uma tendência não significativa de melhoria no VEF1 no grupo mepolizumabe comparado ao placebo. Houve diferenças entre os dois grupos de 114 mL antes da broncodilatação ( $p = 0,15$ ) e de 128 mL após a broncodilatação ( $p = 0,06$ ).

Os resultados do estudo Ortega et al (39) foram: VEF1 médio pré broncodilatador 100 mL (IC de 95%: 13 a 187) maior no grupo mepolizumabe IV, comparado ao placebo ( $p = 0,02$ ) e 98 mL (IC de 95%: 11 a 184) maior no mepolizumabe SC também comparado ao placebo ( $p = 0,03$ ). O VEF1 pós broncodilatador foi 146 mL (IC de 95%: 50 a 242) maior no mepolizumabe IV que no placebo ( $p = 0,003$ ) e 138 mL (IC de 95%: 43 a 232) mepolizumabe SC versus placebo ( $p = 0,004$ ).

Chupp et al (40) encontraram, na comparação placebo com mepolizumabe, melhoras na 24ª semana, em relação ao valor basal do VEF1 diferença média 120mL (IC de 95%: 47 a 192;  $p = 0,001$ ) e VFC diferença média 102mL (IC de 95%: 23 a -181;  $p = 0,012$ ), com melhorias observadas a partir da semana 4.



Na revisão sistemática de Farne et al (42) foi observado um aumento médio no VEF1 pré-broncodilatador de 110 mL na análise agregada dos estudos Chupp, 2017 (40) e Ortega, 2014 (39) (total de 936 pacientes) com um IC de 95%: 0,06 a 0,17. Um aumento considerado modesto pelos autores.

### 6.5.6 Redução do corticoide oral

#### **Benralizumabe**

Nair et al (34) foi o único dentre os ECRs com benralizumabe que teve como foco as alterações nas doses e utilização dos corticosteroides. A razão de chances de redução na dose oral de glicocorticoide no grupo benralizumabe a cada quatro semanas foi de 4,09 vezes (IC de 95%: 2,22 a 7,57;  $p < 0,001$ ) com redução de mortalidade; esta razão no grupo benralizumabe a cada oito semanas foi 4,12 vezes (IC de 95%: 2,22 a 7,63;  $p < 0,001$ ) em relação ao placebo.

O desfecho principal foi a redução do corticosteroide em relação ao valor da baseline, em mg a média da redução nos grupos foi: placebo= 25,0mg (-150 a 100), benralizumabe Q4W= 75,0mg (-100 a 100) e benralizumabe Q8W= 75,0 (-50 a 100) (34).

A *odds ratio* de interrupção da terapia com glicocorticoide oral, no grupo Q4W, foi de 5,23 vezes (IC de 95%: 1,92 a 14,21;  $p < 0,001$ ) e no grupo Q8W foi de 4,19 vezes (IC de 95%: 1,58 a 11,12;  $p = 0,002$ ). A *odds ratio* da redução na dose oral de glicocorticoide foi 4,09 vezes (IC de 95%: 2,22 a 7,57;  $p < 0,001$ ) no grupo benralizumabe Q4W e 4,12 vezes (IC de 95%: 2,22 a 7,63;  $p < 0,001$ ) a Q8W semanas (34).

#### **Mepolizumabe**

Três ECRs com mepolizumabe avaliaram o uso de corticosteroides, dentre estes houve um que avaliou como desfecho primário a utilização dos corticosteroides, o estudo de Bel et al, de 2018 (38).

Haldar et al (35) avaliaram a duração média da terapia com prednisolona por exacerbação. Esta foi semelhante nos dois grupos: 10,9 dias no grupo mepolizumabe vs 11,7 dias no grupo placebo,  $p = 0,31$ .

Em Nair et al (36) redução da dose de prednisona foi em média (DP) de 83,8% (33,4%) no grupo da dose 750mg, versus 47,7% (40,5%) no grupo placebo ( $p = 0,04$ ). Em termos absolutos, houve uma redução média na dose do corticosteroide de 11,9 para 3,9 no grupo mepolizumabe 750mg e de 10,7 para 6,4 mg no grupo placebo (redução média nos dois grupos de 10 para 5mg,  $p = 0,11$ ).

O ECR de Bel et al (38) teve como desfecho primário, junto com a TEA, a redução no uso dos corticosteroides definida como: “redução média da dose de prednisona como porcentagem da máxima redução possível, de acordo com o protocolo de pesquisa(...)”. Mais pacientes no grupo mepolizumabe do que no placebo tiveram uma redução de 90% a 100% na dose oral de glicocorticoide (23% vs. 11%) e uma redução de 70% a menos de 90% (17% vs. 8%). Mais pacientes no grupo placebo não tiveram redução na dose oral de glicocorticoide, apresentaram falta de controle da asma ou

desistiram do estudo (56% vs. 36%). A *odds ratio* geral para uma redução na dose oral de glicocorticoide no grupo mepolizumabe foi de 2,39 (IC de 95%: 1,25 a 4,56;  $p = 0,008$ ).

### 6.5.7 Efeitos adversos

#### **Benralizumabe**

Em Castro et al (29), até a semana 66, houve uma maior proporção de participantes com efeitos adversos na combinação grupos benralizumabe  $n = 277$  de 385 (72%), do que no grupo placebo  $n = 143$  de 221 (65%). A maioria dos eventos adversos foram leves a moderados. Os eventos adversos possivelmente relacionados ao medicamento foram: nasofaringite  $n = 44$  casos (11%) em grupos benralizumabe vs  $n = 13$  (6%) casos em grupos placebo e reações no local da injeção 60 (16%) vs 8 (4%). Eventos adversos graves foram relatados na mesma proporção de participantes que recebem benralizumabe  $n = 40$  (10%) e placebo  $n = 23$  (10%). Cinco participantes (1%) que receberam benralizumabe tiveram efeitos adversos graves, possivelmente relacionados ao tratamento, quatro no grupo de 100 mg (colecistite aguda, herpes zoster, poliartrite nodosa e leiomioma uterino) e um no grupo de 20 mg (eritema nodoso), comparado a dois participantes (1%) no grupo placebo.

Não houve diferença na ocorrência de efeitos adversos em geral ou graves, entre os grupos no estudo de Nowak et al 2015 (30).

No estudo SIROCCO (31), a percentagem dos eventos adversos durante o período de tratamento foi semelhante em pacientes que receberam benralizumabe  $n = 574$  de 797 (72%) ou placebo  $n = 311$  de 407 (76%). Os eventos adversos mais comuns em pacientes tratados com benralizumabe foram piora da asma  $n = 105$  (13%), nasofaringite  $n = 93$  (12%) e infecção de via aérea superior  $n = 76$  (10%). Os efeitos adversos graves foram também semelhantes nos pacientes que receberam benralizumabe  $n = 99$  (12%) ou placebo  $n = 55$  (14%). O efeito grave mais frequente em todos os grupos de pacientes foi a piora da asma  $n = 31$  (8%) no grupo placebo vs  $n = 22$  (5%) no benralizumabe Grupo Q4W vs  $n = 24$  (6%) no grupo benralizumabe Q8W. Nenhum outro evento adverso grave foi observado em mais de 1% dos pacientes, de quaisquer grupos avaliados.

No ensaio CALIMA (32) o evento adverso mais comum foi nasofaringite (20%) em todos os grupos de tratamento. Os eventos adversos foram considerados leves em  $n = 317$  (24%) pacientes, moderados em  $n = 551$  (42%) pacientes e graves em  $n = 116$  (9%) pacientes. A incidência de reação no local da injeção foi semelhante em todos grupos de tratamento. Menos pacientes tratados com benralizumabe experimentaram eventos adversos graves:  $n = 85$  de 866 (10%) comparados com placebo  $n = 60$  de 440 (14%). O evento adverso grave mais frequente foi a exacerbação da asma para  $n = 21$  (5%) pacientes tratados.

No estudo de Park et al (33), eventos adversos foram relatados em mais de 90% dos pacientes avaliados. Os efeitos adversos que ocorreram em 30% ou mais dos sujeitos no grupo benralizumabe foram: nasofaringite, reação no local da

injeção e infecção de via aérea superior. Nasofaringite e infecção do trato respiratório superior foram reportadas em mais de 30% dos indivíduos no grupo placebo.

Em Nair 2017 (34), um total de 166 pacientes (75%) teve pelo menos um evento adverso durante o estudo. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram nasofaringite em 17% dos pacientes, piora da asma em 13% e bronquite em 10%. E um total de 28 pacientes (13%) teve pelo menos um evento adverso grave. A piora da asma foi o efeito adverso grave mais comum ( $n = 7$ ) nos pacientes. Dois pacientes do grupo benralizumabe a cada oito semanas descontinuaram a medicação: um devido a pneumonia e um por de insuficiência cardíaca. Um paciente no grupo placebo descontinuou o tratamento devido a pericardite. Anticorpos antidrogas foram positivos em 12 dos 145 pacientes (8%) que receberam benralizumabe, o significado clínico deste achado não foi definido no referido estudo.

Na revisão seguida de meta-análise de Tian et al (41), um total de 1.216/1.646 pacientes teve algum efeito adverso. Não foi observada heterogeneidade entre os estudos incluídos ( $I^2 = 40\%$ ;  $p = 0,13$ ).

Na revisão (Cochrane) analisada (42) não foi observada diferença significativa no número de efeitos adversos graves nos dois grupos (placebo e benralizumabe) que ocorrem nas duas condições (razão de risco 0,81; IC de 95%: 0,66 a 1,010;  $p = 0,90$ ).

### **Mepolizumabe**

No trabalho de Haldar et al (35), o único efeito adverso grave relatado foram hospitalizações por agudização da asma. Um paciente saiu do estudo devido a um rash cutâneo que se desenvolveu 24 horas após a primeira infusão de mepolizumabe.

No estudo de Nair et al (36), um paciente do grupo mepolizumabe apresentou progressiva falta de ar depois de receber três infusões do medicamento e foi removido do estudo. Um paciente no grupo mepolizumabe relatou ter dores e cansaço quando a dose de prednisona foi reduzida a 2,5 mg. Um paciente no grupo placebo teve hipoadrenalismo durante a redução da prednisona. Não houve outros efeitos adversos graves.

No ensaio DREAM (37), a frequência geral de eventos adversos graves foi semelhante entre todos os grupos de tratamento. Os eventos adversos mais frequentes foram: cefaléia  $n = 27$  (17%) indivíduos que receberam placebo,  $n = 32$  (21%) receberam 75 mg mepolizumabe,  $n = 32$  (21%) com 250 mg de mepolizumabe e  $n = 32$  (21%) administrados 750 mg de mepolizumabe) e nasofaringite [24 (15%),  $n = 34$  (22%),  $n = 33$  (22%) e 29 (19%)], respectivamente. O evento adverso relacionado ao medicamento mais frequentemente relatado foi reação infusional em 10 (6%) pacientes que receberam placebo, 8 (5%) com 75 mg de mepolizumab, 12 (8%) com 250 mg de mepolizumab e 19 (12%) administrados 750 mg mepolizumabe. Nenhuma reação anafilática grave com risco de vida foi relatada. Três pacientes morreram durante o estudo.

O estudo publicado por Bel e colaboradores (38), a incidência de efeitos adversos não relacionados à asma foi 83% no grupo mepolizumabe vs 91% no grupo placebo. Os efeitos adversos mais frequentes foram nasofaringite e cefaléia. Reações no local da injeção foram  $n = 4$  no grupo mepolizumabe vs  $n = 2$  no placebo. No total, 7 pacientes tiveram reações adversas sistêmicas, destes: 4 no grupo mepolizumabe vs 3 no grupo placebo.

Em Ortega et al (39), a incidência geral de eventos adversos durante o tratamento foi semelhante nos três grupos: 84% no grupo mepolizumabe IV, 78% no grupo mepolizumabe SC e 83% no grupo placebo. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram nasofaringite e cefaléia. A incidência de reações no local da injeção foram mais frequentes no grupo mepolizumabe SC (9%) comparado com 3% nos outros dois grupos, mepolizumab IV e o grupo placebo. A incidência de eventos adversos graves (incluindo eventos relacionados à asma) foi de 7% no grupo mepolizumabe IV, 8% no grupo mepolizumab SC e 14% no grupo placebo.

Os dados avaliados por Chupp et al (40) no estudo MUSCA indicaram um número de 208 (75%) e 193 (71%) eventos adversos, nos grupos placebo e mepolizumabe, respectivamente. Os efeitos adversos graves foram 23 (8%) e 15 (5%), respectivamente nos grupos placebo e mepolizumabe.

A revisão de Farne et al (42) reportou uma frequência de efeitos adversos ‘cl clinicamente significativos’ semelhante nos grupos mepolizumabe e placebo: RR 0,45 (IC de 95%: 0,11-1,80); ( $I^2 = 0\%$ ). Em relação aos efeitos adversos classificados como ‘graves’, os dados combinados mostraram uma diferença significativa, sendo a frequência menor no grupo tratado com mepolizumabe: RR 0,63 (IC de 95%: 0,41-0,97;  $p = 0,69$ ), os autores atribuem esta redução a uma diminuição nos eventos diretamente ligados à exacerbação da asma, como por exemplo hospitalização for asma agudizada.

## 6.6 Meta-análise derivada da literatura avaliada

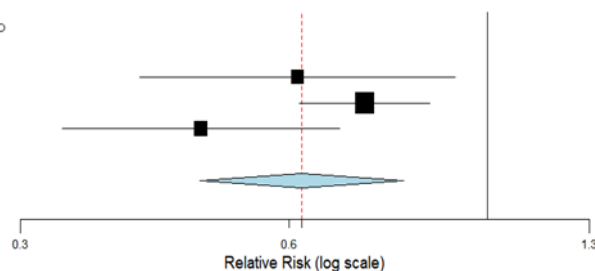
A literatura avaliada apresentou, em geral, alta qualidade metodológica (Figura 4), dos 12 ECRs avaliados em nove a qualidade foi alta e em três qualidade moderada.

Em relação às duas revisões sistemáticas com meta-análise, incluídas, a de Farne et al (42) foi considerada de baixo risco de viés e assim, de alta qualidade metodológica (**Quadro 13**). A despeito de ter uma alta qualidade, observou-se que para alguns dos desfechos, a meta-análise incluiu estudos com benralizumabe e mepolizumabe que utilizavam doses dos medicamentos bem diversas daquelas preconizadas em bula, como por exemplo, no caso do benralizumabe até 100 mg e do mepolizumabe até 750 mg. Especificamente, em relação aos desfechos clínicos: exacerbações e exacerbações com necessidade de ida a emergência ou admissão hospitalar, isto ocorreu com o medicamento benralizumabe, mas não para o mepolizumabe. Ressalta-se, porém, que não há erro metodológico *per se* na inclusão destes estudos na meta-análise.

Outro aspecto relevante é que os cálculos indicaram uma heterogeneidade baixa para o desfecho clínico exacerbações, tanto para benralizumabe quanto mepolizumabe (já no caso de exacerbações com necessidade de hospitalização ou ida à emergência/hospitalização para benralizumabe o  $I^2$  foi de 53% e de 0% para mepolizumabe).

Para dirimir quaisquer dúvidas, optou-se por fazer uma meta-análise ‘própria’, apenas para o benralizumabe, excluindo aqueles estudos com doses dos medicamentos em estudo que fossem muito diversas daquelas preconizada em bula (foram aceitas variações de até  $\pm 20\%$  da dose de bula) e comparar com os resultados da meta-análise de Farne et al (42).

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Benra	Ev/Placebo
Bleecker et al 2016	0.612 (0.408, 0.920)	46/542	37/267
Fitzgerald et al 2016	0.728 (0.615, 0.862)	179/480	126/246
Nair et al 2017	0.477 (0.334, 0.682)	36/145	39/75
<b>Overall (<math>I^2=56.3\%</math>, <math>P=0.101</math>)</b>	<b>0.620 (0.476, 0.806)</b>	<b>261/1167</b>	<b>202/588</b>



Para o medicamento mepolizumabe, segundo os critérios que explicitamos acima, não foi feita nova meta-análise, pois os estudos que seriam incluídos para a realização da meta-análise seriam os mesmos utilizados na análise empreendida por Farne et al (42).

Assim, foram excluídos Castro et al 2012 (29), Nowak et al 2015 (30) e Park et al 2016 (33) (e foi adicionado aos cálculos o estudo de Nair et al 2017 (34), que não tinha sido publicado à época da revisão de Farne et al 2016 (42)). Foi avaliado o desfecho exacerbação para este medicamento, utilizando os programas OpenMetanalyst e Review Manager 5.4. Abaixo o gráficos Forest-plot (**Figura 3**) representando a análise realizada.

Em relação ao desfecho hospitalização/exacerbações com necessidade de visita a emergência ou hospitalização não se fez nova análise, pois os dados disponíveis e incluídos foram dos artigos Bleecker et al (31) e Fitzgerald et al (32)- os mesmos que Farne et al (42) usaram para calcular o referido desfecho.

**Legenda:** 95% C.I., Intervalo de Confiança de 95%; Benra, benralizumabe, Ev, eventos.

**Figura 3.** Forest-plot da meta-análise de efeitos randômicos da comparação benralizumabe vs placebo: desfecho Exacerbações.

E na Tabela 3 estão os resultados desta análise realizada, contraposta àquela obtida na revisão da Cochrane de Farne et al (42).



**Tabela 3.** Análise própria comparada à meta-análise de Farne et al: exacerbação-benralizumabe.

Medicamento-Desfecho	Dados meta-análise 'própria' (efeito randômico)	Dados meta-análise Cochrane (efeito randômico)
BENRALIZUMABE AD vs LABA+CI <sup>&amp;</sup>		
Exacerbação	RR = 0,62 (IC 95% 0,48 a 0,81) Estudos: 3 e pacientes: 1.755 I <sup>2</sup> = 56.3% (p = 0.101)  Estudos incluídos: Bleecker <i>et al</i> 2016, Fitzgerald <i>et al</i> , 2016 e Nair <i>et al</i> 2019	HR = 0,62 (IC 95% 0,55 a 0,70). Estudos: 3 e pacientes: 2.456 I <sup>2</sup> = 0% (p = 0.69)  Estudos incluídos: Castro <i>et al</i> 2014, Bleecker <i>et al</i> 2016 e Fitzgerald <i>et al</i> 2016.

<sup>&</sup>- os dois grupos tratados usavam LABA+CI, os anticorpos anti IL-5 são terapia adicional. Obs: comparou-se diretamente HR com RR, por ser a doença em sua forma

Os valores encontrados na meta-análise 'própria' para o benralizumabe, utilizando ensaios com doses semelhantes, teve poucas diferenças em relação àqueles apresentados por Farne et al (42). A estimativa pontual 'própria' foi significativa e o valor foi o mesmo: 0,62, mas o IC de 95% foi mais amplo na meta-análise dos dados aqui feita (IC de 95%: 0,48 a 0,81 vs IC de 95%: 0,55 a 0,70), provavelmente pelo tamanho amostral ser inferior. Adicionalmente, a heterogeneidade na estimativa por nós realizada foi relevante (I<sup>2</sup> = 56,3%).

## 6.7 Avaliação da qualidade da evidência de acordo com os desfechos

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (43), em que foram consideradas as características metodológicas e os resultados provenientes do corpo de evidências para a avaliação da qualidade dos desfechos de interesse: exacerbação, sintomas, qualidade de vida, hospitalização, função pulmonar, redução no corticosteroide sistêmico e efeitos adversos (**Tabela 1** e **Tabela 2**). Todos os desfechos avaliados tiveram uma qualidade entre alta e moderada, nenhum foi considerado de baixa qualidade. Para benralizumabe, hospitalização e redução do corticosteroide sistêmico foram de qualidade moderada, os demais tiveram uma qualidade classificada como alta. Para mepolizumabe, por sua vez, apenas o corticosteroide sistêmico teve qualidade moderada, todos os outros foram categorizados como alta qualidade.



**Tabela 1.** Benralizumabe – GRADE - Qualidade da evidência avaliada por desfecho.

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com Benralizumabe		Risco com Placebo	Diferença de risco com Benralizumabe
<b>Exacerbações #</b>											
2456 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	202/588 (34.4%)	261/1167 (22.4%)	<b>HR 0.62</b> (0.55 a 0.70)	344 por 1.000	<b>131 menos por 1.000</b> (de 155 menos para 103 menos)
<b>Controle dos sintomas</b>											
2359* (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Escala ACQ: a DM entre os grupos foi de -0,20, IC 95% -0,29 a -0,11, sugerindo redução nos sintomas nos que usaram benralizumabe. Mas se considera para esta escala alteração relevante quando alcança ao menos 0,5 pontos.				
<b>Qualidade de vida (avaliado com: escalas definidas pergunta PICO)</b>											
1541* (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Escala AQLQ: a DM foi 0,23; IC 95% 0,11 a 0,35. Uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo o uso do benralizumabe. Porém, considera-se nesta escala uma alteração relevante quando alcança ao menos 0,5 pontos.				
<b>Hospitalizações</b>											
1755 (3 ECRs)	não grave	grave &	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	66/590 (11.2%)	79/1167 (6.8%)	<b>HR 0.605</b> (0.443 a 0.826)	112 por 1.000	<b>44 menos por 1.000</b> (de 62 menos para 19 menos)
<b>Função Pulmonar (avaliado com: VEF1 pré BD, uso SC)*</b>											
1757 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Melhora no VEF1 médio (pré BD) de 0,10L no grupo que usou Benralizumabe (IC 95% 0,05 a 0,14L). Existe uma questão relacionada à significância clínica deste achado. Efeito modesto.				
<b>Redução de corticoide sistêmico (cálculos referem-se a redução &gt; ou = 50% dose basal)</b>											

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
222 (1 ECR)	não grave	grave @	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	28/77 (36.4%)	96/145 (66.2%)	<b>HR 1.821</b> (1.343 a 2.501)	364 por 1.000	<b>299 mais por 1.000</b> (de 125 mais para 546 mais)
<b>Efeitos adversos - segurança</b>											
2466 (5 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	621/837 (74.2%)	1212/1629 (74.4%)	<b>HR 0.986</b> (0.924 a 1.053). valor p = <b>NS</b>		

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; BD: broncodilatador; DM: Diferença média; NS: não significativo; SC: subcutâneo; VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório Forçado. \*Farne et al.

#- a exacerbação teve uma variabilidade de caracterização de estudo para estudo, mas aqui, para análise apenas foram usados 3 ensaios com definições similares deste e metodologicamente consistentes.

&-em alguns estudos as hospitalizações foram registradas como 'exacerbação associada a hospitalização', outros usaram 'exacerbação levando à emergência e/ou hospitalização', estas diferenças podem afetar a consistência dos resultados entre estudos diferentes.

@- a despeito de ter sido um estudo com baixo risco de viés, há um certo grau de heterogeneidade entre os pacientes, quer na gravidade da doença ou nas doses de corticosteróides orais usadas pelos mesmos.

**Tabela 2.** Mepolizumabe – GRADE - Qualidade da evidência avaliada por desfecho.

Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com Mepolizumabe		Risco com Placebo	Diferença de risco com Mepolizumabe
<b>Exacerbações</b>											
936* (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	229/468(48,9%)	155/468 (33,19%)	<b>HR 0.45</b> (0.36 a 0.55)	489 por 1.000	<b>228 menos por 1.000</b> (de 274 menos para 180 menos)
<b>Controle de sintomas</b>											
936* (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Escala ACQ: Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. A diferença média entre os grupos foi de -0,16 (IC 95%:-0,39 a 0,07), -0,27 (IC 95%:-0,51 a 0,04) e -0,20 (IC 95%: -0,43 a 0,03) nas comparações entre placebo e mepolizumabe 75 mg ou 250 mg ou 750 mg, respectivamente. (Considera-se para esta escala alteração relevante quando alcança ao menos 0,5 pontos)				
<b>Qualidade de Vida</b>											
706 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em relação à escala ACLQ: a média da diferença entre os grupos foi de -0,42, (IC 95% -0,56 a -0,28). (Considera-se para esta escala alteração relevante quando alcança ao menos 0,5 pontos)				
<b>Hospitalização</b>											
936 (2 ECRs)	não grave	grave &	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	76/471 (16.1%)	28/468 (6.0%)	<b>HR 0.31</b> (0.13 a 0.73)	161 por 1.000	<b>111 menos por 1.000</b> (de 140 menos para 44 menos)
Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados				
<b>Função Pulmonar (VEF1)</b>											
936* (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Um aumento médio de VEF1 (pré BD) de 0.11 L, IC 95% 0,06 a 0,17. Aumento modesto de significado clínico duvidoso. E a variabilidade dos testes em um indivíduo numa mesma sessão pode ser de até 0,12L*				
<b>Redução no corticosteróide sistêmico (redução da dose em 50% ou mais. Obs: estudo Nair et al= grupo de dose 750mg mepolizumabe- excluído dos cálculos)</b>											

135 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕# ALTA	37/69 (53.6%)	22/66 (33.3%)	<b>RR 0.62</b> (0.41 a 0.93)	536 por 1.000	<b>204 menos por 1.000</b> (de 316 menos para 38 menos)
<b>Segurança (efeitos adversos)</b>											
1205 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	382/507 (75.3%)	511/698 (73.2%)	Não houve diferença estatisticamente significativo entre a ocorrência de efeitos adversos (totais) entre os dois grupos de tratamento.		

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; BD: broncodilatador; DM: Diferença média; NS: não significativo; SC: subcutâneo; VEF1: Volume expiratório Forçado. \* Farne et al 2016.

&-alguns estudos as hospitalizações foram registradas como 'exacerbação associada a hospitalização', outros usaram 'exacerbação levando à emergência e/ou hospitalização', estas diferenças podem afetar a consistência dos resultados entre estudos diferentes.

#- a despeito de ter sido considerada evidência com alto grau de certeza, ressalta-se que são dados de um só estudo com amostra de 135 pacientes

## 6.8 Limitações

Alguns pontos que devem ser destacados como limitações: alguns estudos avaliados eram de fase dois, parte dos ensaios analisados (os mais antigos em especial) utilizaram doses das medicações bem distintas daquelas recomendadas pelas bulas, chegando a 100 mg para benralizumabe e até 750 mg para mepolizumabe. Os estudos foram todos controlados por placebo. Um aspecto relevante que poderia ter influenciado em achados pouco robustos é uma heterogeneidade na classificação e na inclusão dos pacientes, em alguns estudos: os casos de asma moderada, não necessariamente apresentarão a mesma resposta dos pacientes com doença grave. Por fim, alguns dados de pacientes com diferentes níveis de eosinofilia foram contabilizados por alguns autores de forma semelhante e de forma diversa por outros.

## 6.9. Interpretação dos dados

Os dados disponíveis sobre o uso de benralizumabe e mepolizumabe, anticorpos monoclonais humanizados contra IL-5, em pacientes com asma eosinofílica grave, sem controle adequado, indicam haver um bom nível de segurança, com poucos efeitos adversos graves (as situações de gravidade nos estudos clínicos, quando se fizeram presentes, não estavam associados aos medicamentos e sim à doença de base, a asma) e se associam a redução nas exacerbações, nas hospitalizações e idas à emergência em decorrência de agudização.

Em relação aos desfechos função pulmonar, pontuação de escores de sintomas de asma e da qualidade de vida relacionada com a asma ACQ ou AQLQ, alguns estudos indicam melhora estatisticamente significativa, outros não. Porém, mesmo naqueles casos nos quais existe uma diferença estatisticamente significativa, a significância clínica e a magnitude dos (possíveis) efeitos são muito pequenas, se de fato existem. Ou seja, alterações nas escalas de qualidade de vida e de sintomas, inferiores a 0,5 pontos (o que não é considerado relevante para estes instrumentos – como já foi mencionado ao longo do texto) ou melhora no VEF1 em torno de 0,10 litros, não teriam uma tradução clínica de nota.

Comparado ao placebo, tanto benralizumabe quanto mepolizumabe resultaram em reduções significativas do número de exacerbações, bem como no aumento do tempo até a primeira exacerbação. Isso resultou na redução do número de hospitalizações ou idas a serviços de emergência durante o período avaliado para os dois medicamentos.

No que diz respeito ao uso de CO, o tratamento com benralizumabe resultou em uma chance quatro vezes maior de redução do CO em até oito semanas, em relação ao placebo. Para o mepolizumabe, os resultados foram contraditórios, sendo que em um estudo o tempo de uso de CO foi semelhante entre os grupos intervenção e controle (placebo). Dois estudos, em contrapartida, mostraram que houve redução significativa na dose de CO com mepolizumabe.

Quanto à segurança dos medicamentos, a frequência de eventos adversos gerais foi semelhante entre os grupos na maioria dos estudos, tanto para benralizumabe, quanto mepolizumabe. Os principais eventos reportados foram cefaleia e nasofaringite. Quanto aos eventos adversos graves, não houve diferença estatisticamente significativa entre



placebo e benralizumabe, mas identificou-se menor risco destes eventos na comparação mepolizumabe vs. placebo, o que pode ser decorrente da diminuição de eventos ligados a episódios de exacerbação da asma.

## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Propôs-se uma análise de custo-efetividade, construída, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde (44). As características principais e pressupostos centrais do modelo construído são mencionados no Quadro 14 (abaixo):

**Quadro 14.** Características principais da avaliação econômica.

População-alvo e subgrupos	Portadores de <b>asma eosinofílica grave</b> , sem controle adequado da doença, com o uso de corticosteroides inalatórios (com ou sem corticosteroides sistêmicos) e LABA em doses otimizadas.
Contexto e localização	O contexto das análises empreendidas é o sistema público de saúde brasileiro, SUS.
Tipo de estudo	A avaliação escolhida foi custo-efetividade.
Perspectiva do estudo	Perspectiva adotada, SUS
Comparadores	Por se tratar da avaliação de um medicamento novo, em adição ao tratamento otimizado da asma eosinofílica, o comparador escolhido vem a ser placebo ou nada, associado ao uso em doses otimizadas de LABA + CI e corticoide sistêmico.
Horizonte temporal	A despeito de ser uma doença de caráter crônico, o horizonte temporal adotado foi de 20 anos
Taxa de desconto	A taxa de desconto adotada foi de 5% ao ano.
Escolha dos desfechos de saúde	Exacerbação seguida de hospitalização ou ida à emergência foram os desfechos de interesse
Mensuração da efetividade	Os dados da literatura utilizados na avaliação econômica e modelagem construída foram obtidos por revisão sistemática, também apresentada neste PTC
Estimativa de recursos e custos	Os custos associados aos medicamentos foram obtidos no SIASG, os custos de tratamento e hospitalização vieram da tabela do SUS. As probabilidades de transição do modelo vieram da literatura (revisão sistemática incluída no PTC)
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	Real.
Método de modelagem	Optou-se por um modelo de estados transicionais. Foi construído um Modelo de Markov com ciclos temporais de 1 ano por se tratar de uma doença crônica e pelos dados utilizados na modelagem terem sido aferidos em episódios por ano.

### 7.1 Metodologia

#### População alvo

Pacientes com 18 anos ou mais, portadores de asma grave refratária

#### Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS

## Comparadores

Foi utilizada como comparação a terapia considerada '*standard of care*' (SOC) consistindo da associação LABA + corticosteróide inalatório e adição ou não de corticosteróide sistêmico. Os inibidores de IL-5 são considerados terapias adicionadas, ou seja, todos têm de estar usando o chamado SOC.

## Horizonte Temporal

Foi adotado um horizonte temporal de 20 anos.

## Taxa de desconto.

Seguindo as diretrizes brasileiras, aplicou-se taxas de 5% de desconto ao ano.

## Desfechos de interesse propostos

Foram utilizados no modelo: **exacerbação** (que foi o desfecho primário na maioria dos estudos primários para ambos os medicamentos, a exceção foi de um estudo para cada uma das medicações, que teve como desfecho primário a redução no corticosteroide sistêmico) e **hospitalização** (escolhida por permitir ser de aferição mais objetiva e uma valoração de custos conhecida, além de ser, dentre todos os desfechos avaliados, aquele mais 'próximo' de um desfecho duro).

## Custos

Os dados dos custos dos medicamentos no SIASG foram obtidos via BPS. Os dados sobre valores de procedimentos hospitalização e consulta foram extraídos da TABNET-DATASUS (45) e AUDITASUS (46).

## Eficácia

Optou-se por utilizar as probabilidades de transição da revisão Cochrane de Farne et al (39) incluída na revisão sistemática. Isso foi feito considerando a alta qualidade da evidência.

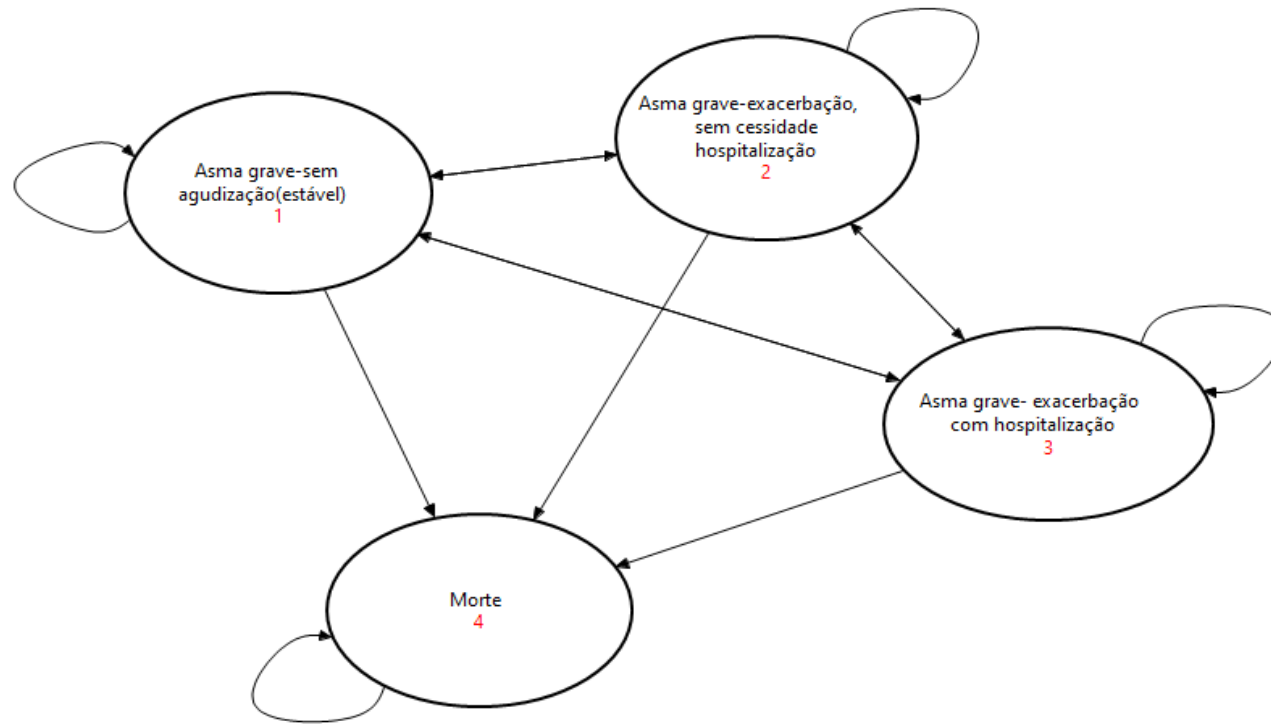
As probabilidades para os desfechos pré-estabelecidos foram analisadas e utilizadas no modelo construído. A estrutura do modelo de estados transicionais adotados está representada na **Figura 4**. Sobre esta estrutura, foi conduzido um Markov, no TreeAge Pro 2020. Foi calculada a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), que corresponde ao custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo medicamento, no contexto de cada um dos medicamentos em avaliação.

**Quadro 15.** Dados utilizados no Modelo de Markov.

Itens	Dados	Máx ou variação	Fonte
Taxa de mortalidade em asmáticos no Brasil	0,088 %	1,033%	TAB-NET DATASUS (45) Graudenz et al 2017 (47)
Taxa de hospitalização por asma no Brasil	110,9 /100 mil	-----	Cardoso et al, 2017 (48)
Frequência de exacerbações em pacientes usando LABA+CI	34%	-----	Farne et al, 2016 (42)
Frequência de hospitalizações por exacerbações em pacientes usando LABA+CI	11%	165	Farne et al, 2016 (42)
Episódios de exacerbação de asma evitados com uso de benralizumabe (em 1 ano)	131/1.000	155-103/1.000	Farne et al, 2016 (42)
Episódios de exacerbação de asma evitados com uso de mepoluzimabe (em 1 ano)	528/1.000	615-432/1.000	Farne et al, 2016 (42)
Hospitalizações por agudização de asma evitadas com uso de benralizumabe (em 1 ano)	44/1.000 Taxa 6%	62-19/1.000	Farne et al, 2016 (42)
Hospitalizações por agudização de asma evitadas com uso de mepoluzimabe (em 1 ano)	111/1.000 Taxa 6,8%	140-44/1.000	Farne et al, 2016 (42)
Custo anual médio do tratamento c. benralizumabe (por pessoa)	R\$ 74.187,68	-----	SIASG (49)
Custo anual médio do mepoluzimabe	R\$ 37.802,31	-----	SIASG (49)
Custo anual médio da associação LABA+CI	R\$ 168,00	-----	SIASG (49)
Custo médio direto da hospitalização por exacerbação (3 dias)	R\$ 889,22	-----	TAB-NET DATASUS (45), AUDITA SUS (46), Cardoso et al 2017 (48)
Custo médio direto da exacerbação sem hospitalização*(Código SIGTAP: 03.01.01.007-2)	R\$ 10,00	-----	TAB-NET DATASUS (45)

\*Considerou-se para este uma consulta clínica no posto de saúde.

Para o modelo utilizado, foram considerados quatro estados possíveis (**Figura 4**): asma grave sem crise/estável, asma grave em exacerbação sem necessidade de atendimento hospitalar, asma em exacerbação com necessidade de internação hospitalar (ou atenção em emergência) e morte. Cada ciclo foi definido com a duração de um ano (o modelo completo, com probabilidades e custos está no Apêndice VII).



**Figura 4.** Diagrama de Markov.

## Pressupostos do Modelo

- I. A história natural e possíveis eventos foi considerada semelhante, independente do sexo e da idade do paciente, quando recebeu o diagnóstico de asma ou quando iniciou com a intervenção medicamentosa aqui avaliada.
- II. Definiu-se que todos os pacientes estariam em uso de LABA, somado a corticosteroide e que haveria acréscimo da terapia conforme o braço: inibidor de IL-5 ou placebo. E que os custos deste regime de tratamento comum seriam considerados iguais em todos os indivíduos (portanto sem necessidade de ser computado).
- III. Definiu-se que as probabilidades para cada evento (ex. exacerbação, hospitalização) não se alteravam ao longo do tempo ou do momento em que ocorriam.
- IV. A despeito da complexidade da asma, utilizou-se uma simplificação dos possíveis fatores que influenciam na doença e apenas a adição do tratamento novo foi considerada como o determinante da mudança nos eventos de interesse.
- V. Para reduzir parte da heterogeneidade dos estudos utilizados na obtenção das estimativas de probabilidades, procurou-se agrupar estudos que tenham utilizado doses e regimes de tratamento semelhantes entre si e com aquilo que é recomendado em bula em relação ao uso dos medicamentos 'na vida real'.
- VI. Os ciclos utilizados no modelo foram de um ano, pois os desfechos de maior interesse no modelo foram em sua maioria reportados como taxas de ocorrência ao longo de um ano nos ECRs.
- VII. Os efeitos adversos foram similares em frequência e gravidade nos dois braços de tratamento, tanto para o benralizumabe quanto para o mepolizumabe. Ambos os grupos apresentaram como efeitos adversos mais frequentes quadros sugestivos de infecção de vias aéreas superiores (IVAS), faringite em especial, de intensidade leve. Entre os inibidores de IL-5, a cefaleia também é comum, mas de intensidade leve. Os efeitos adversos graves foram infrequentes e não atribuíveis de uma forma geral aos inibidores de IL-5, e se traduziram em exacerbações de asma e complicações desta doença.

## Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e a robustez da análise de custo-efetividade. Uma análise de sensibilidade determinística, onde foram variadas as probabilidades e custos adotados no modelo, foi realizada a fim de verificar as mudanças no RCEI final. Para os valores mínimos e máximos foram utilizados os descritos na literatura; os custos foram variados em - 20% e + 20% de forma arbitrária. Toda a modelagem foi feita no software TreeAge Pro 2020.

## 7.2 Resultados

A RCEI para cada um dos medicamentos aqui avaliados: benralizumabe e mepolizumabe (**Tabela 3**) foi calculada em função do tratamento chamado de SOC (*'standard of care'*), que conforme o recomendado GINA (18) para estes pacientes deve incluir LABA+CI (como foi exposto ao longo deste PTC).



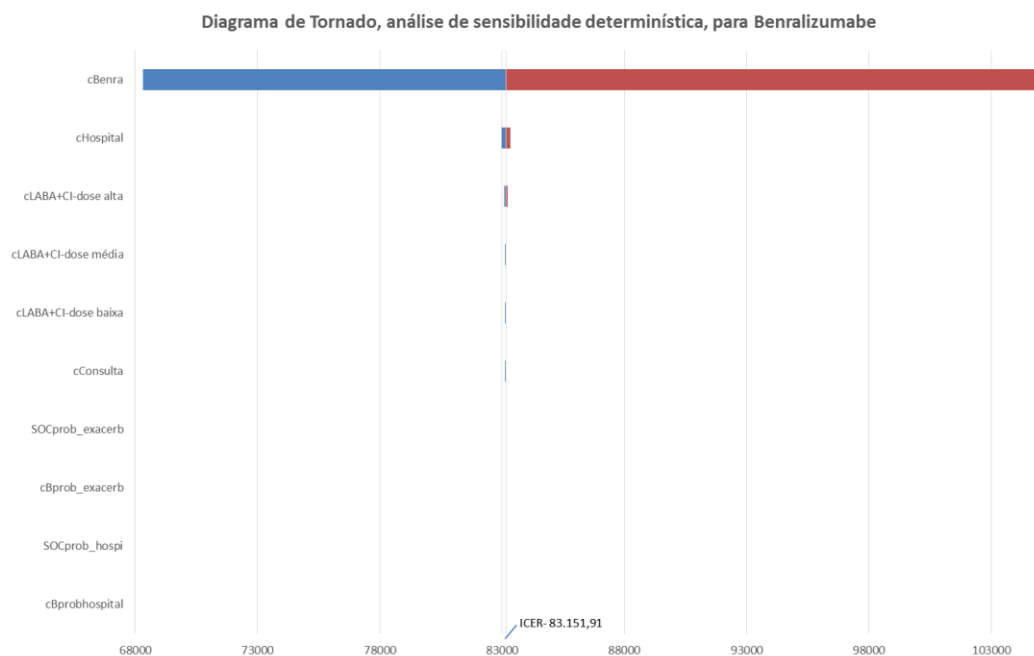
Na **Tabela 3** constam os valores de custo, efetividade, efetividade incremental e razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Ao se avaliar benralizumabe comparado ao tratamento 'SOC', a RCEI obtida foi de R\$ 83.151,91 e na comparação com mepolizumabe, a RCEI foi R\$ 18.910,74 por episódio de exacerbação com necessidade de hospitalização evitado.

**Tabela 3.** Custo incremental anual, efetividade incremental e razão de custo efetividade incremental das opções de tratamento avaliadas.

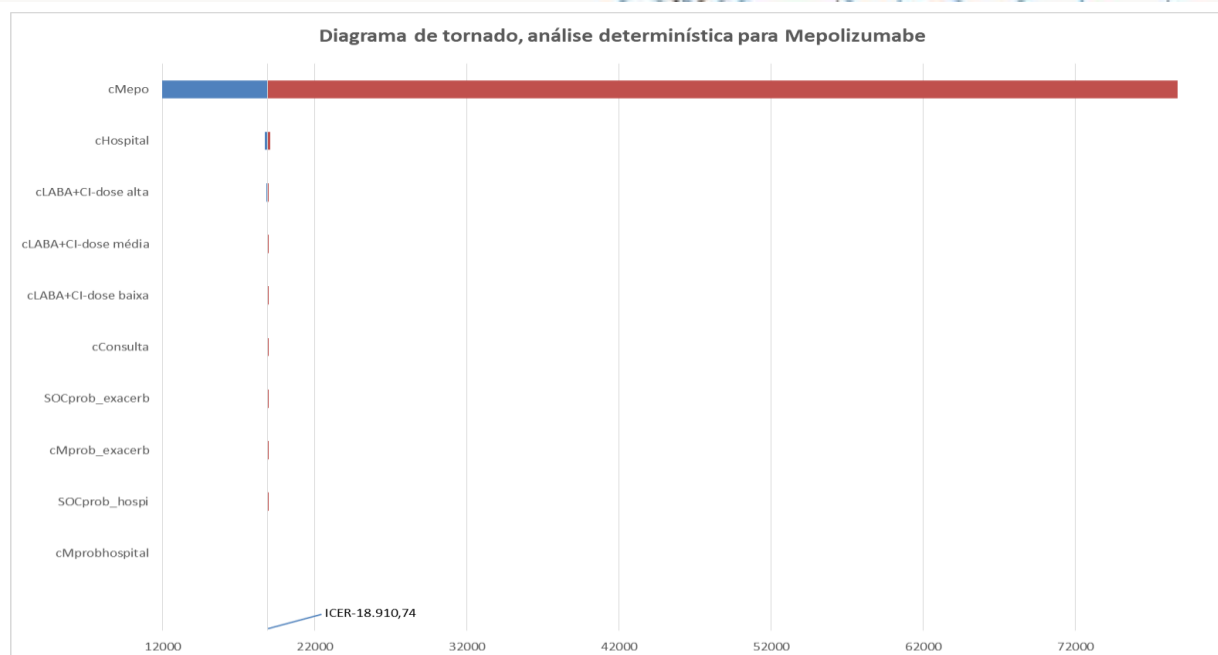
Estratégia	Custo anual (R\$)	Custo anual incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI	NMB*	RCE
<b>Excluindo estratégias dominadas</b>							
SOC	182,37		0,84			182,37	217,11
<b>Todas as estratégias</b>							
SOC	182,37	0	0,84	0	0	182,37	217,11
M	37.814,74	37.632,37	2,84	1,99	18.910,74	37.814,74	13.315,05
B	79.176,68	78.994,31	1,89	1,05	83.151,91	79.176,68	41.892,42

SOC-'standard of care'= LABA+CI; M = mepolizumabe; B = benralizumabe; NMB = *net monetary benefit*; RCEI = razão de custo-efetividade incremental; RCE = razão de custo-efetividade.

Por fim, sobre a avaliação econômica empreendida, fez-se uma análise de sensibilidade, com variação dos custos, que foi ilustrada por meio de diagrama de tornado gerado no programa TreeAge ( e Figura 6). Ao se analisar o diagrama de tornado, em ambos os casos fica claro que o principal determinante é o custo dos imunobiológicos. Tanto para o benralizumabe quanto para o mepolizumabe, o preço dos medicamentos tem um papel preponderante, muito superior ao de qualquer outro item incluído na composição das despesas.



**Figura 5.** Diagrama de Tornado, análise de sensibilidade determinística, para Benralizumabe.



**Figura 6.** Diagrama de Tornado, análise de sensibilidade determinística, para Mepolizumabe.

A avaliação realizada indica que, a despeito de haver algum incremento na efetividade em relação às exacerbações clínicas (determinando atenção hospitalar ou não), a efetividade incremental está associada a um grande incremento no custo necessário para o financiamento destes tratamentos.

## 8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 8.1 Metodologia

Foi feita uma avaliação do impacto orçamentário da possível incorporação de cada um dos medicamentos ao longo de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO (50), do Ministério da Saúde. A presente análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação do benralizumabe e do mepolizumabe para o tratamento da asma grave não controlada com associação de CI em dose alta + LABA com ou sem corticoide oral em pessoas com 18 anos ou mais. Os dados utilizados encontram-se nas **Tabelas 8 e 9**.

Segundo dados do SABEIS<sup>47</sup> (última atualização em 2019), o número de pessoas que recebe a associação formoterol+budesonida, via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS, seria de aproximadamente 185 mil pessoas e este número foi o adotado como sendo a base da população de interesse para a inclusão dos inibidores de IL-5. A esse número, aplicou-se a taxa de crescimento populacional, de 0,077% ao ano, informada pelo IBGE (51) desde 2019 até 2025 para obtenção da população de asmáticos no período de interesse (2021 a 2025). Adicionalmente, aplicou-se a prevalência de asma eosinofílica grave refratária de 40% para obtenção da população elegível, baseada em estudo de prevalência brasileiro (52).

A população elegível estimada para período, com base nos parâmetros supracitados pode ser vista no **Quadro**

16.

**Quadro 16.** Estimativa da população elegível para o período de 2021 a 2025.

	2021	2022	2023	2024	2025
População asma SABEIS	187.815	189.261	190.719	192.187	193.667
População asma eosinofílica grave	75.126	75.705	76.288	76.875	77.467

No que tange aos custos, foi considerado somente o custo de aquisição dos medicamentos. Para o cálculo anual dos custos, foram consideradas as posologias indicadas em bula, conforme descrito anteriormente. Assim, os custos utilizados podem ser vistos no **Quadro 17**.

**Quadro 17.** Posologias e custos dos medicamentos considerados na AIO.

Medicamento	Posologia	Doses anuais	Unitário (SIASG)	Anual
Benralizumabe	30 mg a cada 4 semanas nas primeiras três doses; a partir de então, a cada 8 semanas	8 doses	R\$ 9.273,46	R\$ 74.187,68
Formoterol + budesonida (frasco 60 doses)	2 jatos 1x/dia	12 frascos	R\$ 14,00	R\$ 168,00
Mepolizumabe	100 mg a cada 4 semanas	13 doses	R\$ 2.907,87	R\$ 37.802,31

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados cinco cenários (**Quadro 18**). As taxas de difusão e acesso às novas tecnologias correspondem a pressupostos adotados.

**Quadro 18.** Cenários considerados na AIO.

Cenário	Descrição
Base	100% dos pacientes receberiam formoterol + budesonida
Mepo DIF	Pressupõe-se que 30% dos pacientes elegíveis teriam acesso ao mepolizumabe; O mepolizumabe seria incorporado a uma taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%; 100% dos pacientes elegíveis receberiam formoterol + budesonida.
Benra DIF	Pressupõe-se que 30% dos pacientes elegíveis teriam acesso ao benralizumabe; O benralizumabe seria incorporado a uma taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%; 100% dos pacientes elegíveis receberiam formoterol + budesonida.
Mepo/benra DIF	Pressupõe-se que 30% dos pacientes elegíveis teriam acesso ao benralizumabe ou mepolizumabe; O benralizumabe e o mepolizumabe seriam incorporados a uma taxa de difusão combinada de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%; Os medicamentos teriam participação igualitária no mercado. 100% dos pacientes elegíveis receberiam formoterol + budesonida.
Mepo/benra 100% DIF	Pressupõe-se que 100% dos pacientes teriam acesso ao mepolizumabe ou benralizumabe; O benralizumabe e o mepolizumabe seriam incorporados a uma taxa de difusão combinada de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%; Os medicamentos teriam participação igualitária no mercado. 100% dos pacientes elegíveis receberiam formoterol + budesonida.

## 8.2 Resultados

Considerando taxas de acesso de 30% e de difusão de 30% a 50%, a incorporação do mepolizumabe resultaria em impacto incremental de R\$ 1.733.726.501,20 e do benralizumabe de R\$ 3.402.467.914,76, ambos em cinco anos. Mantendo-se as mesmas taxas, porém considerando que ambos os medicamentos seriam incorporados, o impacto incremental em cinco anos seria de R\$ 2.568.097.207,98. Em um cenário menos provável, considerou-se que 100% dos pacientes com asma grave refratária teriam acesso a um dos dois medicamentos (com participações de mercado igualitárias) e que a incorporação ocorreria a uma taxa de difusão de 30% a 50%. Nesse caso, o impacto incremental em cinco anos seria de R\$ 8.637.520.165,98 (**Quadro 19**).

**Quadro 19.** Impacto orçamentário anual e em cinco anos da incorporação de benralizumabe e/ou mepolizumabe, em diferentes cenários.

Cenário	Impacto orçamentário (R\$)					
	2021	2022	2023	2024	2025	Total 5 anos
Base	12.621.187,38	12.718.370,53	12.816.301,98	12.914.987,50	13.014.432,91	64.085.280,30
Mepo DIF	268.215.850,61	313.208.236,35	358.877.602,31	405.231.706,40	452.278.385,83	1.797.811.781,50
<b>Inc mepo DIF</b>	<b>255.594.663,23</b>	<b>300.489.865,83</b>	<b>346.061.300,34</b>	<b>392.316.718,89</b>	<b>439.263.952,92</b>	<b>1.733.726.501,20</b>
Benra DIF	514.230.086,03	602.434.872,22	691.967.523,42	782.843.259,08	875.077.454,31	3.466.553.195,06
<b>Inc Benra DIF</b>	<b>501.608.898,65</b>	<b>589.716.501,69</b>	<b>679.151.221,44</b>	<b>769.928.271,57</b>	<b>862.063.021,40</b>	<b>3.402.467.914,76</b>
Mepo/benra DIF	391.222.968,32	457.821.554,29	525.422.562,87	594.037.482,74	663.677.920,07	2.632.182.488,28
<b>Inc mepo/benra DIF</b>	<b>378.601.780,94</b>	<b>445.103.183,76</b>	<b>512.606.260,89</b>	<b>581.122.495,23</b>	<b>650.663.487,16</b>	<b>2.568.097.207,98</b>
Mepo benra 100% + DIF	1.274.627.123,85	1.515.473.205,52	1.740.728.291,24	1.969.362.452,87	2.201.414.372,81	8.701.605.446,28
<b>Inc mepo/benra 100% + DIF</b>	<b>1.262.005.936,46</b>	<b>1.502.754.834,99</b>	<b>1.727.911.989,26</b>	<b>1.956.447.465,36</b>	<b>2.188.399.939,90</b>	<b>8.637.520.165,98</b>

Legenda: Benra - benralizumabe; DIF - difusão; Inc - incremental; Mepo - mepolizumabe.

## 8.3 Limitações

A presente AIO apresenta como limitações o fato de terem sido considerados somente os custos de aquisição dos medicamentos, desconsiderando-se os efeitos deles em relação à eficácia e à segurança. Ressalta-se, também, que as taxas de acesso e de difusão das tecnologias foram adotadas arbitrariamente, dado que não foram localizados estudos que tenham avaliado estes parâmetros. Considerando as limitações do modelo, os resultados devem ser interpretados com cautela.

## 9. ACEITABILIDADE

Benralizumabe e mepolizumabe são medicamentos de administração subcutânea, o que pode gerar dificuldades no início do tratamento, no que diz respeito à habilidade para administrar o medicamento. Entretanto, são de uso mensal ou bimestral, no caso do benralizumabe após as três primeiras aplicações, o que pode representar maior comodidade quanto ao uso. Deve-se considerar, entretanto, que ambas são terapias adicionais aos cuidados padrão.

## 10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A implementação das tecnologias será direcionada à assistência farmacêutica do SUS e o financiamento será debatido pela Comissão Tripartite.

## 11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A agência canadense CADTH e o NICE têm recomendações específicas para ambos os medicamentos. Em 2017, o NICE fez uma avaliação referente ao mepolizumabe (53) para o *National Health System* (NHS) do Reino Unido e em 2019 sobre o benralizumabe (54).

No Reino Unido, o mepolizumabe foi, após avaliação do NICE, incluído no NHS para pacientes com asma alérgica grave com quatro ou mais exacerbações nos últimos 12 meses, uma contagem de eosinófilos de 300 ou mais células por mL e uso de prednisona numa dose média diária de ao menos 5 mg por ao menos seis meses. Houve um acordo com a companhia fabricante para o medicamento ser fornecido com um desconto previamente definido com o NHS, num esquema de “*patients access scheme*”. Dois anos depois, foi feita uma avaliação do benralizumabe, pelo NICE que indicou: se avaliado num contexto no qual o comparador é apenas o tratamento padrão (SOC), este medicamento não é custo-efetivo no contexto do NHS; se for comparado com mepolizumabe, este passaria a ser custo-efetivo para o NHS. A conclusão do NICE é que no contexto do NHS o benralizumabe seria uma opção para aqueles pacientes que já seriam elegíveis para o mepolizumabe, não havendo qualquer evidência de que um fosse superior ao outro. O comitê avaliador definiu regras estritas para definir aqueles que poderiam ser candidatos ao uso, assim foram considerados elegíveis pacientes com quatro ou mais exacerbações nos últimos 12 meses, uma contagem de eosinófilos de 300 ou mais células por mL. Dois aspectos relevantes no caso do Reino Unido é que ambos os medicamentos foram apresentados com proposta de preços inferiores ao mercado e que os pacientes incluídos para uso destes vem sendo seguidos num estudo, para avaliar a eficácia no mundo real.

No Canadá, a CADTH avaliou a eficácia de ambos, considerando-a boa, mas inferior ao apresentado pelo fabricante. O preço dos medicamentos foi considerado elevado, mas, a partir da redução do preço e de critérios de uso bem definidos, foram publicadas recomendações de reembolso destes dois medicamentos, porém, os critérios para que isto ocorra são bem estritos e o subgrupo de pacientes para os quais se recomenda o uso é semelhante aos estabelecidos pelo Reino Unido (55,56).

## 12. 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 localizar medicamentos potenciais para o tratamento da asma eosinofílica grave refratária.



Utilizaram-se os termos “*asthma*” e “*persistent asthma*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Asthma ) Status ( Phase 3 Clinical or Launched or Registered or Pre-registration ) Link to highest status )*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*.

No **Quadro 20** estão listados os medicamentos potenciais para a doença, de acordo com os critérios considerados nessa análise.

**Quadro 20.** Medicamentos potenciais para o tratamento da asma eosinofílica grave refratária.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para asma eosinofílica grave refratária
Masitinibe	Inibição das tirosina-quinases LYN, KIT e FYN	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Tezepelumabe	Inibidor da linfopoiética estromal tímica	Subcutânea, intravenosa	Fase 3 <sup>a,b</sup>	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

**Fontes:** www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 22/02/2021.**

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

<sup>a</sup> Concluído

<sup>b</sup> Ativo, não recrutando

O masitinibe é um inibidor das tirosina-quinases LYN, KIT e FYN, presentes em mastócitos, células epiteliais e dendríticas, relacionados aos processos patogênicos da asma (58). O medicamento está em fase 3 de pesquisa clínica para asma grave não controlada por corticoides orais (>5mg/dia) e alta dose de corticoides inalatórios + LABA (59,60). Resultados preliminares apontaram redução do número de exacerbações entre participantes dos estudos que receberam masitinibe, em comparação com placebo, independentemente dos níveis de eosinófilos na linha de base (58,61).

O tezepelumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG2-lambda mAb. Ele se liga à linfopoiética estromal tímica (TSLP, do inglês *Thymic Stromal Lymphopoietin*), uma citocina que tem sido relacionada à hiperresponsividade das vias aéreas, IgE, eosinofilia e à patofisiologia da asma. A TSLP estaria expressa em altos níveis em pessoas com asma grave e parece desempenhar papel chave nos processos inflamatórios da doença. A ligação do tezepelumabe ao TSLP inibe a interação dessa citocina com seu receptor, reduzindo seus efeitos inflamatórios (62,63). A eficácia desse agente, o primeiro de uma nova classe de anticorpos monoclonais, como terapia adjuvante na asma moderada a grave tem sido investigada em pacientes adultos e adolescentes (a partir dos 13 anos de idade) em estudos de fase 3 (64,65).

Foram localizados dois pedidos de patente para o mepolizumabe no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI). O pedido de patente PI 9510499-2 B1 depositado em 22/12/1995 e concedido em 28/07/2009. Além disso, foi

localizada a patente PI 9510824-6 A2, depositada em 22/12/1995, relacionada ao pedido de patente anteriormente citado e arquivada em 07/10/2014. A patente BR 112013016235-0 estará válida por 20 (vinte) anos contados a partir de 22/12/2011, observadas as condições legais. Com relação ao benralizumabe, não foram localizadas patentes vigentes (66).

### 13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura dispõe de evidências subsidiando o tratamento da asma eosinofílica grave, sem controle adequado, com os chamados inibidores de IL-5. Os estudos encontrados e analisados consistiram predominantemente de evidência de alta qualidade (9 em 12 dos ECRs e uma das duas RS foram consideradas com baixo risco de viés e alta qualidade metodológica). Há, no entanto, algumas limitações observadas nos ECR, em particular as definições de asma grave refratária utilizadas, que variaram entre alguns destes, resultando numa população heterogênea com indivíduos com doença moderada analisados junto com àqueles com doença grave (em um deles, por exemplo, pessoas com três exacerbações ao ano foram categorizadas como graves). Os regimes de administração dos medicamentos também levantam algumas questões e doses tão díspares quanto 100 mg para benralizumabe e 750 mg para mepolizumabe incluídas em algumas análises. Outros pontos como tempo de seguimento limitado ou inclusão de estudos de fase 2 podem comprometer os achados.

Em relação à eficácia destes dois medicamentos, como já foi mencionado, dados sobre o uso de benralizumabe e mepolizumabe, em pacientes com asma eosinofílica grave, sem controle adequado, indicam haver um bom nível de segurança, com poucos efeitos adversos e se associam a redução nas exacerbações, nas hospitalizações e idas à emergência em decorrência de agudização.

Em relação aos desfechos função pulmonar, pontuação de escores de sintomas de asma e da qualidade de vida relacionada com a asma ACQ ou AQLQ, alguns estudos indicam melhora estatisticamente significativa, outros não. Porém, mesmo naqueles casos nos quais existe uma diferença estatística, a significância clínica e a magnitude dos (possíveis) efeitos são muito pequenas, traduzindo-se em alterações nas escalas de qualidade de vida e sintomas inferiores a 0,5 pontos ou alterações de FEV1 em torno de 0,10 litros.

No que diz respeito à custo-efetividade, embora o benralizumabe e o mepolizumabe apresentem maior efetividade quando comparado ao cuidado padrão, ambos os medicamentos são mais custosos. Em relação ao tratamento disponível no SUS, benralizumabe apresenta RCEI de R\$ 83.151,91 e mepolizumabe de R\$ 18.910,74 por episódio de exacerbação com necessidade de hospitalização evitado. As análises de sensibilidade univariada mostram que os custos do mepolizumabe e do benralizumabe são aqueles que mais impactam na RCEI.

Quanto ao impacto orçamentário, considerando taxas de acesso de 30% e de difusão de 30% a 50%, a incorporação do mepolizumabe resultaria em impacto incremental de R\$ 1.797.811.781,50 e do benralizumabe, de R\$ 3.466.553.195,06, ambos em cinco anos. Mantendo-se as mesmas taxas, porém considerando que ambos os

medicamentos seriam incorporados, o impacto incremental em cinco anos seria de R\$ 2.632.182.488,28. Deve-se considerar que o modelo apresenta incertezas relativas às taxas de acesso e de difusão adotadas.

Ainda sobre os medicamentos avaliados neste PTC, há relatórios de avaliação com recomendações de incorporação no Reino Unido (produzido pelo NICE) e no Canadá (CADTH) que levaram à adoção dos medicamentos nestes sistemas públicos, a despeito de aspectos de custo. Observa-se, porém, que em ambos países houve propostas dos fabricantes de preço inferiores ao praticado no mercado. E ainda mais relevante, a incorporação se deu com recomendações de uso bem restritas, delimitando uma população alvo de gravidade comprovada da doença, assegurando otimização terapêutica antes da adição destes medicamentos, com critérios de interrupção e um seguimento periódico destes pacientes, o que ao menos no Reino Unido recebeu o formato de um estudo de seguimento, criado com a intenção de produzir dados de mundo real e contrapor estes àqueles dos ensaios clínicos que levaram à decisão de incorporação.

Além dos aspectos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, a decisão de incorporar os medicamentos inibidores de IL-5 deve ponderar os diferentes contextos regionais, em relação à disponibilidade de uma rede de assistência para estes pacientes, assim como verbas para as terapias que influenciam de forma relevante as recomendações de adoção ou não deste grupo de medicamentos.

#### **14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Diante do exposto, os membros presentes na 95ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, em 04 de março de 2021, deliberaram desfavoravelmente à incorporação do benralizumabe e do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária. Foi considerado que, apesar de promover redução do número de exacerbações com necessidade de hospitalização, o tratamento é oneroso, resultando em impacto orçamentário elevado.

## 15. REFERÊNCIAS

1. GINA. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2020.
2. WHO. Asthma - WHO. WHO. 2020.
3. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Dec;142(6 Pt 1):1351–8.
4. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ.* 2014 Nov;349:g5517.
5. Brand S, Kesper DA, Teich R, Kilic-Niebergall E, Pinkenburg O, Bothur E, et al. DNA methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jun;129(6):1602-10.e6.
6. Perera F, Tang W, Herbstman J, Tang D, Levin L, Miller R, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS One.* 2009;4(2):e4488.
7. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr Respir Rev.* 2013 Jan;13 Suppl 2:S9-15.
8. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, Genuneit J, Cookson WOCM, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med.* 2011 Feb;364(8):701–9.
9. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001–2010. *NCHS Data Brief.* 2012 May;(94):1–8.
10. Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 May;60(17):547–52.
11. 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. *Eur Respir J.* 2014 Feb;43(2):343–73.
12. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr.* 2014 Mar;32(1):114–25.
13. Simões SM, Cunha SS, Barreto ML, Cruz AA. Distribution of severity of asthma in childhood. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(5):417–23.
14. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health.* 2012 Mar;12:204.
15. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma. Ministério da Saúde. 2013.
16. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin Adalberto Sperb, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. Vol. 46, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. scielo ; 2020.
17. BRASIL. PORTARIA Nº 1.317, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. *Diário Oficial da União.* 2013.
18. GINA. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. GINA. 2010.
19. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. Vol. 53, *The European respiratory journal*. England; 2019.
20. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;31(2–3):279–88.
21. Anis AH, Lynd LD, Wang XH, King G, Spinelli JJ, Fitzgerald M, et al. Double trouble: impact of inappropriate use of asthma medication on the use of health care resources. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can.* 2001 Mar;164(5):625–31.
22. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Oct;164(8 Pt 1):1392–7.
23. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y-Z, Ohlsson S V, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England).* 2003 Mar;361(9363):1071–6.
24. Fasenra® (benralizumabe) [bula de medicamento]. Cotia: AstraZeneca; 2021.



25. Nucala® (mepolizumbe) [bula de medicamento] [Internet]. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline; 2019. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
26. ANVISA. Consultas [Internet]. ANVISA. 2021 [cited 2020 Jan 10]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados>.
27. Julian PT Higgins DGA and JAS on behalf of the CSMG and the CBMG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. The Cochrane Collaboration.
28. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;
29. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014 Nov;2(11):879–90.
30. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015 Jan;33(1):14–20.
31. 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  $\beta$ (2)-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2016 Oct;388(10056):2115–27.
32. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2016 Oct;388(10056):2128–41.
33. Park H-S, Kim M-K, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, et al. A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(3):135–45.
34. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Jun;376(25):2448–58.
35. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009 Mar;360(10):973–84.
36. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009 Mar;360(10):985–93.
37. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012 Aug;380(9842):651–9.
38. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep;371(13):1189–97.
39. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep;371(13):1198–207.
40. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017 May;5(5):390–400.
41. Tian B-P, Zhang G-S, Lou J, Zhou H-B, Cui W. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma*. 2018 Sep;55(9):956–65.
42. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>
43. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
44. BRASIL. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
45. DATASUS. Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. Ministério da Saúde. 2021. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
46. AUDITASUS. Custo médio de internações SUS, por especialidade (uf). Ministério da Saúde. 2021.
47. Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira R de P. Trends in asthma mortality in the 0- to 4-year and 5- to 34-year age groups in Brazil. *J Bras Pneumol publicacao Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2017;43(1):24–31.



48. Cardoso T de A, Roncada C, Silva ER da, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol publicacao Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 2017;43(3):163–8.
49. DATASUS. Banco de Preços em Saúde [Internet]. Ministério da Saúde. 2021. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>
50. BRASIL. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2020 Jul 15]. 76 p. Available from: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
51. IBGE. Estimativas da População 2020 [Internet]. IBGE. 2020 [cited 2020 Nov 23]. Available from: [https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2020/estimativa\\_dou\\_2020.pdf](https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2020/estimativa_dou_2020.pdf)
52. Athanazio R, Stelmach R, Antila M, Machado A, Arruda LK, Neto A, et al. Cross-sectional, observational study to estimate the prevalence of the eosinophilic phenotype for Brazilian patients with severe asthma: the BRAEOS study. *Eur Respir J [Internet]*. 2020 Sep 7;56(suppl 64):205. Available from: [http://erj.ersjournals.com/content/56/suppl\\_64/205.abstract](http://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/205.abstract)
53. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance [TA431]. NICE. 2021.
54. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance [TA565] [Internet]. NICE. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565>
55. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - BENRALIZUMAB (FASENRA — ASTRAZENECA CANADA INC.) [Internet]. CADTH. 2019. Available from: [www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0592-fasenra-cdec-rec-march-29-19.pdf](http://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0592-fasenra-cdec-rec-march-29-19.pdf)
56. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). No CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - MEPOLIZUMAB (NUCALA — GLAXOSMITHKLINE INC.). CADTH. 2019.
57. Patterson MF, Borish L, Kennedy JL. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: a review. *J Asthma Allergy*. 2015;8:125–34.
58. Chanez P, Israel E, Davidescu L, Ursol G. Masitinib Significantly Decreases the Rate of Asthma Exacerbations in Patients with Severe Asthma Uncontrolled by Oral Corticosteroids: A Phase 3 Multicenter Study. *BREAKING CLINICAL TRIALS IN AIRWAY DISEASES American Thoracic Society*. 2020;B93:A4210–A4210.
59. AB Science. A Prospective, Multicenter, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2-parallel Groups, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and the Safety of Masitinib at 6 mg/kg/Day Versus Placebo in the Treatment of Patients With Severe Persistent Asthma Treated With Oral Corticosteroids [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 fev [citado 16 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT01449162. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449162>
60. AB Science. A Prospective, Multicenter, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and the Safety of Masitinib Versus Placebo in the Treatment of Patients With Severe Uncontrolled Asthma and Elevated Eosinophil Levels [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 dez [citado 16 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT03771040. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03771040>
61. Davidescu L, Chanez P, Ursol G, Korzh O, Deshmukh V, Kuryk L, et al. Late Breaking Abstract - Masitinib in severe asthma: Results from a randomized, phase 3 trial. *European Respiratory Journal [Internet]*. 7 de setembro de 2020 [citado 18 de fevereiro de 2021];56(suppl 64). Disponível em: [https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl\\_64/4612](https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/4612)
62. Marone G, Spadaro G, Braile M, Poto R, Criscuolo G, Pahima H, et al. Tezepelumab: a novel biological therapy for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Expert Opin Investig Drugs*. novembro de 2019;28(11):931–40.
63. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
64. AstraZeneca. A Multicentre, Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3, Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents With Severe Uncontrolled Asthma (DESTINATION) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 fev [citado 18 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT03706079. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03706079>
65. AstraZeneca. A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SOURCE) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 dez [citado 18 de fevereiro de 2021]. Report No.:

NCT03406078. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406078>

66. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br/instituto-nacional-da-propriedade-industrial>. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>.

## 16. APÊNDICES

### Apêndice I: Buscas sobre benralizumabe em asma – ECRs e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análises).

Base	Estratégia de Busca**	Artigos Localizados (n)	Selecionados (n)
<b>Medline (via PubMed)</b>	("Asthma"[Mesh] OR Asthma* OR "Bronchial Asthma") AND ("benralizumab" [Supplementary Concept] OR "benralizumab" OR Fasenra)	271	19
<b>Embase</b>	('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') AND ('benralizumab'/exp OR fasenra) AND [embase]/lim	860	25
<b>Cochrane Library</b>	#1= MESH descriptor: [Asthma] explode all tree, #2= (benralizumab OR fasenra), #3= #1 AND #2	1 Cochrane review, 33 trials	01
<b>LILACS</b>	(benralizumab) AND (asthma)	01	00

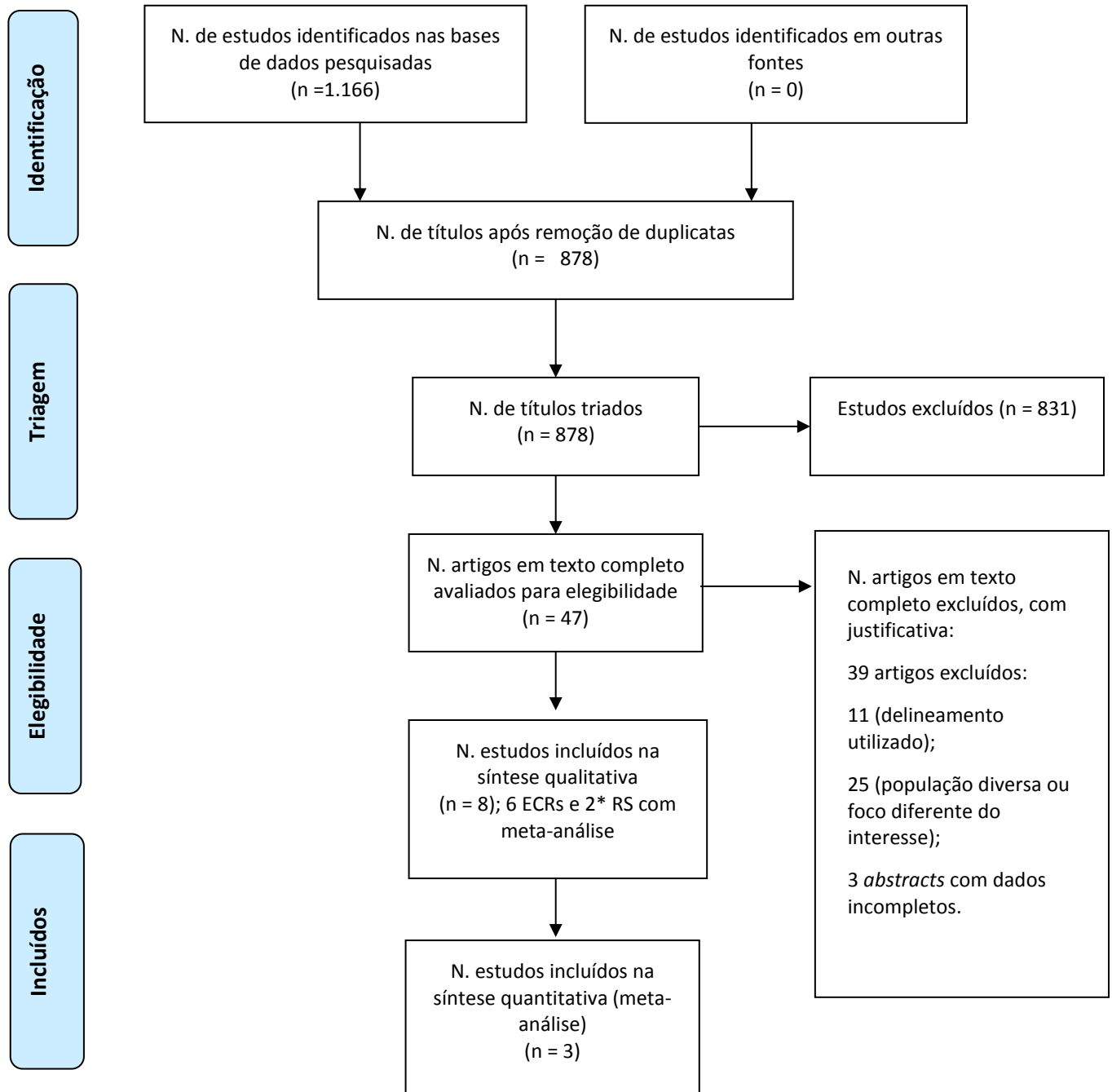
\*\*Data das buscas: 1 de setembro de 2020

## Apêndice II: Buscas sobre mepolizumabe em asma – ECRs e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análises).

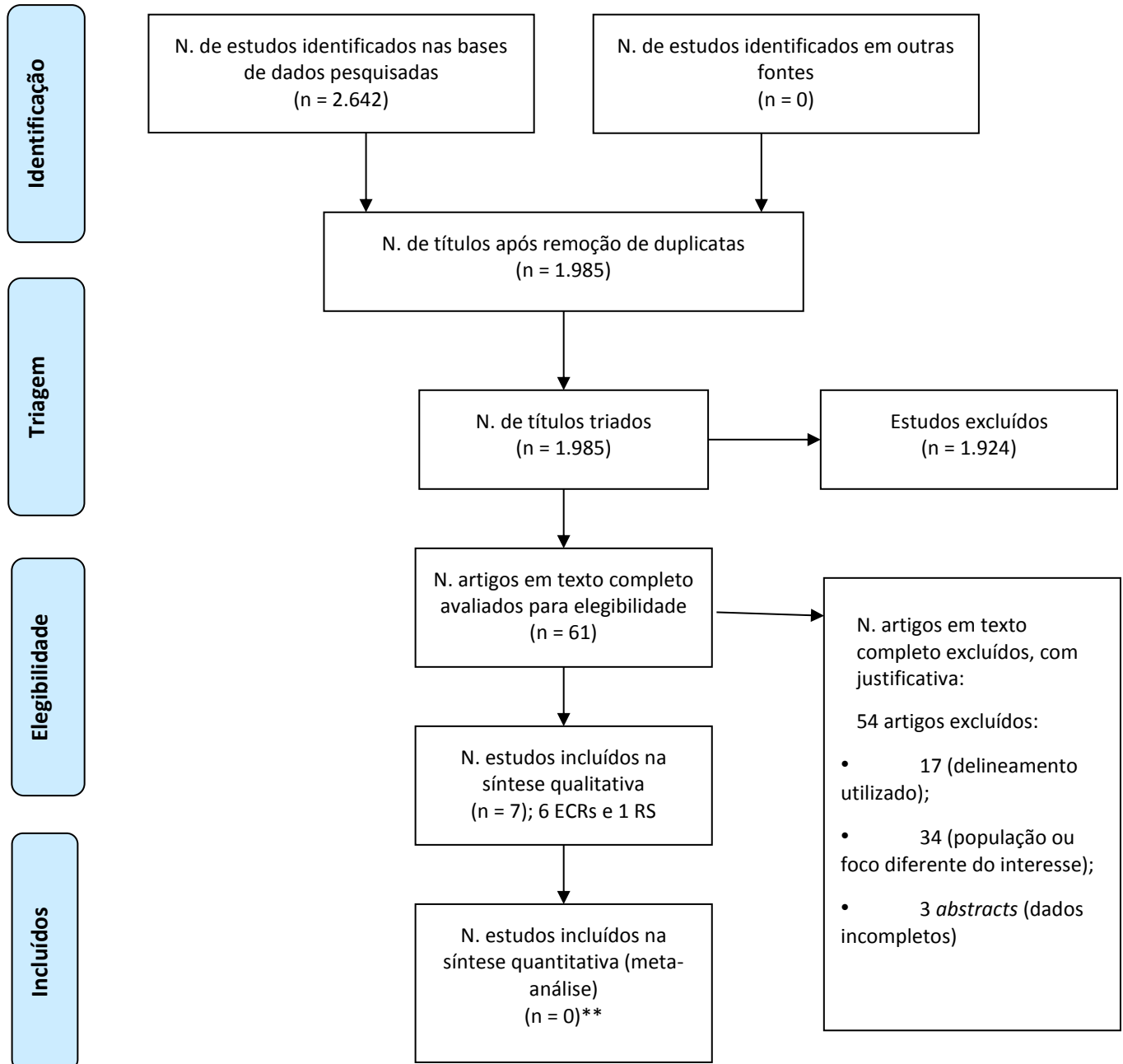
Base	Estratégia de Busca**	Artigos Localizados (n)	Selecionados (n)
<b>Medline (via PubMed)</b>	("Asthma"[Mesh] OR Asthma* OR "Bronchial Asthma") AND ("mepolizumab" [Supplementary Concept] OR "mepolizumab" OR "Bosatria" OR "Nucala")	564	22
<b>Embase</b>	('asthma'/exp OR 'asthma' OR 'asthma bronchiale'/exp 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') AND ('mepolizumab'/exp OR nucala) AND [embase]/lim	2028	31
<b>Cochrane Library</b>	#1= MESH descriptor: [Asthma] explode all tree, #2= ("mepolizumab" OR bosatria OR nucala), #3= #1 AND #2	1 Cochrane review, 48 trials	01
<b>LILACS</b>	(mepolizumab) AND (asthma)	01	00

\*\*Data das buscas: 1 de setembro de 2020

### Apêndice III - Diagrama de Prisma (fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão). Terapia com Benralizumabe em Asma Eosinofílica.



### Apêndice III - Diagrama de Prisma (fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão). Terapia com Benralizumabe em Asma Eosinofílica.



\*Uma das meta-análises incluídas tratou também de mepolizumabe e foi analisada, igualmente, nas evidências sobre aquele medicamento.

\*A meta-análise incluída tratou também de benralizumabe e foi analisada, igualmente, nas evidências sobre aquele medicamento.

\*\*Não foi realizada uma nova meta-análise para este medicamento, pois os dados disponíveis, para os desfechos considerados críticos eram os mesmos analisados na RS com meta-análise de Farne et al<sup>39</sup>.





**Conitec**



## Apêndice V: Estudos selecionados para análise: Benralizumabe no tratamento da Asma Eosinofílica (7 ECRs e 2 RSs com meta-análise).

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor <math>\alpha</math> monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomized dose-ranging study.</i> <b>Castro et al, 2014</b> (29).*	Ensaio clínico de fase 2b, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com variação de dose, multicêntrico.  <b>Objetivo:</b> avaliar a eficácia e a segurança de doses repetidas de benralizumabe subcutâneo em adultos com asma não controlada para determinar se esse produto biológico deve passar por um desenvolvimento adicional na fase 3.	- <b>Número de participantes:</b> 324 indivíduos eosinofílicos e 285 indivíduos não eosinofílicos  - <b>Crterios de incluso:</b> adultos com idade entre 18 e 75 anos que tiveram asma e foram tratados com corticosteroides inalados de dose média a alta em combinação com terapia com agonista beta de longa duração por pelo menos 1 ano; - história documentada de duas a seis exacerbações que precisavam de tratamento com corticosteróides sistêmicos no ano passado; - VEF1 entre 40% e 90% do previsto; - Questionário de Controle da Asma (ACQ-6) $\geq 1,5$ em pelo	Adultos com asma não controlada.	- <b>Intervenção:</b> - Indivíduos eosinofílicos: 2 mg de benralizumabe, 20 mg de benralizumabe ou 100 mg de benralizumabe; - indivíduos não eosinofílicos: 100 mg de benralizumabe; - administrados como duas injeções subcutâneas a cada 4 semanas nas primeiras três doses, depois a cada 8 semanas, por 1 ano.  - <b>Controle:</b> Placebo  - <b>Tempo de seguimento:</b> 52 semanas	- <b>Primários:</b> taxa anual de exacerbação da asma em indivíduos eosinofílicos (número total de exacerbações relatadas em cada grupo até a semana 52 dividido pela duração total do acompanhamento pessoa-ano em cada grupo);  - <b>Secundários:</b> desfechos secundários de eficácia, em indivíduos eosinofílicos, foram a mudança do valor basal no VEF1, escore médio do ACQ-6, escore geral dos sintomas e escore médio do AQLQ na semana 52; - desfechos exploratórios incluíram alteração no FeNO e contagem de eosinófilos no sangue; - todas as análises em indivíduos não	- Coorte eosinofílica: taxa de exacerbação anual na semana 52 foi menor no grupo de 100 mg de benralizumabe do que no placebo (0,34 vs 0,57, redução de 41%, IC de 80% 11 a 60, p = 0,096); - as taxas de exacerbação não diferiram significativamente entre o grupo placebo e o grupo de 2 mg (0,65 vs 0,57, diferença -9%, IC de 80% - 59 a 26, p = 0,781) ou o grupo de 20 mg (0,37 vs 0,57, redução de 36%, IC 80% 3 a 58, p = 0,173); - resultados da análise de sensibilidade foram semelhantes aos da análise primária p = 0,035 para 100 mg de benralizumabe;  Em pacientes com eosinófilos no sangue	- A taxa anual de exacerbação para os participantes que receberam corticosteroides inalados em doses altas e altas doses no grupo placebo foi menor do que o estimado, reduzindo o poder geral do estudo; - Além de o estudo não ter sido alimentado para as análises de subgrupo, alguns participantes com alta contagem basal de eosinófilos no sangue foram classificados como tendo um fenótipo não-esinofílico e vice-versa; - nenhum ajuste foi feito para multiplicidade e perda de dados de acompanhamento dos participantes, possivelmente

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		menos duas ocasiões durante a triagem; - reversibilidade do VEF1 pós-broncodilatador de pelo menos 12% e 200 mL, ou resposta positiva a um desafio com a metacolina  <b>- Critérios de exclusão:</b> histórico de tabagismo ou fumantes atuais.			eosinofílicos foram exploratórias.	$\geq 300$ células/mL, as taxas de exacerbação no grupo de 20 mg e de 100 mg foram menores que no placebo (n = 83; 0,30 vs 0,68, redução de 57%, IC 80% 33 a 72, p = 0,015 para dose de 20 mg; 0,38 vs 0,68, diferença 43%, IC 80% 18 a 60, p = 0,049 para 100 mg).	resultando na superestimação dos dados de VEF1 e ACQ.
<i>A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor <math>\alpha</math> monoclonal antibody, after acute asthma. Nowak et al, 2015 (30)</i>	Ensaio clínico de fase 2, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.  <b>Objetivo:</b> avaliar a eficácia e a segurança do medicamento benralizumabe em adultos com asma não controlada	<b>- Número de participantes:</b> 110 pacientes,	Pacientes adultos, asmáticos, admitidos numa emergência com crise aguda de asma, de ao menos 2 horas, com resposta parcial ao uso de ao menos 2 broncodilatadores ( <i>peak flow</i> <70%) e ao menos 1 episódio agudo prévio nos últimos 12 meses.	<b>Intervenções:</b> benralizumabe 0,3 mg/kg ou benralizumabe 1 mg/kg, a cada 4 semanas nas primeiras três doses, depois a cada 8 semanas  <b>Controle:</b> placebo  <b>Tempo de Seguimento:</b> 24 semanas.	<b>Primário</b> Proporção de indivíduos que teve um ou mais episódios de TEA até a 12ª semana de acompanhamento após o episódio agudo 'inicial' na entrada do estudo.  <b>Secundários</b> -Proporção de indivíduos com exacerbações entre as semanas 4 e 24. -Total de episódios de agudização até a 12ª semana de seguimento. -Contagem de eosinófilos;	Para o desfecho primário, proporção de pacientes com 1 ou mais agudização em até 12 semanas após o episódio agudo inicial foi similar nos dois grupos : placebo 14/36 (38,9%) vs benralizumabe 24/72 (33,3%), p = 0,67.  O número total de exacerbações até a 12ª semana foi de 31 episódios em 36 pacientes no placebo vs 31 episódios em 72 pacientes, no grupo benralizumabe (p = 0,01), com uma	-Participantes incluídos em fase aguda da asma. -Não houve uma avaliação da gravidade da asma dos pacientes incluídos (participantes incluídos portadores de diferentes níveis de gravidade de asma). -Apenas cerca de 60% utilizava esta combinação. -Tempo de seguimento relativamente curto.

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					Sintomas (ACQ), função pulmonar (FEV1) qualidade de vida associada à saúde (AQLQ) uso de recursos do sistema de saúde; -Segurança.	redução de 49% nos episódios de agudização.  Não houve diferença nos sintomas respiratórios avaliados pelo ACQ, qualidade de vida aferida pelo AQLQ ou a ocorrência de efeitos adversos em geral ou graves, entre os grupos.	
<i>Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Bleeker et al, 2016. (31)</i>	Ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, controlado por placebo, multicêntrico (374 centros de pesquisa clínica em 17 países).  - <b>Objetivo:</b> avaliar a segurança e a eficácia do benralizumabe para pacientes com asma grave não controlada com eosinofilia.	- <b>Número de participantes:</b> 1205 participantes  - <b>Critérios de inclusão:</b> Idade entre 12 e 75 anos, peso mínimo 40 kg, diagnóstico de asma, tratamento com ICS de dose média ou alta mais LABA por pelo menos 1 ano; ter tido ao menos duas exacerbações da asma que necessitam de tratamento sistêmico com corticosteróide ou um aumento temporário em suas dosagens habituais de corticosteroides orais no último ano;	Pacientes (12-75 anos) com diagnóstico médico de asma por pelo menos 1 ano e pelo menos duas exacerbações enquanto usavam corticosteroides inalatórios de alta dosagem e β2-agonistas de ação prolongada (ICS mais LABA) no último ano.	- Randomização (1: 1: 1):  - <b>Intervenção:</b> benralizumabe 30 mg a cada 4 semanas (Q4W) ou a cada 8 semanas (Q8W; primeiras três doses a cada 4 semanas) como complemento ao tratamento padrão.  - <b>Controle:</b> placebo Q4W como complemento ao tratamento padrão.	- <b>Primários:</b> taxa anual de taxa de exacerbação da asma, calculada como o número total de exacerbações x 365,25 / duração total do acompanhamento no grupo de tratamento (dias). – exacerbação: agravamento da asma que levou a uso ou aumento temporário de corticosteroides orais por no mínimo 3 dias ou dose única de corticosteróide injetável; visita a atendimento de urgência ou emergência internação hospitalar.	- Para o desfecho primário, ambos os regimes de dosagem de benralizumabe diminuíram significativamente a taxa anual de exacerbação da asma em comparação com o placebo na semana 48; - Para a coorte Q4W, a razão de taxas versus placebo foi de 0,55 (IC 95% 0,42–0,71; p <0,0001) e para a coorte Q8W foi 0,49 (IC95% 0,37–0,64; p<0-0001). - Ambos os regimes posológicos melhoraram VEF1 nos	- Pacientes com <300 eosinófilos/μL tiveram um efeito de tratamento substancial, porém menor; o tamanho dessa coorte foi limitado; - A segurança a longo prazo com o tratamento com benralizumabe não pode ser verificada em um estudo de 1 ano;  -Devido ao pequeno tamanho da amostra, as diferenças observadas nas análises de

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		Volume Expiratório Forçado em 1 segundo VEF1 < 80% do previsto (< 90% para 12 a 17 anos) na triagem; reversibilidade pós-broncodilatador de 12% e 200 mL no VEF1 no último ano.		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os pacientes foram estratificados (2: 1) de acordo com a contagem de eosinófilos no sangue de pelo menos 300 células/<math>\mu</math>L e &lt;300 células/<math>\mu</math>L.</li> <li>- <b>Tempo de seguimento:</b> 48 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Secundários:</b> VEF1 e pontuação total dos sintomas da asma (sintomas diurnos e noturnos com pontuação de 0 a 6 no geral) na semana 48; hora da primeira exacerbação da asma, taxa anual de exacerbações da asma; VEF1 pós-broncodilatador; escore ACQ-6, 24 e AQLQ (S) +12 pontos. Segurança.</li> </ul>	<p>pacientes na semana 48 versus placebo (alteração média dos mínimos quadrados em relação aos valores basais: grupo Q4W 0,106L, IC 95% 0,016–0,196; grupo Q8W 0,159L, IC 95% 0,068–0,249).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sintomas da asma foram melhorados pelo regime Q8W (diferença média dos mínimos quadrados – 0,25, IC 95% –0,45 a –0,06), mas não o regime Q4W (–0,08, IC 95% - 0,27 a 0,12).</li> <li>-A percentagem dos eventos adversos durante o período de tratamento foi semelhantes em pacientes que receberam benralizumab n = 574 de 797 (72%) ou placebo n = 311 de 407 (76%).</li> </ul>	subgrupos precisam ser confirmadas em uma população maior de pacientes.
<i>Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor <math>\alpha</math> monoclonal antibody, as add-on treatment for patients</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, controlado por placebo, fase 3	- <b>Número de participantes:</b> 1306 pacientes	Pacientes com idade entre 12 e 75 anos com asma grave não controlada por doses médias a altas de	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomização 1:1:1</li> <li>- <b>Intervenção:</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Primários:</b> taxa anual de exacerbações da asma (número total de exacerbações x 365,25 / duração total do</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduções significativas na taxa anual de exacerbações da asma, em comparação com o</li> </ul>	- Estudo não foi projetado para comparar os resultados de pacientes com

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p><i>with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.</i> Fitzgerald et al, 2016 (32).*</p>	<p>(CALIMA), multicêntrico (303 locais em 11 países).</p> <p><b>- Objetivo:</b> avaliar a eficácia e a segurança do benralizumabe como terapia complementar em pacientes com asma grave não controlada e contagem elevada de eosinófilos no sangue.</p>	<p><b>- Critérios de inclusão:</b> Pacientes de ambos os sexos Entre 12 e 75 anos, com peso corporal de 40 kg ou mais e histórico de diagnóstico médico de asma que requerem tratamento com dosagem média a alta de corticosteróides inalados (&gt; 250 µg ou ≥500 µg mais LABA, nos últimos 12 meses ou mais;</p> <p>- Duas ou mais exacerbações da asma nos 12 meses que exigiam o uso de corticosteróide sistêmico ou aumento temporário da dose de manutenção usual;</p> <p>- Tratamento com corticosteróides inalados (≥500 µg) mais LABA por 3 meses ou mais, com ou sem corticosteróides orais e controladores adicionais de asma;</p> <p>- VEF1 inferior a 80% do previsto (&lt;90% do previsto</p>	<p>corticosteróides inalados, além de β agonistas de ação prolongada (ICs mais LABA) e história de duas ou mais exacerbações no ano anterior.</p>	<p><b>- Q4W:</b> benralizumabe 30 mg uma vez a cada 4 semanas;</p> <p><b>- Q8W:</b> benralizumabe 30 mg uma vez a cada 4 semanas durante as primeiras três doses, seguido de uma vez a cada 8 semanas pelo restante do período de tratamento</p> <p><b>- Controle:</b> Placebo</p> <p><b>- Tempo de seguimento:</b> 56 semanas</p>	<p>acompanhamento no grupo de tratamento), em pacientes que receberam corticosteróides inalados em altas doses mais LABA com eosinófilos sanguíneos basais de ≥ 300 células/µL versus placebo;</p> <p><b>- Secundários:</b></p> <p>- VEF1 pré-broncodilatador e escore total de sintomas de asma;</p> <p>- tempo para a exacerbação da primeira asma;</p> <p>- taxa anual de exacerbações da asma associado a uma visita ao departamento de emergência, atendimento de urgência ou admissão no hospital;</p> <p>- VEF1 pós-broncodilatador;</p> <p>- Pontuação no ACQ-6;</p> <p>- pontuação AQLQ (S) +12.</p> <p>-segurança</p>	<p>placebo, de aproximadamente 36% no regime de Q4W (HR 0,64 [IC 95% 0,49–0,85], p = 0,0018) e 28% para Q8W (0,72 [0,54–0,95], p = 0,0188);</p> <p>- aumentos no VEF1 pré-broncodilatador, em comparação com Placebo, diferença média de LS versus placebo no Q4W: 0,125 (IC 95% 0,037–0,213; p = 0,0054) e no Q8W: 0,116 (0,028–0,204; p = 0,0102);</p> <p>- Melhora no escore total de sintomas de asma somente no Q8W (HR –0, 23 IC 95% –0,43 a –0,04), p = 0,0186)</p> <p>- os dois regimes de dosagem de benralizumabe aumentaram o tempo até a exacerbação da primeira asma em comparação com o placebo (Q4W HR 0, 61 [IC 95% 0,46–0,80],</p>	<p>eosinófilos sanguíneos basais ≥300 células/mL com pacientes com menor contagem de eosinófilos no sangue.</p> <p>- O estudo não foi desenvolvido para detectar diferenças entre os dois regimes de dosagem de benralizumabe;</p> <p>- Devido ao pequeno tamanho da amostra, não foi possível avaliar se o benralizumabe resultou em eficácia para diferentes subgrupos de pacientes de interesse (por exemplo, negros ou afro-americanos, adolescentes e atópicos).</p>



Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		de 12 a 17 anos) na triagem; - Escore do Questionário de Controle da Asma-624 (ACQ-6) $\geq 1,5$ ; - Reversibilidade pós-broncodilatador no VEF1 de 12% ou mais e 200 mL ou mais no VEF1 nos últimos 12 meses.				p = 0,0004; Q8W HR 0,73 [0,55– 0,95], p = 0,0182  - A taxa anual de exacerbações da asma que exigia uma visita ao departamento de emergência ou admissão no hospital não diferiu entre os grupos de tratamento e placebo (Q4W HR 0,61; IC 95%[0,46– 0,80], p = 0,0004; Q8W HR 0,73 [0,55– 0,95], p = 0,0182. -Os eventos adversos foram considerados leves em n = 317 (24%) pacientes, moderados em n = 551 (42%) pacientes e graves em n = 116 (9%) pacientes	
<i>A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. Park et al, 2016 (33).*</i>	Ensaio clínico de fase 2a, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com variação de dose e multicêntrico.  - <b>Objetivo:</b>	- <b>Número de participantes:</b> 106 pacientes  - <b>Critérios de inclusão:</b> Adultos com idades entre 20 e 75 anos com asma tratados com terapia combinada CI+LABA	Adultos com asma eosinofílica descontrolada com 2 a 6 incidências de exacerbações no último ano usando uma dose média / alta de corticosteróides inalados e $\beta 2$ -	- <b>Intervenção:</b> 2, 20 ou 100 mg de benralizumabe administrado por injeção subcutânea a cada 4 semanas nas três primeiras doses e depois a	- <b>Primários:</b> taxa anual de exacerbação, definida como o número de exacerbações da asma da semana 0 (dia 1) a semana 52.  - <b>Secundários:</b> contagem de	- Taxa anual de exacerbação foi reduzida em 33, 45 e 36% em relação ao grupo placebo quando tratados com 2, 20 ou 100 mg de benralizumabe, respectivamente;	- O tamanho amostral por grupo de tratamento foi muito pequeno (em torno de 25 pacientes), este desenho compromete de forma importante a

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	avaliar o efeito do benralizumabe em adultos com asma eosinofílica descontrolada com 2 a 6 incidências de exacerbações no último ano, usando uma dose média/alta de corticosteróides inalados e β 2 - agonistas de ação prolongada.	de dose média a alta por pelo menos 1 ano; história documentada de 2 a 6 exacerbações que exigiam corticosteróides sistêmicos (> 15 mg / dia de prednisona ou semelhante, por ao menos 3 dias consecutivos) no último ano; VEF 1 de ≥ 40%, mas <90% do previsto, e um <i>Asthma Control Questionnaire</i> (ACQ-6) ≥ 1,5 em pelo menos duas ocasiões durante triagem; reversibilidade do VEF 1 pós-broncodilatador ≥ 12% e ≥ 200 mL, ou uma resposta positiva ao desafio com metacolina (PC 20 ≤ 8 mg / ml);  - <b>Crítérios de exclusão:</b> indivíduos com histórico de tabagismo ≥ 10 anos-maço ou fumantes atuais.	agonistas de ação prolongada.	cada 8 semanas, de maneira cega;  - <b>Controle:</b> placebo;  - <b>Tempo de seguimento:</b> 52 semanas	eosinófilos no sangue. Segurança.	- subgrupo com contagem de eosinófilos no sangue ≥ 300 células / μl: exacerbação foi reduzida em 61, 61 e 40% em relação ao grupo placebo quando tratado com 2 g, 20 ou 100 mg de benralizumabe, respectivamente; - tempo mediano para a exacerbação da primeira asma foi de 152 dias [IC 95% 34 para n.a. (não aplicável)] no grupo placebo, 204 dias (IC 95% 106-358) no grupo 2 mg, 281 dias (IC 95% 103,0 a n.a.) no grupo 20 mg e n.a. (IC 95% 184,0 a n.a.) no grupo de 100 mg; - A variação percentual média do VEF 1 previsto na semana 52 foi de 12,0% no grupo placebo, 9,9% com 2 mg de benralizumabe, 6,7% com 20 mg de benralizumabe e	avaliação dos resultados; - O estudo foi meramente descritivo e nenhum teste estatístico formal foi realizado para avaliar se havia diferença significativa entre o placebo e os grupos com benralizumabe.

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>25,6% com 100 mg de benralizumabe;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- escore médio do ACQ-6 diminuiu mais rapidamente nos grupos benralizumabe que grupo placebo;</li> <li>- contagem média de eosinófilos no sangue periférico diminuiu de 563,6 a 823,8 células / <math>\mu</math>l para 1,6 a 7,1 células / <math>\mu</math>l na semana 1, e a 0,4 células / <math>\mu</math>l em cada grupo na semana 4;</li> <li>-houve relatos de eventos adversos em mais de 90% dos pacientes avaliados.</li> </ul>	
<p><i>Oral Glucocorticoid Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. Nair et al, 2017 (34).*</i></p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, controlado por placebo</p>	<p>- <b>Número de participantes:</b> 220 pacientes</p> <p>- <b>Critérios de inclusão:</b> adultos, contagem de eosinófilos no sangue <math>\geq 150</math> células <math>\text{mm}^3</math> e asma tratada com glicocorticóide inalado de dose média a alta e terapia com LABA por pelo menos 12 meses antes da inscrição e tratados com</p>	<p>Pacientes adultos com asma grave com eosinofilia persistente no sangue, apesar de tratamento com glicocorticóide inalatório em altas doses, LABAs e glicocorticoide orais.</p>	<p>- <b>Intervenção:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- benralizumabe SC (30 mg) a cada 4 semanas;</li> <li>- benralizumabe SC 30mg a cada 8 semanas (foi administrada a cada 4 semanas nas três primeiras doses;</li> </ul> <p>- <b>Controle:</b></p> <p>placebo</p>	<p>- <b>Primários:</b></p> <p>redução percentual da dose oral de glicocorticóide do <i>baseline</i> até o final da fase de manutenção (semana 28) enquanto o controle da asma foi mantido.</p> <p>- <b>Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- percentagem de pacientes que tiveram uma redução na dose média diária de glicocorticóide oral de</li> </ul>	<p>- <b>Odds ratio</b> da redução na dose oral de glicocorticóide foi 4,09 vezes (IC 95%, 2,22 a 7,57) com benralizumabe a cada 4 semanas (<math>p &lt; 0,001</math>) e 4,12 vezes (IC 95% 2,22 a 7,63) a cada 8 semanas (<math>p &lt; 0,001</math>) relativo ao placebo;</p> <p>- <b>Odds ratio</b> da interrupção da terapia oral com glicocorticóide foi 5,23</p>	<p>- benralizumabe ou placebo foram administrados apenas por 28 semanas, e estudos de longo prazo envolvendo pacientes com asma dependente de glicocorticóide oral seriam necessários;</p>

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p>glicocorticóide inalado em altas doses e terapia com LABA por pelo menos 6 meses antes da inscrição;</p> <p>- pacientes estavam recebendo terapia oral de glicocorticóide por pelo menos 6 meses consecutivos diretamente antes da inscrição (equivalente a uma dose de prednisolona ou prednisona de 7,5 a 40,0 mg por dia).</p>		<p>administrado a cada 4 semanas.</p> <p><b>- Tempo de seguimento: 28 semanas</b></p>	<p>25% ou mais, de 50% ou mais ou de 100% (descontinuação);</p> <p>- percentagem de pacientes com uma dose oral final média de glicocorticóide de 5,0 mg ou menos por dia, enquanto o controle da asma era mantido.</p> <p>-segurança.</p>	<p>vezes (IC 95%, 1,92 a 14,21) com benralizumabe 4 semanas (<math>p &lt; 0,001</math>) e 4,19 vezes (IC 95%, 1,58 a 11,12) a cada 8 semanas (<math>P = 0,002</math>);</p> <p>- benralizumabe a cada 4 semanas: taxa anual de exacerbação da asma 55% menor que placebo (taxa marginal 0,83 vs. 1,83; razão de taxas 0,45; IC 95% 0,27 a 0,76; <math>p = 0,003</math>) e a cada 8 semanas em uma taxa anual de exacerbação 70% menor que o placebo (taxa marginal, 0,54 vs. 1,83; razão de taxas, 0,30; IC 95%, 0,17 a 0,53; <math>p &lt; 0,001</math>);</p> <p>- taxa de exacerbações anuais associadas a visita a emergência ou hospitalização 93% menor que o placebo (razão de taxas 0,07; IC 95%, 0,01 a 0,63; <math>p = 0,02</math>);</p> <p>- benralizumabe a cada 8 semanas: diminuição no escore</p>	

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						ACQ-6 de 0,55 pontos (IC 95%, 0,23 a 0,86) maior que a redução com placebo (p = 0,001) e aumento no escore AQLQ (S) +12 de 0,45 ponto (IC 95%, 0,14 a 0,76) maior que placebo (p = 0,004); - não houve efeito significativo no VEF1 - os efeitos adversos mais freqüentemente relatados foram nasofaringite em 17% dos pacientes, piora da asma em 13% e bronquite em 10%.	
<i>Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Tian et al, 2017 (41)</i>	-Revisão sistemática com meta-análise.  - <b>Período de busca:</b> até 31 de maio de 2017.  -- <b>Crítérios de elegibilidade:</b> Apenas ECR controlados por placebo, pacientes com critérios diagnósticos de AE. Estudos de fases 1 a 3.	- <b>Número de artigos incluídos:</b> 7 artigos englobando dados de 9 estudos.  - <b>Número de participantes:</b> 2321 pacientes  (Incluiu dentre estes os dados dos aqui descritos Castro 2014; Park 2016; Fitzgerald 2016; Bleeker 2016 e Nair 2017)	Pacientes adultos com asma eosinofílica.	- <b>Intervenção:</b> Benralizumabe administrado por via subcutânea, em doses entre 20 – 100mg a cada quatro ou oito semanas (a maioria entre 20-30mg);  - <b>Controle:</b> Placebo  - <b>Tempo de seguimento:</b> de	- <b>Primários:</b> taxa anual de exacerbação da asma (TEA) (pacientes com > 300 eosinófilos/ $\mu$ L sangue); - <b>Secundários:</b> -VEF1 medido por espirometria; - escore no Questionário 6 de Controle da Asma (ACQ-6) questionário padronizado de Asma de Qualidade de Vida para 12 anos ou mais (AQLQ [S] +12);	A TEA reduziu-se nos dois grupos de doses avaliados na maioria dos estudos: no grupo 30 mg Q4W a redução foi -36%, (p = 0,015); no grupo 30 mg Q8W foi -40%, (p = 0,0048) Nos pacientes sem eosinofilia (<300 eosinófilos/ $\mu$ L) os achados diferiram: 30mg Q4W houve redução -30%, (p = 0,047), enquanto que no grupo Q8W a redução de -17%, não	-A revisão sistemática incluiu apenas 7 ensaios clínicos. -Não foi possível fazer análises de subgrupo. -A dose, o regime de utilização e a duração do uso do benralizumabe diferiu entre os estudos. -Havia alguma heterogeneidade entre os estudos incluídos.

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p><b>-Bases de dados:</b> PubMed, Embase, e Cochrane. Controlled Trials Register databases</p> <p>-Objetivo: avaliar o efeito do uso do benralizumabe em pacientes com asma eosinofílica, comparado ao uso de placebo em: exacerbação, VEF1, sintomas aferidos por ACQ, qualidade de vida medida por AQLQ e segurança.</p>			12 semanas a 1 ano.	Segurança.	<p>foi significativa (p = 0,269).</p> <p>- As conclusões sobre o FEV não foram consistentes. Pacientes que receberam benralizumabe exibiram uma tendência à melhora da VEF1 em comparação ao placebo nos estudos de Castro et al, Park et al, FitzGerald et al, E Bleecker et al. Já Ferguson, Gary et al relataram a melhora no VEF1.</p> <p>-Não houve diferença significativa entre benralizumabe e placebo, em relação aos efeitos adversos graves.</p>	
<p><i>Anti-IL5 therapies for asthma Cochrane.</i> <b>Farne et al 2017 (42).</b></p>	<p>- Revisão Sistemática com meta-análise.</p> <p><b>- Período da busca:</b> até Março de 2017.</p> <p><b>- Bases consultadas:</b> Cochrane Trials Register, MEDLINE Ovid SP,</p>	<p><b>- Número de estudos incluídos:</b> Treze estudos</p> <p><i>Dos treze estudos avaliados foram incluídos</i> Castro et al 2014, Park et al 2016, Fitzgerald et al 2016,</p>	<p>Adultos e crianças com diagnóstico de asma;</p> <p>- pacientes relatados como portadores de asma eosinofílica para analisar esses indivíduos como um subgrupo.</p>	<p><b>- Intervenção:</b> Mepolizumabe: por via intravenosa (nas doses de 75 mg, 250 mg e/ou 750 mg), por via subcutânea ou ambas as vias (75</p>	<p><b>- Primários:</b> Exacerbação da asma 'cl clinicamente significativa', conforme definida pelo tratamento com um curso (três dias ou mais) de corticosteróides</p>	<p>Em geral, o estudo dá suporte ao uso de tratamentos anti-IL-5 como um complemento ao padrão de atendimento em pessoas com asma eosinofílica grave e pouco controle. Esses</p>	<p>É possível que o estudo não tenha identificado estudos não publicados que possam ter fornecido resultados positivos ou negativos, o que, por sua vez, poderia ter alterado os</p>



Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>Embase Ovid SP , PsycINFO Ovid SP, CINAHL EBSCO (Índice Cumulativo de Enfermagem e Literatura Aliada em Saúde), AMED EBSCO (Medicina Aliada e Complementar)</p> <p>- <b>Critérios de elegibilidade:</b> ECR, estudos relatados como texto completo, aqueles publicados apenas como resumos e dados não publicados, comparando mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe versus placebo em adultos e crianças com asma.</p> <p>- <b>Objetivo:</b> comparar os efeitos de terapias direcionadas à sinalização de IL-5 (anti-IL-5 ou anti-IL-5R) com placebo em exacerbações,</p>	<p>Nair et al 2017 (benralizumabe) e Haldar et al 2009, Pavord et al 2012, Ortega et al 2014, Chupp et al 2017 (mepolizumabe).</p> <p>- <b>Número de participantes:</b> 6.000 participantes</p>		<p>mg IV ou 100 mg SC);</p> <p>- Benralizumabe administrado por via subcutânea, 20 mg ou 30 mg a cada quatro ou oito semanas;</p> <p>- Reslizumabe administrado por via intravenosa, 3,0 mg / kg a cada 4 semanas</p> <p>- <b>Controle:</b> Placebo a cada 4 ou 8 semanas conforme a intervenção;</p> <p>- <b>Tempo de seguimento:</b> 32 a 52 semanas</p>	<p>sistêmicos (com ou sem internação)</p> <p>- <b>Secundários:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Exacerbação da asma que exige internação hospitalar</li> <li>2. qualidade de vida relacionada com saúde - HRQoL (por questionário validado, por ex., ACQ, AQLQ, SGRQ)</li> <li>3. Medidas da função pulmonar (por ex., VEF1)</li> <li>4. Eventos adversos graves</li> <li>5. Eventos adversos 'cl clinicamente significativos': descontinuação da intervenção e à retirada do estudo</li> <li>6. Contagem de eosinófilos no sangue periférico</li> </ol>	<p>tratamentos reduzem pela metade a taxa de exacerbações da asma nessa população.</p> <p>Benralizumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa de exacerbações clinicamente significativas menor em relação ao placebo, em pacientes com asma eosinofílica (Razão de taxas 0,59 (IC 95% 0,51 a 0,68).</li> <li>- Taxa de exacerbações que requerem tratamento de emergência reduzida em comparação ao placebo (Razão de taxas de 0,52 (IC 95% 0,31 a 0,87);</li> </ul>	<p>benefícios do tratamento.</p>

Artigo/1ºautor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e função pulmonar em adultos e crianças com asma crônica, e especificamente naqueles com asma eosinofílica refratária aos tratamentos existentes.						

**Legenda:** Q4W- a cada 4 semanas, Q8W- a cada 8 semanas, HR-Hazard ratio, RR- Relative risk, ACT-Asthma Control Test, ACQ- Asthma Control Questionnaire, ACQ 7- Asthma Control Questionnaire 7 items, ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items, ACQ5- Asthma Control Questionnaire, GINA Global Initiative for Asthma, FeNO-Fração Exalada de Óxido Nítrico, JACQ (Juniper *Asthma Control Questionnaire*), PC20- Concentração de metacolina provocadora de queda de 20% do VEF1, SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire, AQLQ-Asma Quality of Life Questionnaire, AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older, VEF1- volume expiratório final no 1o segundo, QVRS- qualidade de vida relacionada à saúde.

\*Estudos primários incluídos na revisão de Farne et al.

## Apêndice VI: Estudos selecionados para análise: Mepolizumabe no tratamento da Asma Eosinofílica (7 ECRs e 2 RSs+ meta-análise).

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. Haldar, 2009 (35).*</i>	<p>Ensaio clínico de centro único, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupo paralelo.</p> <p>- <b>Objetivo:</b> testar a hipótese de que os eosinófilos são importantes na patogênese das exacerbações da asma estudando o efeito do tratamento com mepolizumabe por 12 meses na frequência de exacerbações em indivíduos com asma refratária e evidência de inflamação das vias aéreas eosinofílicas, apesar do tratamento com altas doses de corticosteróides.</p>	<p>- <b>Número de participantes:</b> 61 indivíduos.</p> <p>- <b>Critérios de inclusão:</b> diagnóstico de asma refratária de acordo com os critérios da <i>American Thoracic Society</i>, uma porcentagem de eosinófilos no escarro de mais de 3% em pelo menos uma ocasião nos 2 anos anteriores, apesar do tratamento com altas doses de corticosteróide e pelo menos duas exacerbações que requerem tratamento de resgate com prednisolona nos últimos 12 meses;</p> <p>- requisitos estáveis de tratamento e ausência de exacerbações por mais de 6 semanas prévias ao estudo;</p> <p>- <b>critérios de exclusão:</b> tabagismo atual, evidência sorológica de infecção parasitária,</p>	Indivíduos que apresentavam asma eosinofílica refratária e história de exacerbações graves recorrentes.	<p>- <b>Intervenção:</b> 12 infusões de 750 mg de mepolizumabe, administradas por via intravenosa em intervalos mensais entre as visitas 3 e 14</p> <p>- <b>Controle:</b> placebo combinado (150 ml de solução salina a 0,9%) em intervalos mensais entre as visitas 3 e 14</p> <p>- <b>Tempo de seguimento:</b> 50 semanas</p>	<p>- <b>Primários:</b> número de exacerbações graves de asma por indivíduo (períodos de deterioração no controle da asma em indivíduos tratados com prednisolona oral em altas doses por pelo menos 5 dias).</p> <p>- <b>Secundários:</b> -alterações nos valores de eosinófilos nas amostras de sangue e escarro, -FeNO, VEF1 (porcentagem do valor previsto) após o uso de broncodilatador, PC20, score AQLQ, score de sintomas, -avaliação por CT da geometria da parede das vias aéreas e avaliação broncoscópica da inflamação eosinofílica das vias aéreas, -segurança.</p>	<p>- Número médio de exacerbações graves por sujeito foi de 2,0 no grupo mepolizumabe versus 3,4 no grupo placebo (risco relativo, 0,57; 95% IC, 0,32 a 0,92; p = 0,02);</p> <p>- 31% dos indivíduos no grupo mepolizumabe não apresentaram exacerbações durante o período do estudo, 16% no grupo placebo (p = 0,23);</p> <p>- duração média da terapia com prednisolona por exacerbação foi semelhante nos dois grupos (10,9 dias no grupo mepolizumabe e 11,7 dias no grupo placebo, p = 0,31);</p> <p>- três internações por exacerbações no grupo mepolizumabe, em comparação com 11 internações no grupo placebo (p = 0,07);</p> <p>- número total de dias no hospital foi menor para mepolizumabe que</p>	<p>- Pequeno tamanho amostral;</p> <p>- Resultados não devem ser extrapolados além do grupo altamente selecionado de pacientes recrutados para este estudo.</p>

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		doença grave e coexistente, possibilidade de concepção e baixa adesão ao tratamento.				<p>placebo (12 dias vs. 48 dias, <math>p &lt; 0,001</math>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- percentagem geométrica média de eosinófilos no escarro durante uma exacerbação foi menor no grupo mepolizumabe que no placebo (1,5% vs. 4,4%), com os valores diferindo por um fator de 2,9 (IC 95%, 1,4 a 6,1; <math>p = 0,005</math>); mepolizumabe reduziu significativamente a contagem de eosinófilos no sangue (<math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>- melhora significativa na pontuação no AQLQ (diferença média entre os grupos, 0,35; IC 95%, 0,08 a 0,62; <math>p = 0,02</math>);</li> <li>- Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a sintomas, VEF1 ou hiperresponsividade das vias aéreas.</li> </ul> <p>-Um paciente no grupo mepolizumabe teve dispneia após a 3ª infusão, a causa determinada pelos investigadores foi cardiopatia isquêmica. Um paciente no grupo</p>	

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						placebo teve morte súbita, atribuída após necropsia a evento cardíaco isquêmico. Não houve outros efeitos adversos graves nos dois grupos.	
<i>Mepolizumab for Prednisone Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. Nair, 2009 (36).</i>	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e em grupo paralelo.  - <b>Objetivo:</b> estudar o efeito poupador de prednisona do mepolizumab, um anticorpo monoclonal contra a interleucina-5, em um subgrupo raro de pacientes que apresentam eosinofilia no escarro e sintomas das vias aéreas, apesar do tratamento continuado com prednisona.	- <b>Número de participantes:</b> 20 pacientes  - <b>Crítérios de inclusão:</b> pacientes adultos com asma que necessitavam de tratamento com prednisona oral para controlar os sintomas e ainda apresentavam eosinofilia no escarro; - mais de 3% de eosinófilos nas células de escarro, apesar de tratamento diário por pelo menos 4 semanas com prednisona (5 a 25 mg) e um corticosteróide inalado na dose alta (equivalente a 600 a 2000 µg de fluticasona).	Pacientes adultos com asma em tratamento com prednisona oral para controlar os sintomas e presença de eosinofilia no escarro	- <b>Intervenção:</b> mepolizumabe (na dose de 750 mg) administrado por via intravenosa por um período de 30 minutos nas semanas 2, 6, 10, 14 e 18.  - <b>Controle:</b> placebo idêntico (diluyente salino normal)  - <b>Tempo de seguimento:</b> 26 semanas	- <b>Primários:</b> proporção de pacientes com exacerbações em cada grupo de estudo e a redução média da dose de prednisona como porcentagem da máxima redução possível, de acordo com o protocolo usado na fase 2 do estudo; - resultados do <i>Juniper Asthma Control Questionnaire</i> ; escala Likert de gravidade dos sintomas; curvas máximas do volume do fluxo expiratório para medir o VEF1 e diminuir a capacidade vital 15 min após a administração de 200 µg de albuterol; contagens quantitativas de eosinófilos nas células	- 12 exacerbações da asma em 10 pacientes no grupo placebo, contra dois eventos no grupo mepolizumabe (p = 0,008); - tempo médio para exacerbação de 20 semanas no grupo mepolizumabe e 12 semanas no grupo placebo (p = 0,003); - redução da dose de prednisona com em média (± DP) de 83,8 ± 33,4% da dose máxima possível, versus 47,7 ± 40,5% no grupo placebo (p = 0,04); - 8 de 10 pacientes no grupo placebo versus nenhum no grupo mepolizumabe apresentou exacerbação associada à eosinofilia no escarro (p = 0,02); - nível basal dos eosinófilos no escarro mais alto no grupo	- houve uma contagem mais alta de eosinófilos no escarro no início do estudo no grupo mepolizumabe; - a dose de prednisona foi reduzida quatro semanas após a primeira dose de mepolizumabe, no entanto não houve diferença significativa no resultado mais clinicamente significativo das doses finais de prednisona nos dois grupos de estudo; - não foi testada a reversibilidade do albuterol ou a hiper-responsividade das vias aéreas da metacolina em todos os pacientes no <i>baseline</i> ; - os pacientes estudados representam apenas uma pequena proporção de pacientes com asma e eosinofilia persistente no escarro; - alguns pesquisadores podem não ter permanecido inconscientes das atribuições dos grupos de estudo, porque

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					<p>de escarro e no sangue.</p> <p><b>- Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- redução no número de eosinófilos no escarro e no sangue na fase 1;</li> <li>- tempo para uma exacerbação, uma redução no número de eosinófilos no escarro e no sangue e alterações no VEF1 e na pontuação dos sintomas na fase 2;</li> <li>- redução no número de eosinófilos no escarro e no sangue e alterações no VEF1 e sintomas na fase 3.</li> </ul>	<p>mepolizumabe (18,8%) do que no grupo placebo (4,3%, <math>p = 0,03</math>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infusão única de mepolizumabe associada a uma redução no número de eosinófilos para dentro dos limites normais no escarro (<math>p = 0,005</math>) e no sangue (<math>p = 0,004</math>);</li> <li>- mepolizumabe foi associado a uma melhora modesta no VEF1 (média, 300 mL), e uma melhora significativa nas pontuações no Questionário de Controle de Asma Juniper (<math>p = 0,01</math>).</li> <li>- um paciente do grupo mepolizumab apresentou progressiva falta de ar depois de receber três infusões do medicamento e foi removido do estudo. Um paciente no grupo placebo teve hipoadrenalismo durante a redução da prednisona. Não houve outros efeitos adversos considerados graves.</li> </ul>	<p>estavam cientes da contagem de células do escarro;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- o estudo foi pequeno e não pode ser considerado clinicamente diretivo.</li> </ul>



Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p><i>Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double blind, placebo controlled trial. Pavord 2012 (37).*</i></p>	<p>Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo</p> <p>- <b>Objetivo:</b> estabelecer eficácia, segurança e características do paciente associadas à resposta ao mepolizumabe.</p>	<p>- <b>Número de participantes:</b> 621 pacientes</p> <p>- <b>Crterios de inclusão:</b> de 12 a 74 anos e diagnóstico clínico de asma (variabilidade no fluxo expiratório máximo diurno (PFE) superior a 20% por pelo menos 3 dias durante duas semanas; melhora no VEF1 de mais de 12% e 200 mL após 200 µg de salbutamol inalado na visita um ou dois, ou nos 12 meses prévios; variabilidade no VEF1 superior a 20% entre duas visitas clínicas consecutivas em 12 meses; ou uma concentração provocativa de metacolina inalada necessária para reduzir o VEF1 em 20% (PC20) de 8 mg / mL ou menos documentado nos 12 meses prévios.</p> <p>- história de duas ou mais exacerbações que requerem tratamento sistêmico com corticosteróide no</p>	<p>Pacientes com asma grave apresentando exacerbações recorrentes de asma associadas à inflamação eosinofílica das vias aéreas.</p>	<p>- <b>Intervenção:</b> 75 mg, 250 mg ou 750 mg de mepolizumabe por via intravenosa; 13 infusões em intervalos de 4 semanas.</p> <p>- <b>Controle:</b> placebo combinado (100 mL de NaCl a 0,9%).</p> <p>- <b>Tempo de seguimento:</b> 52 semanas</p>	<p>- <b>Primários:</b> taxa de exacerbações clinicamente significativas da asma;</p> <p>- <b>Secundários:</b> -taxa de exacerbações que exigiram admissão, visitas ao departamento de emergência, -contagem de eosinófilos no sangue e no escarro, - VEF1 pré-broncodilatador e pontuações no AQLQ e ACQ, -segurança.</p>	<p>- 75 mg de mepolizumabe reduziram o número de exacerbações clinicamente significativas por paciente por ano em 48% (IC 95% 31-61%; p &lt;0,0001), 250 mg de mepolizumab em 39% (19-54%; p = 0,0005) e 750 mg em 52% (36-64%; p &lt; 0,0001);</p> <p>- 75 mg (taxa de risco [HR] 0,45, IC 95% 0,33-0,61; p &lt; 0,0001), 250 mg (0,60, 0,45-0,80; p = 0,0005) e 750 mg (0,46, 0,34-0,63; p &lt; 0,0001) doses atrasaram o tempo até a primeira exacerbação em comparação com o placebo;</p> <p>- redução na contagem de eosinófilos no sangue (0,22 [IC 95% 0,18-0,27]) em indivíduos que receberam 75 mg de mepolizumabe, p &lt; 0,0001; 0,14 [0,12-0,18] naqueles que receberam 250 mg de mepolizumabe, p &lt; 0,0001; 0,12 [0,09-0,14] naqueles que receberam</p>	<p>Os critérios de inclusão, além de uma contagem elevada de eosinófilos no escarro, incluíram outros marcadores menos diretos da inflamação das vias aéreas.</p>

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		<p>último ano; evidências de inflamação eosinofílica; critérios da <i>American Thoracic Society</i> para o diagnóstico de asma refratária; pelo menos 880 µg de fluticasona equivalente por dia, com ou sem corticosteroides orais e drogas controladoras adicionais.</p> <p><b>- Critérios de exclusão:</b> tabagismo atual, histórico de tabagismo superior a 10 maços por ano, infecção parasitária nos 6 meses anteriores, comorbidade substancial não controlada, possibilidade de gravidez e histórico de baixa adesão ao tratamento.</p>				<p>750 mg de mepolizumabe.</p> <p>- os efeitos adversos mais frequentes foram cefaleia [27 indivíduos (17%) no grupo placebo, 32 (21%) no de 75 mg, 32 (21%) no de 250 mg e 32 (21%) no de 750 mg e nasofaringite em respectivamente [24 (15%), 34 (22%), 33 (22%), e 29 (19%)]. Nenhuma reação anafilática grave foi relatada.</p>	
<p><i>Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma.</i> <b>Bel, 2014 (38).</b></p>	<p>Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e em grupo paralelo.</p> <p><b>Objetivo:</b> comparar o efeito da terapia subcutânea adjuvante</p>	<p><b>- Número de participantes:</b> 135 pacientes</p> <p><b>- Critérios de inclusão:</b> história de pelo menos seis meses de tratamento de manutenção com</p>	<p>Pacientes com asma eosinofílica grave (em que as doses de glicocorticóides orais foram reduzidas o máximo possível antes de iniciar o tratamento do estudo).</p>	<p><b>- Intervenção:</b> mepolizumabe (na dose de 100 mg) por injeção subcutânea a cada 4 semanas.</p> <p><b>- Controle:</b> placebo por</p>	<p><b>- Primários:</b> redução percentual na dose diária de glicocorticóide oral durante as semanas 20 a 24, em comparação com a dose determinada</p>	<p>- Mais pacientes no grupo mepolizumabe do que no placebo tiveram uma redução de 90 a 100% na dose oral de glicocorticóide (23% vs. 11%) e uma redução de 70 a menos de 90% (17% vs. 8%)</p>	<p>- O estudo assumiu uma relação entre piora dos sintomas e aumento da inflamação das vias aéreas eosinofílicas, que pode não ser válida para todos os pacientes;</p> <p>- O estudo foi relativamente curto e utilizou uma estratégia</p>

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	com mepolizumabe com o placebo na redução do uso de glicocorticóides orais de manutenção, mantendo o controle da asma em pacientes com asma eosinofílica grave.	glicocorticóides sistêmicos (5 a 35 mg /dia de prednisona); presença de inflamação eosinofílica determinada por um nível de eosinófilos no sangue $\geq 300$ células/ $\mu$ L durante o período de 12 meses antes da triagem ou $\geq 150$ células/ $\mu$ L durante a fase de otimização; tratamento com glicocorticóides inalados em altas doses e um controlador adicional.		injeção subcutânea a cada 4 semanas.  - Durante a fase de redução (semanas 4 a 20), a dose oral de glicocorticóide foi reduzida de acordo com um esquema pré-especificado de 1,25 a 10 mg por dia a cada 4 semanas  - <b>Tempo de seguimento:</b> 20 semanas	durante a fase de otimização; - <b>Secundários:</b> -proporções de pacientes que tiveram redução $\geq 50\%$ na dose oral de glicocorticóide, que tiveram redução na dose oral de glicocorticóide para 5,0 mg ou menos por dia e que tiveram interrupção total e a redução média percentual da dose oral de glicocorticóide; - taxas anualizadas de exacerbações da asma, alteração no VEF1 antes e após a broncodilatação, -escores ACQ-5 e SGRQ, -segurança e imunogenicidade.	- mais pacientes no grupo placebo não tiveram redução na dose oral de glicocorticóide, apresentaram falta de controle da asma ou desistiram do estudo (56% vs. 36%). - <i>Odds ratio</i> geral para uma redução na categoria de dose oral de glicocorticóide no grupo mepolizumabe de 2,39 (intervalo de confiança de 95% [IC], 1,25 a 4,56; $p = 0,008$ ). - incidência de efeitos adversos não relacionados à asma foi 83% no grupo mepolizumabe vs 91% no grupo placebo. Os efeitos adversos mais frequentes foram nasofaringite e cefaléia.	cautelosa para a redução de glicocorticóide oral. - A dose de prednisona foi reduzida quatro semanas após a primeira dose de mepolizumabe.
<i>Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma.</i> <b>Ortega, 2014</b> (39).*	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, <i>double-dummy</i> , fase 3, controlado por placebo.  - <b>Objetivo:</b>	- <b>Número de participantes:</b> 576 pacientes  - <b>Crterios de inclusão:</b> entre 12 e 82 anos de idade; diagnóstico clínico de asma e VEF1 $<80\%$ do valor previsto	Pacientes com exacerbações recorrentes de asma e evidência de inflamação eosinofílica apesar das altas doses de glicocorticóides inalados.	- <b>Intervenção:</b> mepolizumabe, dose intravenosa de 75 mg ou uma dose subcutânea de 100 mg a cada 4 semanas;	- <b>Primários:</b> frequência anualizada de exacerbações clinicamente significativas (agravamento da asma, com administração de glicocorticóides	- redução relativa na taxa de exacerbação de 47% (IC 95%, 28 a 60) no grupo intravenoso de mepolizumabe ( $p < 0,001$ ) e 53% (IC 95%, 36 a 65) em grupo subcutâneo de metolizumabe ( $p <$	- Como 94% dos pacientes do estudo optaram por participar de um estudo de extensão de rótulo aberto, há uma escassez de dados que caracterizam o estado clínico no momento da interrupção do tratamento.

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>determinar se o uso da terapia anti-interleucina-5 atenuaria a necessidade de uso frequente de glicocorticóides em pacientes com asma grave, a maioria dos quais ainda não necessitava glicocorticóides diariamente.</p>	<p>(adultos) ou &lt;90% do previsto ou uma proporção do VEF1 para capacidade vital forçada (CVF) inferior a 0,8 (adolescentes).            - Apresentar um ou mais dos três resultados:            reversibilidade do VEF1 superior a 12%, resultados positivos no desafio com metacolina ou manitol, variabilidade do VEF1 (<math>\geq 20\%</math>) entre duas consultas clínicas nos últimos 12 meses.            - pelo menos duas exacerbações da asma no ano anterior tratadas com glicocorticóides e pelo menos 880 <math>\mu\text{g}</math> de propionato de fluticasona ou o equivalente por inalação por dia e pelo menos 3 meses de tratamento com um controlador adicional;            - contagem de eosinófilos de pelo menos 150 células/<math>\mu\text{L}</math> no sangue periférico na triagem ou 300</p>		<p>- <b>Controle:</b>            placebo a cada 4 semanas;             - <b>Tempo de seguimento:</b> 32 semanas</p>	<p>sistêmicos por pelo menos 3 dias ou visita a emergência ou hospitalização).            - exacerbações registradas pelos pacientes diariamente em diário eletrônico (eDiary, PHT);             - <b>Secundários:</b>            - resultados de testes espirométricos e hematológicos;            - escores no Questionário de Controle de Asma com 5 itens (ACQ-5) e no Questionário Respiratório de St. George (SGRQ),            - eventos adversos, sinais vitais, achados no ECG e imunogenicidade.</p>	<p>0,001), em comparação ao placebo;            - mepolizumabe reduziu a taxa de exacerbações que requerem hospitalização ou emergência de 32% no grupo intravenoso (<math>p = 0,30</math>) e 61% no grupo subcutâneo (<math>p = 0,02</math>);            - aumento médio no VEF1 antes da broncodilatação foi 100 mL (IC 95% 13-187) maior no grupo intravenoso de mepolizumabe do que no grupo placebo (<math>p = 0,02</math>) e 98 mL (IC 95% 11-184) maior no grupo subcutâneo que no placebo (<math>p = 0,03</math>); VEF1 após broncodilatação foi 146 mL (IC 95% 50-242) maior no grupo intravenoso que no placebo (<math>p = 0,003</math>) e 138 mL (IC 95% 43-232) maior no grupo subcutâneo que no placebo (<math>p = 0,004</math>);            - ACQ-5: reduções médias nos escores totais foram 0,42 (IC 95% -0.61 a -0.23) pontos a</p>	

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
		células/ $\mu$ L em algum momento do ano anterior.				<p>mais no grupo intravenoso de mepolizumabe e 0,44 (-0.63 a -0.25) pontos a mais no subcutâneo que no placebo (<math>p &lt; 0,001</math>);</p> <p>- SGRQ: redução de 6,4 pontos (-9.7 a -3.2) a mais no grupo intravenoso de mepolizumabe e 7,0 pontos (-10.2 a -3.8) a mais no subcutâneo que no grupo placebo (<math>p &lt; 0,001</math>);</p> <p>- mepolizumabe reduziu a contagem de eosinófilos no sangue em 83% no grupo intravenoso e 86% no grupo subcutâneo,</p> <p>- a incidência de eventos adversos durante o tratamento foi semelhante nos três grupos: 84% no grupo mepolizumabe IV, 78% no grupo mepolizumabe SC e 83% no grupo placebo. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram nasofaringite e cefaleia.</p>	

Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<p><i>Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial</i>  <b>Chupp, 2017</b>            (40).*</p>	<p>Ensaio clínico de fase 3b, controlado por placebo, randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo, multicêntrico.</p> <p><b>Objetivo:</b> avaliar a eficácia do mepolizumabe na asma eosinofílica grave, avaliando o estado de saúde e o controle da asma dos pacientes.</p>	<p>- <b>Número de participantes:</b> 551 pacientes</p> <p>- <b>Crterios de inclusão:</b> pacientes com asma eosinofílica grave (SEA), com uma história de <math>\geq 2</math> exacerbações no ano anterior, apesar de glicocorticóides inalados regularmente em altas doses e outro controlador.</p>	<p>Idade média de 51 anos.</p> <p>Pacientes adultos com asma eosinofílica grave (SEA), com uma história de <math>\geq 2</math> exacerbações no ano anterior, apesar de glicocorticóides inalados regularmente em altas doses e outro(s) medicamento(s) adicional(is) para controle, sem resposta 'ideal' ao tratamento.</p>	<p>- <b>Intervenção:</b> mepolizumab 100 mg SC + tratamento padrão a cada 4 semanas.</p> <p>- <b>Controle:</b> placebo + tratamento padrão a cada 4 semanas.</p> <p>- <b>Tempo de seguimento:</b> 24 semanas.</p>	<p><b>Primário:</b> alteração média no escore do questionário respiratório <i>St George's</i> (SGRQ) na 24ª semana.</p> <p><b>Secundários:</b> -alteração no escore do ACQ-5, proporção daqueles com melhora no SGRQ; - alteração na VEF1 e CVF na semana 24; - taxa anual de exacerbações clinicamente significativas (que requerem glicocorticóides sistêmicos / visita a emergência / hospitalização) e exacerbações que requerem visita / hospitalização de emergência;- Segurança.</p>	<p>Mepolizumabe produziu melhoras no escore SGRQ (diferença: -7,7 [IC 95%: -10,5 a -4,9]; <math>p &lt; 0,001</math>) e escores ACQ-5 (diferença: -0,40 [-0,58 a -0,22]; <math>p &lt; 0,001</math>) na semana 24, com melhorias significativas a partir da semana 4 (diferenças na semana 4: -3,1 [-5.2 a -0.9]; <math>p = 0,006</math> e -0,24 [-0,39 a -0,09]; <math>p = 0,001</math>).</p> <p>- Maiores melhoras nos domínios do escore SGRQ (atividade / sintomas / impactos) também foram observadas na semana 24 na semana 24 para o mepolizumabe ao valor basal no VEF1 (diferença: 120mL [IC 95%: 47 - 192]; <math>p = 0,001</math>); FEF25-75 (123mL/s [IC 95% 46 - 200]; <math>p = 0,002</math>) e CVF (102mL [IC 95% 23 -181]; <math>p = 0,012</math>), com melhorias significativas a partir da semana;</p> <p>- mepolizumabe versus placebo reduziu significativamente a taxa anual de exacerbações</p>	<p>- Tempo de seguimento de 24 semanas.</p>



Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>cl clinicamente significativas (razão de taxas: 0,42 (IC 95%: 0,31 - 0,56]; p &lt; 0,001) e exacerbações que requerem visita / hospitalização por urgência (0,32 [0,12 - 0,90]; p = 0,031) versus placebo.</p> <p>-No geral, foram relatados 208 (75%) e 193 (71%) eventos adversos (EAs) e 23 (8%) e 15 (5%) EAs graves com placebo e mepolizumabe, respectivamente.</p>	
<p><i>Anti-IL5 therapies for asthma</i> Cochrane Systematic Review. Farne 2017 (42).</p>	<p>- Revisão Sistemática.</p> <p>- <b>Período da busca:</b> até Março de 2017.</p> <p>- <b>Bases consultadas:</b> ensaios do Cochrane Airways Trials Register, identificados de: 1. pesquisas mensais do Registro Central de Ensaios Controlados da Cochrane (CENTRAL), através do Registro Online de Estudos da Cochrane (crso.cochrane.org);</p>	<p>- <b>Número de estudos incluídos:</b> Treze estudos</p> <p><i>Dos treze estudos avaliados foram incluídos</i> Castro et al 2014, Park et al 2016, Fitzgerald et al 2016, Nair et al 2017 (benralizumabe) e Haldar et al 2009, Pavord et al 2012, Ortega et al 2014, Chupp et al 2017 (mepolizumabe).</p>	<p>Adultos e crianças com diagnóstico de asma;</p> <p>- pacientes relatados como portadores de asma eosinofílica para analisar esses indivíduos como um subgrupo.</p>	<p>- <b>Intervenção:</b></p> <p>- Mepolizumabe: por via intravenosa (nas doses de 75 mg, 250 mg e/ou 750 mg), por via subcutânea ou ambas as vias (75 mg IV ou 100 mg SC);</p> <p>- Benralizumabe administrado por via subcutânea, 20 mg ou 30</p>	<p>- <b>Primários:</b> Exacerbação da asma 'cl clinicamente significativa', conforme definida pelo tratamento com um curso (três dias ou mais) de corticosteróides sistêmicos (com ou sem internação)</p> <p>- <b>Secundários:</b> - Exacerbação da asma que exige internação hospitalar</p>	<p>Em geral, o estudo dá suporte ao uso de tratamentos anti-IL-5 como um complemento ao padrão de atendimento em pessoas com asma eosinofílica grave e pouco controle. Esses tratamentos reduzem pela metade a taxa de exacerbações da asma nessa população.</p> <p>Mepolizumabe: - Taxa de exacerbações que requerem corticosteróides</p>	<p>É possível que a revisão não tenha identificado estudos não publicados (literatura cinzenta).</p>

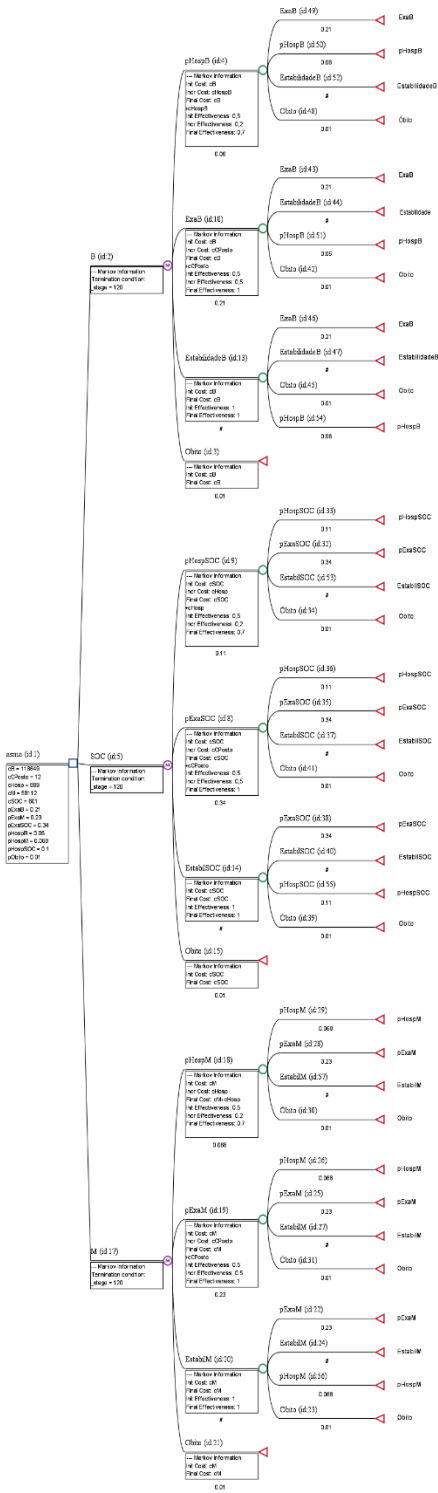
Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>2. pesquisas semanais do MEDLINE Ovid SP 1946 até o momento;            3. pesquisas semanais do Embase Ovid SP 1974 até hoje;            4. Pesquisas mensais do PsycINFO Ovid SP;            5. Pesquisas mensais do CINAHL EBSCO (Índice Cumulativo de Enfermagem e Literatura Aliada em Saúde);            6. Pesquisas mensais no AMED EBSCO (Medicina Aliada e Complementar);            7. pesquisas manuais dos procedimentos das principais conferências respiratórias.</p> <p>- <b>Critérios de elegibilidade:</b> Ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos relatados como texto completo, aqueles publicados apenas como resumos e dados não publicados, comparando mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe versus placebo em adultos e crianças com asma.</p>	<p>- <b>Número de participantes:</b> 6.000 participantes</p>		<p>mg a cada quatro ou oito semanas;</p> <p>- Reslizumabe administrado por via intravenosa, 3,0 mg / kg a cada 4 semanas</p> <p>- <b>Controle:</b> Placebo a cada 4 ou 8 semanas conforme a intervenção;</p> <p>- <b>Tempo de seguimento:</b> 32 a 52 semanas</p>	<p>- qualidade de vida relacionada com saúde - HRQoL (por questionário validado, por ex., ACQ, AQLQ, SGRQ)            - Medidas da função pulmonar (por ex., VEF1)            - Eventos adversos graves            - Eventos adversos 'cl clinicamente significativos': descontinuação da intervenção e à retirada do estudo            - Contagem de eosinófilos no sangue periférico</p>	<p>sistêmicos reduzida em comparação com placebo (razão de taxas 0,45 (IC 95% 0,36 a 0,55);            - Taxa de exacerbações que requiseram tratamento de emergência reduzida em comparação ao placebo (razão de taxas 0,36 (IC 95% 0,20 a 0,66);            -A frequência de efeitos adversos clinicamente significativos foi semelhantes nos grupos mepolizumabe e placebo: RR 0,45 (IC 95% 0,11-1,80); (I<sup>2</sup> = 0%).            -Os efeitos adversos graves tiveram uma diferença significativa, de acordo com o grupo, tendo sido menor a frequência no grupo tratado com mepolizumabe: RR 0,63 (IC 95% 0,41-0,97)</p>	

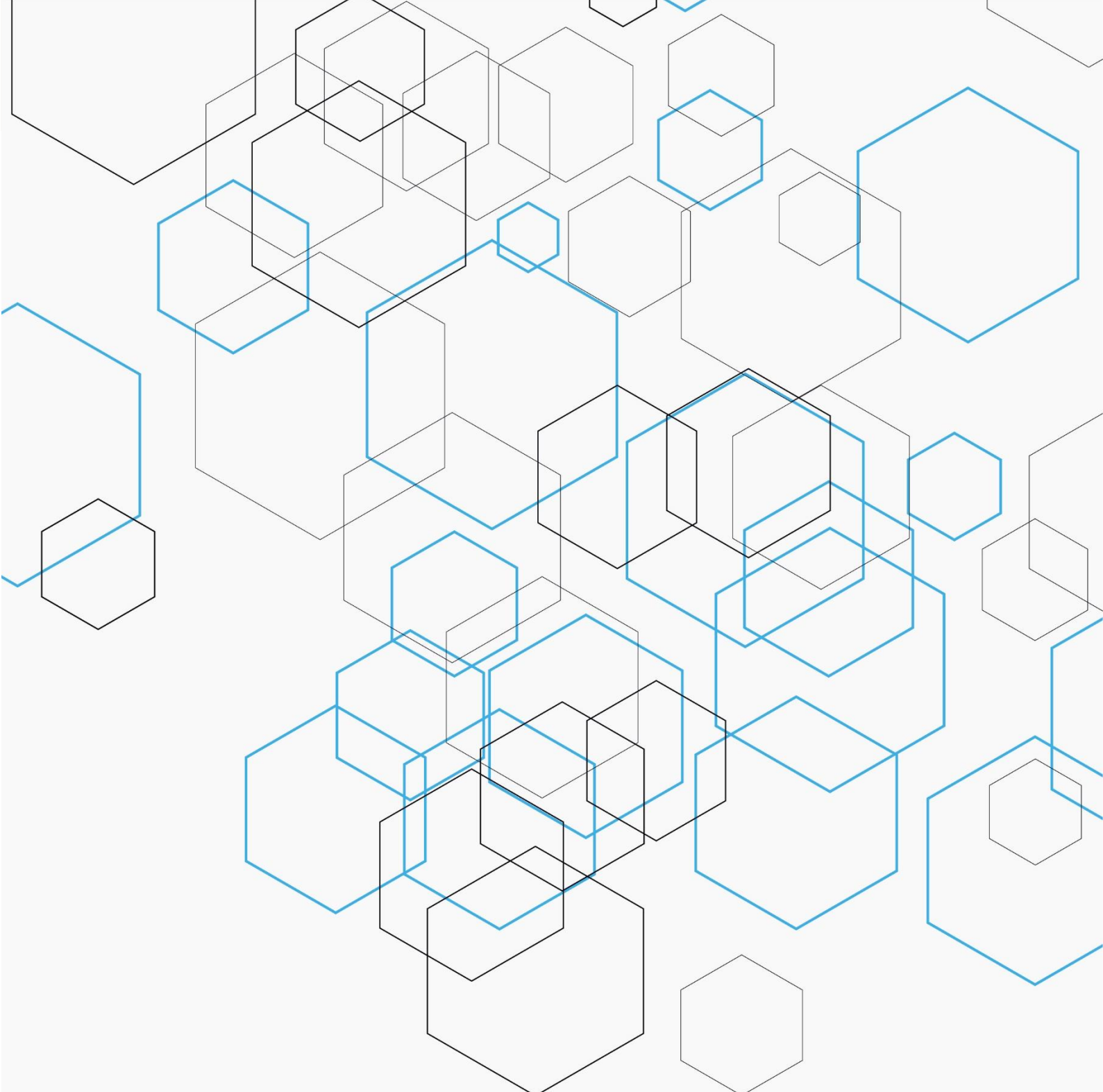
Título do artigo/1ª autor/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>- <b>Objetivo:</b> comparar os efeitos de terapias direcionadas à sinalização de IL-5 (anti-IL-5 ou anti-IL-5R) com placebo em exacerbações, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e função pulmonar em adultos e crianças com asma crônica, e especificamente naqueles com asma eosinofílica refratária aos tratamentos existentes.</p>						

**Legenda:** Q4W- a cada 4 semanas, Q8W- a cada 8 semanas, HR-Hazard ratio, RR- Relative risk, ACT-Asthma Control Test, ACQ- Asthma Control Questionnaire, ACQ 7- Asthma Control Questionnaire 7 items, ACQ 6- Asthma Control Questionnaire 6 items, ACQ 5- Asthma Control Questionnaire 5 items, GINA Global Initiative for Asthma, CT- Tomografia Computadorizada, FeNO- fração exalada de óxido nítrico, JACQ (Juniper *Asthma Control Questionnaire*), PC20- Concentração de metacolina provocadora de queda de 20% do VEF1, SGRQ -St. George Respiratory Questionnaire, AQLQ-Asma Quality of Life Questionnaire, AQLQ(S)+12- Asthma Quality of Life Questionnaire standardised for patients 12 years and older, VEF1- volume expiratório final no 1o segundo, QVRS- qualidade de vida relacionada à saúde.

\*Estudos primários incluídos na revisão de Farne et al.

## Apêndice VIII - Modelo de Markov utilizado





**Conitec**

Comissão Nacional de Incorporação  
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE  
SAÚDE  
136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

**Governo  
Federal**