

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTI- INTERLEUCINAS-5 NA ASMA EOSINOFÍLICA.

PARECER Nº01/2020

Secretaria de Estado da Saúde de Mato Grosso
Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica



Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Participação: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Universitário Júlio Muller- NATS/HUJM.

Grupo de trabalho: Graciane Catarina Batista Magalhães; Helder Cassio de Oliveira; Maria do Carmo Souza; Kelli Carneiro de Freitas Nakata e Luisa Daige Marques.

Revisão técnica: Helder Cassio de Oliveira.

Declaração de conflito de interesse: A equipe de elaboração, redação e revisão declara não haver qualquer conflito de interesse em relação às tecnologias aqui envolvidas.

Cuiabá-MT

2020



Sumário Executivo

Título: Avaliação de eficácia e segurança de anti-interleucina-5 na asma eosinofílica.
Demandante: Sociedade Matogrossense de Pneumologia e Tisiologia.
Objetivo: avaliar se os medicamentos da classe anti-interleucina-5 (anti-IL-5) como benralizumabe e o mepolizumabe reduzem exacerbação de asma, sintomas e uso de corticoide e se melhoram a qualidade de vida desses pacientes sem causar efeitos adversos graves.
Justificativa: asma é uma doença inflamatória crônica comum que afeta muitos indivíduos em todo o mundo e está associada a uma alta carga de doença e um impacto econômico relevante. Alguns pacientes com asma não respondem ao tratamento, seja por falta de adesão ou por não serem responsivos aos medicamentos. Indivíduos com asma grave com fenótipo eosinofílico exacerbam com frequência e têm poucas opções de tratamento. Nesses casos o uso de corticoide é a conduta padrão. Entretanto, seu uso em altas doses ou a longo prazo está relacionado a efeitos colaterais importantes.
Métodos: com base na pergunta de avaliação construída buscou-se na literatura científica evidências de eficácia e segurança de anti-interleucinas-5. Os estudos encontrados foram triados, selecionados, sistematizados e avaliados (quanto a sua qualidade metodológica) e usados como fonte para extração sistematizada de dados. Então, uma recomendação foi emitida com base em critérios como: avaliação da qualidade geral da evidência, custos, balanço de benefícios versus danos, equidade, viabilidade e aceitação.
Pergunta de avaliação: Benralizumabe, mepolizumabe ou outra anti-interleucina-5 são eficazes e seguras como tratamento complementar, em pacientes com asma eosinofílica, quando medidos em termos de exacerbação, redução de sintomas, redução do uso de corticoide, qualidade de vida e efeitos adversos?
Resultados: As evidências apontam que as anti-IL-5 (benralizumabe, mepolizumabe e reslizumabe) podem reduzir em até 50% das taxas de exacerbação (piora dos sintomas da asma) na população com asma eosinofílica grave em uso de terapia padrão; e assim, colaboram para um efeito poupador de corticoide. No que tange a qualidade de vida, resultados modestos foram apresentados nos escores de ferramentas que avaliam esse desfecho na asma eosinofílica grave. No entanto, estes efeitos não excederam a mínima diferença clinicamente importante. Por outro lado, tanto benralizumabe, quanto mepolizumabe e reslizumabe mostraram perfil de segurança aceitável. Contudo, todas evidências são provenientes de estudos que confrontaram as anti-IL-5 com placebo; ainda não há estudos com comparação direta entre essas drogas. De uma forma geral avaliações indiretas não mostraram perfil de superioridade importante entre uma droga e outra.
Monitoramento do horizonte tecnológico: pelo menos 7 medicamentos/moléculas estão sendo estudadas para tratamento de asma eosinofílica.

Posição de Agências de Avaliação de Tecnologias: a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC ainda não avaliou as tecnologias reslizumabe, mepolizumabe e benralizumabe para asma eosinofílica.

Agências internacionais como a do Canadá e Reino Unido reconheceram que a população de indivíduos com asma eosinofílica demanda tratamento e que os agentes anti-IL-5 têm potencial no manejo desses pacientes por reduzir exacerbações. Assim recomendam essas drogas, sem priorizar nenhuma delas, para uma população bem definida e na dependência de acordos comerciais com os fabricantes e avaliação de eficácia após um ano de tratamento.

Recomendação:

(x) Fraca a favor da tecnologia e, CONDICIONAL a:

- (1) Negociação de preço com os fabricantes de mepolizumabe e benralizumabe. Podendo haver negociação com o fabricante de reslizumabe se até a abertura das negociações o produto já tiver preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.
- (2) Preparação/adequação de unidades de saúde estratégicas no estado para a aplicação acompanhada dos agentes anti-IL-5.
- (3) Melhora na oferta de serviços capazes de diagnosticar e acompanhar pacientes com asma eosinofílica.

1. Metodologia

Foi estabelecida uma questão de pesquisa utilizando a estratégia PICOS, acrônimo de paciente, intervenção, comparador, desfecho (do inglês “Outcome”) e tipos de estudo resultando na seguinte estrutura:

P = Paciente adulto com asma eosinofílica.

I = Benralizumabe/ Mepolizumabe/ Anti-interleucina-5 associados a terapia padrão para asma eosinofílica.

C = Terapia padrão para asma eosinofílica.

O = Eficácia: redução de exacerbação; redução de sintomas; redução do uso de corticoide; qualidade de vida. Segurança: efeitos adversos.

S = Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados.

Com base na pergunta avaliativa acima foi realizada uma busca por artigos originais nas bases de dados: Pubmed/ Medline; Cochrane e Lillacs tendo sido realizada por dois técnicos independentes. A estratégia de busca primou pela sensibilidade e não usou restrição de língua, tendo sido registrada de forma a conferir transparência e reprodução conforme apresentado na tabela 1.

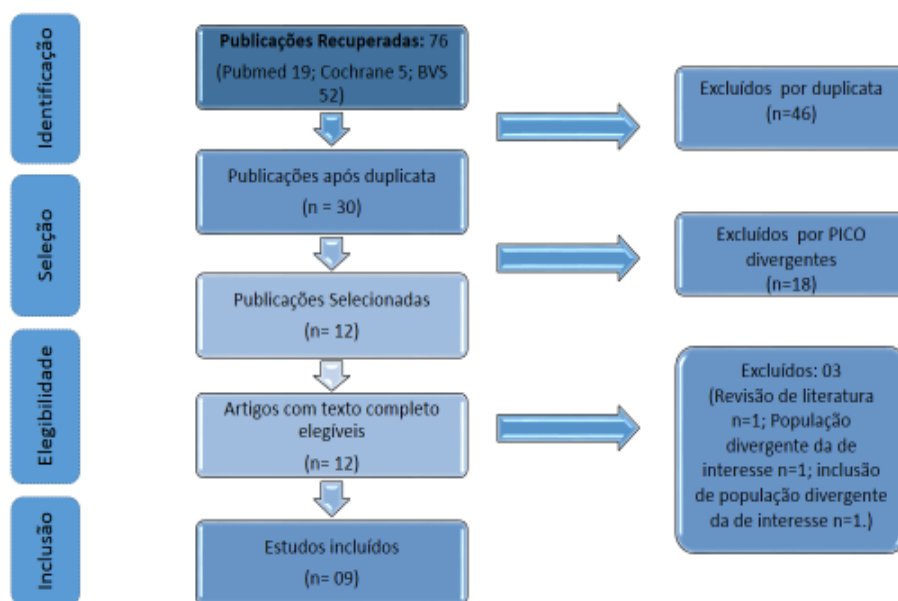
Tabela 1 - Estratégia de busca segundo base de dados consultada.

Base/Data da busca	Descritores	Recuperados															
Pubmed Data: 19/11/2019 Busca 1	Search (("Asthma"[Mesh] or Asthmas or Bronchial Asthma or Asthma, Bronchial or "eosinophilic asthma")) AND ("benralizumab" [Supplementary Concept] or fassenra or "anti interleukin 5")	148 (6 RS)															
Pubmed Data: 19/11/2019 Busca 2	Search (("Asthma"[Mesh] or Asthmas or Bronchial Asthma or Asthma, Bronchial or "eosinophilic asthma")) AND ("mepolizumab" [Supplementary Concept] or Nucala or "anti interleukin 5")	455 (13 RS)															
Cochrane Library Data: 19/11/2019	<table><tr><td>ID</td><td>Search</td><td>Hits</td></tr><tr><td>#1</td><td>asthma or Asthmas or Bronchial Asthma or Asthma, Bronchial or "eosinophilic asthma"</td><td>32848</td></tr><tr><td>#2</td><td>benralizumab or fassenra or "anti interleukin 5"</td><td>195</td></tr><tr><td>#3</td><td>mepolizumab or nucala or "anti interleukin 5"</td><td>306</td></tr><tr><td>#4</td><td>#1 and #2</td><td>158</td></tr></table>	ID	Search	Hits	#1	asthma or Asthmas or Bronchial Asthma or Asthma, Bronchial or "eosinophilic asthma"	32848	#2	benralizumab or fassenra or "anti interleukin 5"	195	#3	mepolizumab or nucala or "anti interleukin 5"	306	#4	#1 and #2	158	Busca 1 (2 RS) Busca 2 (3 RS)
ID	Search	Hits															
#1	asthma or Asthmas or Bronchial Asthma or Asthma, Bronchial or "eosinophilic asthma"	32848															
#2	benralizumab or fassenra or "anti interleukin 5"	195															
#3	mepolizumab or nucala or "anti interleukin 5"	306															
#4	#1 and #2	158															

	#5 #1 and #3 229	
BVS Data: 19/11/2019 Busca 1	tw:((tw:(asthma OR asthmas OR bronchial asthma OR asthma, bronchial OR "eosinophilic asthma")) AND (tw:(benralizumab OR fasenra OR "anti interleukin 5"))))	219 (22 RS)
BVS Data: 19/11/2019 Busca 2	tw:((tw:(asthma OR asthmas OR bronchial asthma OR asthma, bronchial OR "eosinophilic asthma")) AND (tw:(mepolizumab OR nucala OR "anti interleukin 5"))))	422 (30 RS)

Todos os estudos recuperados foram enviados para um gerenciador de referências (End Note Web) onde as duplicatas foram removidas. Posteriormente, os estudos foram triados por leitura de título e resumo; tendo sido selecionados para leitura completa um total de 12 revisões sistemáticas. A figura 1 demonstra a seleção dos estudos em formato de fluxograma:

Figura 1 – Fluxograma de seleção de publicações.



Três estudos selecionados para leitura completa foram excluídos e encontram-se listados no apêndice 1 com seus respectivos motivos de exclusão.

Um total de nove estudos foram incluídos neste parecer. O resultado do processo de extração de dados é apresentado no apêndice 2. A ferramenta AMSTAR 2 (1) foi aplicada a todas as revisões sistemáticas de forma a avaliar a qualidade metodológica dos estudos.

Crerérios da ferramenta GRADE (do inglêS, Grading of Recommendations Assessment, Development and Elaluation) como limitaões metodológicas, inconsistência, evidência indireta, imprecisão da estimativa e viés de publicação foram aplicados as evidências (2).

O medicamento reslizumabe embora possua registro sanitário no Brasil, ainda não possui preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Por este motivo não pôde ser incluído no cálculo de impacto orçamentário.

2. Do agravo: Asma

2.1.Introdução

A asma é uma doença crônica das vias aéreas, caracterizada por episódios recorrentes de sibilos, dispneia, tosse e aperto no peito, que são sustentados por alterações inflamatórias e estruturais responsáveis pela limitação do fluxo aéreo e hiper-responsividade brônquica a uma ampla gama de estímulos ambientais (3,4).

A prevalência de asma varia muito em todo o mundo, provavelmente por causa das interações entre gene e ambiente. Contudo, pode-se observar, por períodos/ciclos de vida, que os fatores de risco para asma, relacionados ao pré-natal, podem incluir fatores maternos como tabagismo, dieta e nutrição, estresse, uso de antibióticos e parto por cesariana. Na infância, os fatores de risco para asma podem incluir sensibilização alérgica, fumaça ambiental do tabaco, exposição a animais, amamentação, diminuição da função pulmonar na infância, tamanho e estrutura da família, status socioeconômico, antibióticos e infecções, sexo e gênero. As exposições ocupacionais constituem um fator de risco comum para asma adulta (5).

Tradicionalmente, a asma era considerada uma doença única, mas já foi reconhecido que é uma mistura heterogênea de subtipos com características clínicas, fisiológicas e inflamatórias características (6). Em cada subtipo de asma, mecanismos patológicos únicos dirigem sintomas, contração do músculo liso das vias aéreas e inflamação da mucosa, o que influencia a resposta a terapias convencionais (7).

Um subtipo que ganhou atenção crescente nos últimos tempos é o subtipo de asma eosinofílica (8). Pacientes com esse subtipo de asma têm evidência de inflamação eosinofílica descontrolada nas vias aéreas, o que os coloca em risco de exacerbações da

doença. O termo asma "eosinofílica" (EA) refere-se geralmente ao fenótipo da asma cujo quadro clínico inflamatório caracteriza-se por significativo número de eosinófilos presentes no escarro, vias aéreas e/ou sangue (09). Asma eosinofílica também é o termo empregado para descrever um subfenótipo de asma grave, que é, a asma caracterizada por inflamação eosinofílica ativa, a qual permanece sem controle apesar de tratamento adequado com uso de altas doses de corticosteroides (10).

Inversamente, indivíduos com "asma não-eosinofílica (NEA) ainda podem demonstrar baixo número de eosinófilos, mas o tipo de célula inflamatória dominante pode incluir neutrófilos, granulócitos mistos ou muito poucas células inflamatórias, denominada inflamação paucigranulocítica (9).

A eosinofilia das vias aéreas pode ser detectada em mais de 50% dos pacientes asmáticos e as contagens elevadas de eosinófilos estão associadas a exacerbações frequentes da asma, bem como a um alto grau de limitação do fluxo aéreo e gravidade da doença (11).

2.2. Asma eosinofílica

Asma eosinofílica é um fenótipo específico de asma que é definido pela inflamação da membrana basal da mucosa das vias aéreas e altos níveis de eosinófilos no escarro e no sangue em comparação com asma não eosinofílica, na qual o espessamento da membrana basal não tem sido observado. Exacerbações repetidas de asma são mais visíveis em pacientes com asma eosinofílica que na asma não eosinofílica (12).

A asma eosinofílica tem três apresentações distintas. O primeiro fenótipo de asma eosinofílica é denominado asma exacerbada por alérgenos, na qual os pacientes mostram sensibilização a alérgenos (atopia), acompanhado de rinite alérgica, presente com sintomas exacerbados na exposição a alérgenos e comum na asma de início precoce. O segundo fenótipo é chamado de asma eosinofílica idiopática podendo apresentar-se em qualquer idade, atingindo especialmente a idade adulta. Esse fenótipo inclui indivíduos com inflamação eosinofílica como uma patologia proeminente, no entanto sem atopia (13,15). A doença respiratória exacerbada por aspirina é o terceiro fenótipo da asma eosinofílica com distintas características compostas pela presença de rinossinusite grave com pólipos nasais e sensibilidade à aspirina. Assim como a asma eosinofílica idiopática, a doença respiratória exacerbada por aspirina também apresenta-se em pacientes adultos

e não atópicos. Contudo, diferentes estudos documentaram que um pequeno número de pacientes que desenvolveu asma no início da vida apresentou 36% de eosinofilia tecidual, em comparação com a asma de início tardio com nível de eosinófilos de 63% (16).

Importa destacar que um subgrupo de pacientes com asma eosinofílica mantém eosinofilia constante nas vias aéreas e no escarro mesmo com terapia convencional com corticosteroide, chamada de asma eosinofílica esteroide-resistente. Em diferentes estudos, os níveis de eosinófilos no escarro estão elevados em asmáticos com doença grave (17).

Em pacientes com asma eosinofílica, os eosinófilos se acumulam no trato brônquico, onde liberam proteínas citotóxicas, mediadores lipídicos, citocinas e quimiocinas que contribuem significativamente para a inflamação e remodelação das vias aéreas (18). Aqueles com um fenótipo eosinofílico de asma grave, caracterizada por elevada contagem de eosinófilos no sangue e/ou escarro, apresentam taxas de exacerbação aumentadas, função pulmonar comprometida, pior controle dos sintomas e menor qualidade de vida (QoL) comparados com pacientes com asma não eosinofílica (19).

A contagem de eosinófilos no sangue ≥ 400 células/ μ l tem uma associação comprovada com aumento da frequência e gravidade das exacerbações clínicas da asma (CAEs) e controle inadequado da doença (20).

2.2.1. Mecanismo da asma eosinofílica

Eosinófilos são granulócitos terminalmente diferenciados que desempenham um papel na defesa inata do hospedeiro contra patógenos, particularmente parasitas e vírus. Esses granulócitos destroem patógenos e células hospedeiras através da liberação de grânulos de proteínas tóxicas e espécies reativas de oxigênio (21).

Os eosinófilos contribuem ativamente para cascatas de processos inflamatórios inatos e adaptativos através da produção e liberação de diversos quimiocinas, citocinas, mediadores lipídicos e outros fatores. Através desses mecanismos efetores, os eosinófilos podem influenciar a função específica do tecido. Asma, uma doença crônica das vias aéreas, geralmente está relacionada a eosinofilia de vias aéreas ou sangue (21).

O desenvolvimento de eosinófilo na medula óssea é estimulado pelas interleucinas IL-3, IL-5 e outros fatores. A interleucina 5 é potencialmente expressa por células

linfóides inatas tipo 2 (ILC2s) e células T helper 2 (Th2); portanto, eosinofilia no sangue e tecidos pode servir de evidência de inflamação dirigida por ambos tipos celulares (9).

Múltiplos mecanismos foram identificados e implicados na iniciação ou potenciação da asma eosinofílica (22). Entre esses padrões emergentes estão a expressão elevada de IL-4 e IL-13 na asma atópica de início precoce e, expressão predominante de IL-5 na asma de início tardio ou asma menos atópica (22,23).

A inflamação eosinofílica das vias aéreas é o principal mecanismo fisiopatológico da asma eosinofílica. Essa doença se desenvolve a partir de mecanismos imunológicos e pró-inflamatórios complexos, dirigidos principalmente por células T helper 2 (Th2), que faz parte da imunidade adaptativa de liberação das interleucinas (IL-5, IL-4 e IL-13). Além de orquestrada por mecanismos de imunidade adaptativa, a eosinofilia de vias aéreas mediadas por Th2 também pode estar ligada à imunidade inata, que se baseia em conexão composta de células dendríticas, células epiteliais brônquicas e células linfóides inatas. Como resultado, a eosinofilia das vias aéreas surge devido à atividade biológica de células T auxiliares do tipo 2 (Th2) e linfóides inatas do tipo 2 (ILC2), que participam criticamente do processo patogênico da inflamação dos dois tipos de asma eosinofílica – alérgica e não alérgica. Esses mecanismos estão ligados com expressão aumentada de IgE (24).

2.2.2. Mecanismo da Asma Eosinofílica Alérgica

A asma eosinofílica alérgica é causada por aeroalérgenos como pólen e poeira doméstica, ácaros com características proteolíticas e também com pequena quantidade de bactérias componentes como lipopolissacarídeos (LPS) (25). Assim, na entrada ao sistema respiratório pela membrana epitelial, os alérgenos podem se ligar ao receptor Toll-like (TLR), um receptor que está envolvido na imunidade inata. Após a ativação do TLR, as células epiteliais produzem citocinas, incluindo linfopoietina estromal tímica (TSLP), IL-25, e IL-33 que são capazes de desenvolver resposta imune adaptativa do tipo Th2. Além disso, a ativação do TLR também evoca a secreção de quimiocinas como CCL2 e CCL20, que aumentam a maturação das células dendríticas (26). Essas movem-se para o lúmen das vias aéreas, tomam os aeroalérgenos e os quebra no citoplasma, levando à geração de fragmentos peptídicos de alérgenos. Esses fragmentos são apresentados, pelas moléculas HLA classe II, às células dendríticas que se deslocam para

regiões de linfonodos onde esses fragmentos de antígeno são apresentados aos linfócitos T (27).

Após ativação dos receptores da célula T por peptídeos antigênicos, sensibilização e estimulação do sistema imune adaptativo tomam lugar. A estimulação de linfócitos simples precisa da ligação de suas moléculas co-estimulatórias (CD28, ICOS e OX40) com seu ligante presente nas células dendríticas (CD80 / B7.1, CD86 / B7.2, ligante ICOS e ligante OX40). A diferenciação de linfócitos T é criticamente dependente do ambiente de citocinas (28). A polarização Th2 requer altos níveis de IL-4 e baixa concentração de IL-12. A IL-4 é secretada por mastócitos e basófilos. GATA-3 é o principal fator de transcrição presente nas células T auxiliares do tipo 2 que promovem a produção de citocinas do tipo Th2 incluindo IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Essas interleucinas causam maturação e recrutamento de eosinófilos e mastócitos, promovendo a mudança de classe de imunoglobulina para produção de IgE. Como resultado, produtos citotóxicos liberados pela degranulação de eosinófilos induzem lesão epitelial das vias aéreas, hiperprodução, hiperresponsividade brônquica, movimento ciliar prejudicado e um aumento no tamanho do músculo liso (22).

2.2.3. Mecanismo da Asma Eosinofílica Não Alérgica

O tipo de asma eosinofílica de início tardio, geralmente não alérgico, surge na ausência de estimulação dos linfócitos Th2. Pesquisas recentes sugerem que o papel principal no desenvolvimento da asma eosinofílica não alérgica é desempenhado pelas ILC2s, ativadas pela IL-25, IL-33 e prostaglandina D2 (PGD2) (23). Consequentemente, essas duas rotas pró-inflamatórias distintas, dirigidas por Th2 linfócitos ou ILC2s (células linfoides inatas tipo 2) produzem IL-5, que está principalmente envolvida em processos eosinofílicos de inflamação das vias aéreas na asma.

2.3. Epidemiologia

A asma é uma doença respiratória crônica comum em todo o mundo. Trata-se de um grave problema de saúde pública que acomete todos os grupos etários, com grande impacto socioeconômico e, por conseguinte, gera sobrecarga aos serviços de saúde (29,30).

No mundo, existem mais de 300 milhões de pessoas com diagnóstico de asma (31), e há previsão desse número aumentar para pelo menos 400 milhões até 2025 (32). Em números percentuais, essa doença afeta aproximadamente 1% a 18% dos indivíduos em diferentes países ao redor do mundo (30) e, cerca de 5% a 10% do total de pacientes com asma são portadores de asma grave e incontrolável (33). A taxa de mortalidade da asma é relativamente baixa, se comparada a outras doenças crônicas, mas, apenas no ano de 2015, mais de 383 mil pessoas morreram da doença, a maioria com idade avançada (34).

A prevalência de asma em adultos mais jovens, entre 18 e 45 anos, estimada a partir de dados de Pesquisa Mundial de Saúde realizada pela Organização da Saúde (OMS) e International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC (2002-2003), em 177.496 adultos que vivem em 70 países, mostrou ampla variação. No geral, 4,3% da população global nessa faixa etária relatou o diagnóstico médico de asma, 4,5% relataram um diagnóstico médico ou que estavam em tratamento para asma e 8,6% relataram ter tido ataques de chiado ou respiração de assobio (sintomas de asma) no período anterior de 12 meses. Na Europa Ocidental e, em países como a Austrália e Brasil, foi observada maiores prevalências (34).

Dados de pesquisa da Organização Mundial da Saúde revelaram que 23% dos brasileiros de 18 a 54 anos apresentaram chiado em 2017. No entanto, apenas 12% teve um diagnóstico médico de asma (34).

No Brasil, um estudo transversal de base populacional (N= 60.202) com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, realizado para estimar a prevalência de diagnóstico médico de asma na população adulta brasileira (≥ 18 anos), mostrou que: a prevalência do diagnóstico médico de asma foi de 4,4% (IC 95% 4,1 – 4,7), maior no sexo feminino, em indivíduos de cor branca, com maior escolaridade e moradores da região Sul; entre aqueles com diagnóstico médico, observou-se percentual elevado (38,2%) de crises de asma nos últimos 12 meses, com cerca de 80% usando medicação e 15% com limitação severa às atividades. De acordo com esse estudo, o estado de Mato Grosso apresentou prevalência de aproximadamente 4% de diagnóstico médico de asma, ocupando a 19ª posição entre as unidades da federação (35).

Embora a incidência exata de asma eosinofílica não seja conhecida, entre pacientes com asma grave, os quais correspondem a cerca de 5 a 10% das pessoas asmáticas, pode-se observar eosinofilia no escarro ($\geq 2\%$) ou sangue (≥ 300 células/ μ l) em 32-40% da

população, a qual está ligada a exacerbações recorrentes de asma assim como a gravidade da doença (8).

2.4. Diagnóstico

A asma é uma doença heterogênea e por isso identificá-la torna-se algo complexo. Em geral, o diagnóstico é clínico somado a exames como os de função pulmonar. No entanto, a doença apresenta-se com diferentes graus de gravidade o que lhe confere várias subclassificações/subtipos e requer por vezes um diagnóstico diferencial (34).

O subtipo asma eosinofílica tem o seu diagnóstico baseado na identificação e quantificação de eosinófilos presentes na inflamação de vias aéreas. A importância de se chegar a essa classificação está no estabelecimento da terapia farmacológica adequada e, consequentemente, melhor controle da doença (36).

Embora não esteja disponível um teste diagnóstico tido como “padrão ouro” para avaliar a inflamação de vias aéreas, alguns métodos estão sendo utilizados para este fim, tais como: biópsia de brônquios; expectoração induzida (escarro) e a espirometria (37).

Marcadores encontrados na asma eosinofílica a exemplo do teste de fração de óxido nítrico exalado (FeNO); periostina sérica; contagem de eosinófilos no sangue e imunoglobulina sérica E (IgE) também são utilizados para auxiliar o diagnóstico; e apesar de serem realizados, por vezes, de forma mais rápida e sem demandar muito esforço técnico, quando comparados aos testes mais usuais podem apresentar a importante desvantagem em não serem tão precisos (38, 39).

A principal dificuldade em definir a asma eosinofílica é a ausência de consenso sobre o ponto de corte dos marcadores já citados. Contudo, muitos estudos consideram para o teste do escarro a presença de 2 a 3% de eosinófilos. Já para eosinófilos no sangue uma média $0,22$ e $0,32 \times 10^9 / L$; para FeNO entre 10 e 41 ppb e para IgE 72 e 900 UI / mL (36).

Novos biomarcadores estão em estudo para melhor identificar o fenótipo eosinofílico colaborando desta forma com a seleção do tratamento mais adequado para cada condição (36).

2.5.Tratamento da asma

O controle da asma é o propósito principal do seu manejo, sendo definido como controle de sintomas diurnos e despertar noturno decorrente de sintomas; redução de exacerbações; efeitos colaterais decorrentes da terapia; limitação de atividades e necessidade de medicação de resgate; além de melhora da função pulmonar (40,41).

O tratamento da asma grave com fenótipo eosinofílico é normalmente orientado pela contagem de eosinófilos (no sangue ou escarro). Atualmente anticorpos monoclonais com ação anti-interleucina-5 (anti-IL-5) e anti-interleucina-4 (anti-IL-4) estão sendo usados em pacientes sem resposta ao tratamento padrão. Entretanto, diretrizes internacionais recomendam uma avaliação criteriosa de pacientes candidatos a esse tipo de terapia confirmando o diagnóstico de asma; a adesão ao tratamento convencional e a falta de controle da asma (40,41). O propósito do tratamento com anti-IL-5 e anti-IL-4 é o de reduzir as exacerbações clinicamente significativas e obter efeito poupador de corticoide oral.

Entre as anti-IL-5 os medicamentos mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe tem sido indicados como terapia complementar na asma eosinofílica (34,40,41).

3. Das tecnologias demandadas

3.1. Mepolizumabe (42,43,44)

Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humano que tem como mecanismo de ação impedir a ligação da interleucina - 5 (IL-5) ao receptor expresso na superfície dos eosinófilos que favorece o crescimento, diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência de tais células.

Sendo assim, ao se utilizar mepolizumabe espera-se a redução de eosinófilos no plasma sanguíneo e em outros tecidos cooperando para a diminuição das exacerbações que estão presentes na asma grave eosinofílica.

3.1.1. Registro e Indicação

O mepolizumabe é um medicamento registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária sob o nº 101070335 em nome da empresa GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA com o nome comercial de NUCALA ®. Este medicamento possui indicação formal de bula para as seguintes situações:

- **Asma eosinofílica grave:** usado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade.
- **Granulomatose Eosinofílica com Poliangéite (GEPA):** usado como tratamento complementar aos corticosteroides em pacientes adultos com GEPA recidivante ou refratária.

3.1.2. Posologia e Administração

O mepolizumabe é administrado por via subcutânea e se apresenta em pó liofilizado em frasco-ampola para solução injetável com concentração de 100 mg.

A posologia recomendada do medicamento para asma eosinofílica grave em adultos e adolescentes a partir de 12 anos é de 100 mg, uma vez a cada 4 semanas. Já em crianças com idade de 6 a 11 anos a dose indicada é de 40mg, uma vez a cada 4 semanas.

3.1.3. Precauções

O uso do mepolizumabe deve ser associado as seguintes precauções:

- Não interromper abruptamente o uso dos corticosteróides ao iniciar o tratamento;
- Tratar infecções helmínticas antes de iniciar o tratamento;
- Na ocorrência de reações de hipersensibilidade, interromper o uso do medicamento;
- Por ser um medicamento que atravessa a placenta, o uso de mepolizumabe durante a gestação pode causar teratogenicidade;
- Há também riscos em potenciais no uso do medicamento durante o aleitamento materno;

- O medicamento não deve ser usado para os sintomas agudos de asma.

3.1.4. Reações adversas

- Comuns: infecção do trato respiratório inferior; infecção do trato urinário; faringite; reações de hipersensibilidade (alérgicas sistêmicas); congestão nasal; dor abdominal superior; eczema; dor nas costas; reações relacionadas à administração (não alérgica sistêmica); reações no local da injeção; pirexia.
- Raras: anafilaxia.

3.1.5. Preço

Um frasco-ampola de mepolizumabe de 100mg custa no mercado farmacêutico nacional R\$ 4.575,02 segundo a tabela de preços máximos de venda ao governo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, considerando um ICMS de 17% (45).

3.2. Benralizumabe (46,47,48)

Benralizumabe é um anticorpo monoclonal (IgG1, kappa) humanizado afucosilado cujo mecanismo de ação se dá pela ligação do fármaco à subunidade alfa do receptor da interleucina-5 humano (IL-5R α) que se expressa especificamente na superfície dos eosinófilos e basófilos. Em resposta a esta ligação, ocorre o aumento da citotoxicidade celular dependente do anticorpo e consequente apoptose de eosinófilos e basófilos presentes muitas vezes no processo inflamatório da asma grave. Assim, benralizumabe promete reduzir a inflamação causada por eosinófilos.

3.2.1. Registro e Indicação

O benralizumabe é um medicamento registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária sob o nº 116180267 em nome da empresa ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA com o nome comercial de FASENRA ®. Este medicamento possui indicação formal de bula para a seguinte situação:

- Tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico

em pacientes adultos.

3.2.2. Posologia e Administração

Este medicamento é administrado por via subcutânea na parte superior do braço, coxas ou abdômen e se apresenta como solução injetável em seringa preenchida de 1 ml numa concentração de 30 mg/ml.

A posologia recomendada do medicamento para asma eosinofílica grave em adultos a partir de 18 anos é de 30 mg a cada 4 semanas nas três primeiras doses e, a partir de então, a cada 8 semanas.

3.2.3. Precauções

O uso do benralizumabe deve vir acompanhado das seguintes precauções:

- Não interromper abruptamente o uso dos corticosteróides ao iniciar o tratamento;
- Tratar infecções helmínticas antes de iniciar o tratamento;
- Interromper o uso do medicamento na ocorrência de reações de hipersensibilidade;
- A administração de benralizumabe durante a gestação deve ser realizado somente quando o benefício para a mãe justificar o risco para o feto uma vez que este é um medicamento que atravessa a placenta.
- Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico se a asma continuar não controlada ou se agravar após o início do tratamento;
- Não se sabe se os metabólitos de benralizumabe são excretados pelo leite materno. Desta forma, o risco do uso durante a amamentação não pode ser excluído;
- O medicamento não deve ser usado para os sintomas agudos de asma.

3.2.4. Reações adversas

As reações adversas mais comuns associadas ao uso de benralizumabe são: cefaleia; faringite; reações no local de injeção; reações de hipersensibilidade.

3.2.5. Preço

Um frasco-ampola de benralizumabe 30 mg/ml, seringa preenchida de 1 ml, custa no mercado farmacêutico nacional R\$ 9.144,83 segundo a tabela de Preços Máximos de venda ao governo da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária considerando um ICMS de 17% (45).

4. Evidências

As evidências apresentadas a seguir são provenientes da extração de dados de revisões sistemáticas com metanálises selecionadas conforme descrito no tópico metodologia e apresentadas de forma mais detalhada no apêndice 2.

Farne, HÁ 2017(49)

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados cujo objetivo foi comparar os efeitos de terapias direcionadas à interleucina 5 com placebo em adultos e crianças com asma crônica, especificamente naqueles com asma eosinofílica refratária aos tratamentos existentes. Os desfechos utilizados foram: exacerbações clinicamente significativas; medidas de qualidade de vida relacionada à saúde; função pulmonar; eventos adversos (graves e clinicamente significativos).

Os resultados encontrados estão resumidos no apêndice 2.

Os autores concluíram que os agentes anti - IL - 5 representam uma nova opção de tratamento para asma eosinofílica grave com pouco controle, uma população de pacientes com uma necessidade alta e não atendida.

Os resultados desta revisão apontam que os medicamentos mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe reduzem as taxas de exacerbação de asma clinicamente significativas em aproximadamente metade dos participantes com asma eosinofílica grave em terapia padrão com histórico de controle deficiente. Tais tratamentos produziram melhorias modestas nos escores validados de qualidade de vida na asma eosinofílica grave. No entanto, na maioria dos estudos, estes efeitos não excederam a mínima diferença clinicamente importante.

Quanto à segurança o estudo conclui que as terapias anti-IL-5 apresentam segurança aceitável, embora para o benralizumabe ainda exista algumas preocupações.

Comentários a respeito do estudo de Farne HÁ, 2017:

- O estudo foi bem conduzido alcançando score 11/11 no AMSTAR e classificação “alta qualidade” na ferramenta AMSTAR 2. Os estudos incluídos na metanálise apresentaram baixo risco de viés na ferramenta Cochrane.
- Terapias anti-IL-5 foram comparadas com placebo. Não houve comparação direta entre as terapias. Portanto, evidência indireta por comparador.
- O acompanhamento dos pacientes nos estudos não se estenderam para além de 12 meses; o que impede tirar conclusões da eficácia e segurança a longo prazo.
- Considerando a comparação mepolizumabe com placebo: Para os desfechos críticos (exacerbação que requer uso de corticoide sistêmico; exacerbação que requer visita a emergência; exacerbação que requer hospitalização e eventos adversos) e o desfecho intermediário FEV 1 não foram encontrados limitações metodológicas importantes; nem inconsistência ou imprecisão; entretanto, a evidência é indireta por comparador (as intervenções foram comparadas ao placebo).
- Considerando a comparação reslizumabe com placebo: Para os desfechos críticos (exacerbação que requer uso de corticoide sistêmico; exacerbação que requer visita a emergência ou internação) não foram encontrados limitações metodológicas importantes nos estudos incluídos; nem inconsistência ou imprecisão; entretanto, a evidência é indireta por comparador (as intervenções foram comparadas ao placebo). Já para os desfechos de importância como qualidade de vida medidos por AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) e eventos adversos sérios e o desfecho intermediário volume expiratório no primeiro segundo – VEF1 foram encontradas algumas limitações metodológicas (incerteza quanto à randomização e sigilo da alocação em um dos estudos incluídos). Não foi detectado inconsistência; nem imprecisão nas medidas; entretanto, a evidência é indireta por comparador.
- Considerando a comparação benralizumabe subcutâneo com placebo: Para os desfechos críticos (exacerbação que requer uso de corticoide sistêmico; exacerbação que requer visita a emergência; e eventos adversos sérios) e o desfecho intermediário VEF 1 não foram encontrados limitações metodológicas importantes; nem inconsistência ou imprecisão; entretanto, a evidência é indireta por comparador (as intervenções foram comparadas ao placebo).

Bourdin A et. al., 2018 (50)

Bourdin A e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com metanálise de rede (comparação indireta ajustada por correspondência - MAIC) com o objetivo de realizar um MAIC de anticorpos monoclonais direcionados a benralizumabe versus outros agentes anti-IL-5 para o tratamento de pacientes com asma grave não controlada e com fenótipo eosinofílico.

As comparações consideradas no estudo foram: benralizumabe versus mepolizumabe e benralizumabe versus reslizumabe.

A taxa anual de exacerbações clinicamente significativas; a taxa anual de exacerbações que requerem atendimento de emergência ou hospitalização e o volume expiratório forçado pré-broncodilatador em 1 segundo (VEF 1) foram os desfechos considerados.

Os resultados para a comparação benralizumabe versus reslizumabe não foram possíveis devido à pouca sobreposição nas características de tratamento das populações de pacientes.

Os resultados encontrados para a comparação benralizumabe versus mepolizumabe foram (vide apêndice 2):

- Com relação à taxa anual de exacerbações clinicamente significativas o benralizumabe reduziu em 46% em relação ao placebo e em 52% após o ajuste de correspondência com a população de pacientes com mepolizumabe. A comparação indireta de benralizumabe versus mepolizumabe após o ajuste de combinação indicou que o benralizumabe resultou em uma redução comparável das exacerbações clinicamente significativas em relação ao mepolizumabe (redução de 6% maior na exacerbação, RR = 0,94, IC 95% 0,78 a 1,13, após o ajuste).

- Quando o desfecho foi a taxa anual de exacerbações da asma, resultando em visita de emergência ou hospitalização, o benralizumabe reduziu a taxa de exacerbações versus placebo em 35% e em 52% após o ajuste. O mepolizumabe reduziu a taxa de exacerbação em 52% em comparação ao placebo. A comparação indireta de benralizumabe versus mepolizumabe após o ajuste correspondente indicou eficácia comparável (RR = 1,0 IC 0,57 a 1,55).

- Para o desfecho VEF1 o benralizumabe demonstrou uma pequena melhora em comparação com o mepolizumabe em todos os momentos (antes e depois da combinação).

Os autores concluíram que benralizumabe e mepolizumabe demonstram eficácia comparáveis demonstrando redução da taxa anual de exacerbações e exacerbações clinicamente significativas que requerem consultas ou internação de emergência, e melhorando o VEF 1 pré-broncodilatador.

Comentário do Bourdin A, 2018: a evidência é indireta por comparador. O estudo incluiu desfechos de importância clínica como taxas de exacerbações.

Tian et. al., 2017 (51)

Esses autores realizaram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia terapêutica e segurança do benralizumabe em pacientes com asma eosinofílica; tendo como comparador o placebo.

Os resultados para os desfechos primários foram:

- Taxa de Exacerbações: ocorreram menos exacerbações de asma no grupo benralizumabe quando comparado a placebo (RR 0,63, IC 95% 0,52 a 0,76).
- Eventos adversos: os resultados sugerem incidências semelhante de eventos adversos tanto para o grupo placebo quanto para grupo de benralizumabe (RR: 1,0, 95% IC: 0.95 a 1.05).

Já para os desfechos intermediários os seguintes resultados foram encontrados:

- VEF 1: nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos benralizumabe e placebo nas alterações da linha de base do VEF1% do valor previsto (Diferença de média - SMD: - 0.10, 95% IC: - 0.31 a 0.10).
- Questionário de pontuação de controle da asma (ACQ): não houveram diferenças estatísticas significantes para pacientes com asma eosinofílica comparada ao grupo placebo (SMD: - 0.10, 95% IC: - 0.26 a 0.06).
- Controle da asma e avaliação da qualidade de vida (AQLQ): a metanálise dos dois estudos utilizados para este desfecho, não mostrou melhoras significativas no score de

AQLQ para o grupo que utilizou benralizumabe quando comparado ao grupo de placebo (SMD: - 0.11, 95% IC: - 0.32 a 0.10).

Os autores concluíram que benralizumabe parece ser seguro e eficaz no controle das exacerbações, podendo não melhorar a função pulmonar, scores e pontuações de questionários que medem a qualidade de vida e que avaliam o controle da asma.

Comentário a respeito do estudo de Tian, 2017:

(1) O estudo foi classificado como de “confiança moderada” pela ferramenta AMSTAR 2; entretanto os estudos incluídos na revisão foram classificados como de baixo risco de viés; a revisão incluiu taxa de exacerbações e eventos adversos que são desfechos de importância clínica; (2) A evidência é indireta por comparador uma vez que a intervenção foi comparada ao placebo; (3) Para o desfecho exacerbação houve leve inconsistência e os autores não realizaram análise de subgrupos; no entanto, todos os estudos incluídos apresentam uma mesma direção do efeito. Para o mesmo desfecho não houve imprecisão; (4) Para o desfecho eventos adversos não houve heterogeneidade estatística, nem inconsistência. (5) Não houve viés de publicação importante pelo teste de funil, entretanto houve uma pequena polarização de publicação pelo teste “failsafe number”.

Liu W et. al., 2019 (52)

Trata-se de uma revisão sistemática cujo objetivo foi avaliar possíveis diferenças entre os grupos benralizumabe e placebo em relação aos eventos adversos - EAs comuns para confirmar a segurança do benralizumabe.

O estudo apresentou os seguintes resultados:

- A metanálise mostrou menos efeitos adversos gerais e eventos adversos sérios com benralizumabe quando comparado a placebo com os seguintes riscos relativos, respectivamente: RR 0,94(IC 0,90 a 0,98) e RR 0,94 (IC 0,90 a 0,98).
- Uma menor ocorrência de “asma” (RR 0,72 IC 0,61 a 0,85), de bronquite (RR 0,76 IC 0,59 a 0,96) e sinusite (RR 0,65; IC 0,49 a 0,86) foi demonstrada quando benralizumabe foi comparado ao placebo.
- O benralizumabe apresentou mais probabilidade de dor de cabeça (RR 1,42, IC 95% 1,07-1,87, P = 0,01, $I^2 = 0\%$) e pirexia (RR 2,26, IC 95% 1,32–3,87, P = 0,003, $I^2 = 0\%$)

quando comparado ao placebo. Já quanto a reação no local da injeção os resultados foram comparáveis no grupo benralizumabe e placebo.

- Outros eventos adversos foram metanalisados sem demonstrar diferença entre benralizumabe e placebo tais como: morte; nasofaringite; faringite; infecção do trato respiratório inferior; influenza; náusea; tosse; dor nas costas e artralgia.

Os autores concluíram que o benralizumabe reduziu o risco de eventos adversos sérios, exacerbação da asma, bronquite e sinusite e agravou o risco de dor de cabeça e pirexia. Outros eventos adversos - EAs foram comparáveis entre o grupo benralizumabe e o grupo placebo. Portanto, o benralizumabe é um medicamento relativamente seguro, mas a vigilância em relação aos EAs é imperativa durante o tratamento a longo prazo.

Comentário do estudo de Liu, W, 2019: o estudo foi classificado como de alta confiança pela ferramenta AMSTAR 2. Para os desfechos eventos adversos gerais, eventos adversos sérios, asma, bronquite e sinusite não foi registrado inconsistência; para o desfecho dor de cabeça e pirexia o número de eventos é baixo.

Wang, Fa-P et. al., 2018 (53)

Refere-se a uma revisão sistemática com metanálise que teve por objetivo avaliar a eficácia geral e segurança dos tratamentos anti-interleucina - 5 (anti-IL-5) na asma eosinofílica.

A revisão incluiu 12 estudos com 3.340 participantes; tendo avaliado os desfechos considerando todos os agentes anti- interleucinas - 5 num grupo que denominou de “pool” e realizou análise de subgrupo considerando os princípios ativos: mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe. Os seguintes resultados foram encontrados:

- VEF1: no geral, tratamento anti-interleucina - 5 (pool) foi associado a melhorias significativas no VEF1 (Diferença de média = 0.12; 95 % IC, 0.08 para 0.16; $p < 0.001$) ($I^2 = 15 \%$, $P = 0.3$) (n=9 ensaios).

- Qualidade de vida - AQLQ: os dados apontam que o tratamento anti-interleucina - 5 está associado com um aumento significativo nos escores do AQLQ (DM = 0,23; IC 95%, 0,13-0,34; $p < 0,001$), sem heterogeneidade significativa ($I^2 = 0\%$; $P = 0,81$) (n=5 ensaios).

- Exacerbação: comparado com o placebo, o risco de exacerbações da asma diminuiu significativamente com tratamento anti-interleucina - 5 (RR = 0,52; IC 95%, 0,46 a 0,59; P <0,001) (n=6 ensaios).

- Eventos adversos: o tratamento com anti-IL-5 foi associado a uma discreta redução de incidência nos eventos adversos (RR = 0,93; IC 95%, 0,89 a 0,97; P = 0,001) ($I^2 = 0\%$, P = 0,55) (n=8 estudos). Entretanto, em análise de subgrupo, não foi encontrado diferenças significativas com mepolizumabe (RR = 0,96; IC 95%, 0,9-1,03; P = 0,3) e benralizumabe (RR = 0,91; IC 95%, 0,81-1,02; P = 0,09). Apenas o tratamento com reslizumabe foi associado a uma tendência de menor incidência de eventos adversos (RR = 0,92; IC 95%, 0,87-0,97; P = 0,003). A incidência de eventos adversos graves foi baixa com qualquer anti-interleucina - 5 (1-16%). Já os eventos adversos comuns foram nasofaringite, dor de cabeça, agravamento da asma, reações no local da injeção e infecção do trato respiratório superior.

Os autores concluíram que o tratamento anti-interleucina - 5 foi bem tolerado e poderia melhorar significativamente o VEF1, e qualidade de vida e reduziu a incidência de exacerbações da asma em pacientes com asma eosinofílica.

Comentários do estudo de Wang Fa-P, 2018: o estudo foi bem conduzido tendo sido classificado como de alta qualidade pela ferramenta AMSTAR 2. A evidência é indireta por comparador, uma vez que as comparações foram realizadas com placebo. Não foi encontrado viés de publicação significativo. Os estudos incluídos tiveram baixo risco de viés. Não foi encontrado inconsistência para nenhum dos desfechos utilizados. O número de eventos é significativo para FEV 1. Não houve imprecisão na estimativa de efeito para os desfechos: FEV1; qualidade de vida – AQLQ; exacerbação e eventos adversos.

Busse et al., 2018 (54)

Os autores conduziram uma metanálise de rede pelo método de Bucher para comparar a eficácia das doses de mepolizumabe, benralizumabe e reslizumabe em pacientes com asma eosinofílica de acordo com contagem basal de eosinófilos no sangue.

Os desfechos considerados no estudo foram: (1) Taxa de exacerbações clinicamente significativas; (2)Taxa de exacerbações com hospitalização; (3) Mudança

de linha de base no escore do Questionário de Controle da Asma; (4) Mudança de linha de base do FEV1.

Os resultados encontrados no estudo estão detalhados no apêndice 2.

Os autores concluem que tanto mepolizumabe, quanto reslizumabe e benralizumabe reduziram significativamente exacerbações clinicamente significativas e melhoraram o controle da asma e a função pulmonar quando comparados ao placebo. Os resultados apontam ainda que em análise não ajustada para contagem de eosinófilos, não houve diferenças significativas entre os três tratamentos para os desfechos analisados.

Já quando as diferenças nas contagens de eosinófilos no sangue basal foram contabilizadas, os resultados deste estudo sugerem que o mepolizumabe foi associado a reduções significativamente maiores nas exacerbações da asma e melhora significativamente maior no controle da asma. Não havendo diferença para o desfecho de exacerbação com hospitalização, nem na função pulmonar medida pelo FEV1 e houve uma discreta diferença favorecendo mepolizumabe em relação a benralizumabe e reslizumabe no controle da asma.

Comentários do estudo de Busse et. al., 2018: as evidências são indiretas por comparador. A avaliação de risco de viés dos estudos incluídos não foram apresentadas no artigo, nem nos suplementos indicados.

Yancey S W et al., 2016 (55)

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise que se propôs a comparar hospitalização ou hospitalização e / ou taxas de visita a sala de emergência em pacientes com asma eosinofílica grave tratados com mepolizumabe ou placebo, além de tratamento padrão durante pelo menos 24 semanas.

Os desfechos considerados no estudo foram: taxa anual de exacerbação que requer hospitalização; taxa anual de exacerbação que requer hospitalização e/ou visita a emergência; proporção de paciente com exacerbação que exigiu hospitalização; proporção de paciente com exacerbação que exigiu hospitalização/visita a emergência.

O estudo chegou aos seguintes resultados:

- Proporção de paciente com exacerbação que exigiu hospitalização: houve redução de 45% no grupo mepolizumabe comparado a placebo (RR=0.55; IC 0.36-0.83); P= 0.004; I²=0%).
- Proporção de paciente com exacerbação que exigiu hospitalização/vista a emergência: houve redução de 38% no grupo de mepolizumabe comparado a placebo RR=0.62 (0.45-0.86; P= 0.004; I² = 0%).
- Taxa anual de exacerbação que requer hospitalização: houve redução de 51% no grupo mepolizumabe em comparação ao placebo (RR= 0.49; IC 0.30-0.80) P=0.004; I²=0%).
- Taxa anual de exacerbação que requer hospitalização e ou visita a emergência: houve redução de 51% no grupo de mepolizumabe em relação ao placebo (RR= 0.49; IC 0.33-0.73) P=0.001; I²=0%).

A conclusão dos autores é que o mepolizumabe pode reduzir em aproximadamente 50% exacerbações de asma eosinofílica em comparação com placebo.

Comentário do estudo de Yancey S W et al., 2016: o estudo foi classificado como de baixa confiança pela ferramenta AMSTAR 2. A comparação é indireta por comparador. Os autores não apresentaram risco de viés detalhado dos estudos incluídos. Para os desfechos exacerbações que requerem hospitalização e exacerbação que requer hospitalização e/ou visita a emergência não foi encontrado inconsistência (todos os estudos incluídos possuem a mesma direção de efeito). Para o desfecho proporção de pacientes com uma ou mais exacerbação que requerem hospitalização e proporção de pacientes com uma ou mais exacerbação que requerem hospitalização e/ou hospitalizações não foi encontrado inconsistência; entretanto o número de eventos é pequeno.

He L-L et. al., 2018 (56)

Os autores avaliaram de forma indireta, por meio da metanálise de rede, os efeitos das terapias anti-IL-5 (benralizumabe, mepolizumabe e o reslizumabe) na função pulmonar (VEF1), eventos adversos, escores do AQLQ e taxas de exacerbação em pacientes com asma.

Os resultados encontrados foram:

- Todas as terapias anti - IL-5 apresentaram benefício em relação ao placebo para os desfechos VEF1, taxas de exacerbação e qualidade de vida.
- A avaliação das probabilidades de classificação indicou que o reslizumabe (probabilidade SUCRA 77,7%) apresentava a maior probabilidade de melhorar a eficácia entre os anticorpos monoclonais avaliados para o tratamento da asma, seguido pelo benralizumabe (probabilidade SUCRA 63,4%) e depois pelo mepolizumabe (probabilidade SUCRA 58,9%). Na análise de subgrupo para asma eosinofílica não houve diferença entre reslizumabe versus mepolizumabe (RR 1.06 (0.97–1.16); benralizumabe versus mepolizumabe (RR 1.00 (0.93–1.07) e benralizumabe versus reslizumabe RR 0.95 (0.87–1.03).
- Para o desfecho eventos adversos as comparações indiretas não mostraram diferenças estatísticas entre reslizumabe x mepolizumabe e benralizumabe x mepolizumabe.
- Quando o desfecho foi o score do AQLQ a análise de classificação revelou que a hierarquia de eficácia na melhoria dos escores do AQLQ (classificação mais alta para a mais baixa) era reslizumabe (probabilidade de 85,6%), seguida por benralizumabe (probabilidade de 62,3%) e depois mepolizumabe (probabilidade de 51,5%).
- Para o desfecho exacerbação a análise de classificação revelou que a hierarquia de segurança para evitar a exacerbação (classificação mais baixa para a mais alta) era mepolizumabe (probabilidade de 23,1%), seguida por benralizumabe (probabilidade de 38,5%) e depois reslizumabe (57,6% de probabilidade).

Os autores concluíram que a terapia anti-IL-5 é útil para o tratamento de pacientes com asma e apoia modestamente a seleção de reslizumabe como uma importante terapia complementar para pacientes graves com eosinófilos. No entanto, um estudo prospectivo randomizado, duplo-cego, seria necessário para avaliar com precisão a eficácia do reslizumabe contra outros agentes anti-IL-5.

Cabot Y et. al., 2016 (57)

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise de rede que teve como propósito avaliar de forma indireta, os efeitos das terapias anti-IL-5 (benralizumabe, mepolizumabe e o reslizumabe) em diferentes doses em pacientes com asma.

O estudo avaliou a eficácia das anti-IL-5 por meio dos desfechos: taxas anuais de exacerbação, alteração no VEF1 desde o início e variações nos sintomas de asma avaliadas por alterações no ACQ - 5.

Os resultados encontrados podem ser visualizados no apêndice 2.

Os autores concluíram que o tratamento anti - IL - 5 teve efeitos significativos em pacientes asmáticos graves com exacerbações frequentes e evidências de inflamação eosinofílica. O reslizumabe pareceu ser, dentre as drogas avaliadas, a mais eficaz na redução das taxas de exacerbação e na melhora do VEF1. No entanto, mepolizumabe 100 mg e benralizumabe 20 mg pareciam ser excelentes alternativas. Nenhuma superioridade clara apareceu entre os medicamentos quando doses apropriadas foram comparados.

Comentário do estudo de Cabot Y et. al., 2016

A metanálise não avaliou indiretamente as tecnologias, e sim cada tecnologia com o placebo, rankeando dessa forma a melhor opção de tratamento. Os resultados devem ser interpretados com cautela uma vez que a evidência é indireta por comparador. O estudo considerou alguns desfechos de importância clínica como taxas de exacerbação e qualidade de vida.

5. Posicionamento de agências de incorporação de tecnologias

5.1-Recomendações do The National Institute for Health and Care Excellence - NICE

- Em relação a mepolizumabe (58)

O NICE recomenda o uso de mepolizumabe como terapia complementar a terapia padrão para pacientes com asma eosinofílica grave e refratária em adultos apenas se: (1)

a contagem de eosinófilos no sangue é de 300 células / microlitro ou mais nos 12 meses anteriores; (2) se o indivíduo é aderente ao tratamento padrão e apresentou 4 ou mais exacerbações de asma nos últimos doze meses requerendo uso de corticoides sistêmicos e usou de forma contínua, no mínimo, o equivalente a 5mg de prednisolona diária nos últimos 6 meses; (3) o fabricante fornecer desconto.

Segundo o NICE após um ano de tratamento se não houver resposta adequada o medicamento deve ser descontinuado. O tratamento só deve ser seguido se houver redução de 50% ou mais das exacerbações que exigem terapia com corticoide sistêmico ou redução clinicamente significativa do uso de corticoide ou ainda melhora no controle da asma.

➤ Em relação a benralizumabe (59)

O NICE recomenda o benralizumabe nas mesmas condições do mepolizumabe e acrescenta indicação para a população de pacientes com 400 eosinófilos por microlitro ou mais, com 3 ou mais exacerbações que necessitam de corticosteroides sistêmicos nos últimos 12 meses (ou seja, critério de elegibilidade para o reslizumabe) e apenas se houver acordo comercial com o fabricante.

Considerando a perspectiva do Reino Unido, o benralizumabe mostrou-se custo-efetivo em relação ao mepolizumabe para uma população de asmáticos com contagem de eosinófilos de 300 células por microlitro, que tiveram 4 ou mais exacerbações ou estão em terapia de manutenção com corticosteroides orais, ou ambos. Também foi rentável quando comparado com o reslizumabe em indivíduos com contagem de eosinófilos no sangue de 400 células por microlitro ou mais, que tiveram 3 ou mais exacerbações nos últimos 12 meses. Portanto, pode ser recomendado para indivíduos elegíveis para mepolizumabe ou reslizumabe.

O NICE acrescenta que se o benralizumabe, o mepolizumabe ou o reslizumabe forem igualmente adequados, o tratamento deve ser iniciado com a terapia mais barata considerando o custo com o medicamento e com sua administração.

5.2. Posição da Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH

➤ Em relação ao benralizumabe (60)

O Comitê de Especialistas em Drogas Canadense - CADTH recomendou o reembolso pelo sistema de saúde de benralizumabe como tratamento *add-on* de manutenção para pacientes adultos com asma eosinofílica grave, se estiverem reunidas as seguintes condições: (1) diagnóstico documentado de asma; (2) asma não controlada exigindo altas doses de corticosteroides inalados, definido como maior ou igual a 500 mcg de propionato de fluticasona (ou equivalente) diária e um ou mais medicamento para controle de asma como broncodilatadores; (3) contagem de eosinófilos no sangue de ≥ 300 células / μl no e duas ou mais exacerbações no último ano ou (4) contagem de eosinófilos no sangue de ≥ 150 células / μl e está em tratamento de manutenção com corticosteroides orais.

O CADTH também recomenda uma avaliação anual do tratamento que deve ser descontinuado se o tratamento não demonstrar: estabilidade ou melhora em relação ao início do tratamento; aumento no número de exacerbações clinicamente significativas; ausência de efeito poupador de corticoide oral; falta de manutenção do efeito na redução da dose de corticosteroides orais alcançado após os primeiros 12 meses.

➤ Em relação ao mepolizumabe (61)

O CADTH aceitou o reembolso de mepolizumabe para indivíduos com asma eosinofílica com condições semelhantes as apresentadas para o benralizumabe e mediante negociação de preço com o fabricante.

5.3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC-SUS (62)

A CONITEC ainda não avaliou nenhuma tecnologia para tratamento suplementar de asma eosinofílica.

6. Monitoramento do horizonte tecnológico

Para elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa de dados ClinicalTrials.gov, a fim de localizar potenciais medicamentos para manejo de pacientes portadores de asma eosinofílica. Para isso, foram utilizados os termos “Asthma” e “eosinophilic”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 2, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials que estão testando os medicamentos para a condição “asma eosinofílica”. Não foram considerados os medicamentos benralizumabe, mepolizumabe e reslizumabe, por serem tecnologias objeto deste parecer.

Quanto aos dados da análise, foram encontrados 67 estudos para asma eosinofílica; sendo detectadas 07 tecnologias que seriam potenciais na profilaxia e tratamento da asma eosinofílica conforme demonstrado no quadro 1.

Quadro 01. Potenciais medicamentos para profilaxia e tratamento de pacientes portadores asma eosinofílica (em fase clínica).

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Fase do estudo	Situação do estudo
Etokimab/ANB020	Anticorpo monoclonal anti-IL-33. IL-33 é uma citocina pró-inflamatória que amplifica a degranulação de basófilos e mastócitos mediado por IgE.	Intravenosa	2	Completo
Timapiprant/ OC000459/ CHF 6532	Antagonista ativo do receptor 2 da prostaglandina D2 (DP2, também conhecido como CRTH2). Inibe a ativação de linfócitos T <i>helper</i> 2 e eosinófilos dependente de mastócitos.	Oral	3	Completo
GB001	Antagonista do receptor 2 da prostaglandina D2 (DP2).	Oral	2	Em recrutamento
Fevipiprant/ QAW039	Antagonista ativo do receptor da prostaglandina D2 (DP2, também conhecido como CRTH2).	Oral	2	Em recrutamento
Dupilumab	Anticorpo monoclonal que bloqueia os Receptores das interleucinas IL-4 e IL-13.	Subcutânea	2	Completo
Lebrikizumab	Anticorpo monoclonal que bloqueia a interleucina 13, anti-IL13. Citocina que é produzida pelas células Th2.	Subcutânea	2	Completo
Omalizumab	Anticorpo monoclonal anti-imunoglobulina E (IgE).	Subcutânea	3	Em recrutamento

7. Impacto orçamentário

Com o objetivo de estimar as consequências financeiras de uma provável incorporação de agentes anti-IL-5 como terapia *add on* no manejo de asma eosinofílica, no estado de Mato Grosso, realizamos um impacto orçamentário utilizando modelagem estática no programa *Microsoft Excel* para um horizonte temporal de 5 anos.

7.1. Seleção da população de interesse

A população de interesse foi delineada com base em dados epidemiológicos e populacionais, dos quais consideramos:

- Prevalência da asma geral (no estado de Mato Grosso), asma grave e asma de fenótipo eosinofílico.
- População de Mato Grosso estimada para 2019 segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE.
- População acima de 12 anos: a população de 0 a 12 anos foi excluída uma vez que os dados de eficácia e segurança de benralizumabe estão disponíveis para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos. Entretanto, como a estratificação do IBGE é de 0 a 4 anos; 5 a 9 anos e 10 a 14 anos; esses três estratos populacionais (grupo de 0 a 14 anos) foram usados como *proxi* da população de 0 a 12 anos.
- Percentual de pacientes com diagnóstico confirmado de asma: foi calculado com base no percentual de pacientes tidos como “asmáticos” na atenção básica que não têm diagnóstico reafirmado.
- Não foram considerados as taxas de incidências e mortalidade por asma uma vez que a doença é de caráter crônico.

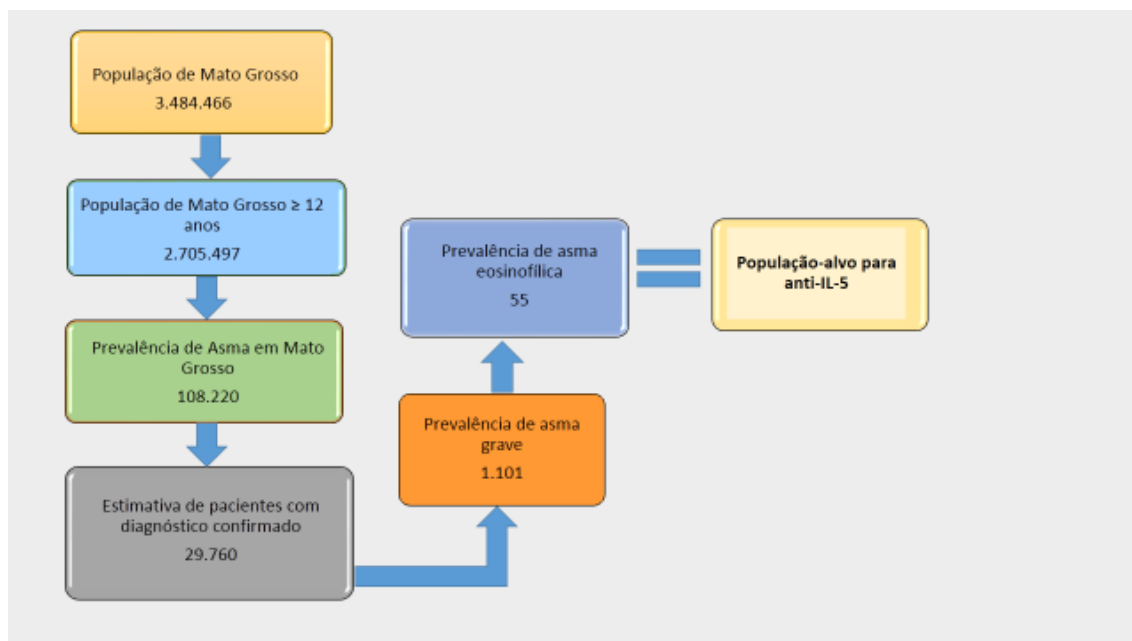
A tabela 2 apresenta os dados considerados para se chegar na população elegível para agentes anti-IL-5.

Tabela 2 – Lista de dados considerados no cálculo da população utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Descrição dos dados	Dados		Fonte
População de Mato Grosso (projeção para 2019)	3.484.466		IBGE, 2010 (63)
População ≥ 12 anos	0 a 4 anos- 243.261	2.708.497	IBGE, 2010 (63)
	5 a 9 anos- 254.201		
	10 a 14 anos- 281.507		
Prevalência de asma em Mato Grosso	4%		Menezes AMB, 2013 (35)
Prevalência de asma grave	3,7%		GINA, 2019 (64)
Prevalência do subtipo asma eosinofílica no grupo “asma grave”	5%		De Groot JC, 2015 (8)
Diagnóstico confirmado	20 a 35% (média 27,5% utilizada para fins de cálculo)		GINA, 2019 (63)

Assim, com base nos dados apresentados acima chegou-se a população elegível para agentes anti-IL-5 conforme demonstra a figura 2.

Figura 2. Representação esquemática do cálculo da população elegível para agentes anti-IL-5.



7.2. Custos

Para cálculo dos custos foram considerados apenas os custos diretos médicos, sob a perspectiva do pagador, neste caso a Secretaria de Estado da Saúde de Mato Grosso, especialmente os referentes a aquisição de medicamentos.

A dose e posologia informada nas bulas do benralizumabe e mepolizumabe foram utilizadas como base para cálculo do número de frascos necessários ao tratamento por paciente. Não foi considerado um cenário com o medicamento reslizumabe porque este produto ainda não possui preço estabelecido na tabela CMED, nem tampouco registro de aquisições no banco de preços em saúde.

Outros custos para aplicação do medicamento como seringa, água para injeção e a aplicação propriamente dita não foram considerados por representar uma parcela insignificante em relação ao custo dos medicamentos.

A tabela 3 apresenta de forma detalhada os custos considerados.

Tabela 3. Custos diretos com medicamentos anti-IL-5 utilizado no modelo de impacto orçamentário.

Componente de custo	Nº de unidades necessárias	Custo por paciente	Fonte
Mepolizumabe 100g pó liófilo para solução injetável em frasco-ampola.	13 aplicações anuais	Custo por aplicação: R\$ 4575,02 Custo anual por paciente: R\$ 59.475,26	-Tabela CMED atualizada em 10/12/2019 -Bula Nucala (42)
Benralizumabe 30mg/ml solução injetável em seringa de 1ml.	Ano 1: 8 aplicações. Ano 2 a 5: 6,5 aplicações	Custo por aplicação: R\$ 9.144,83 Custo no primeiro ano por paciente: R\$ 73.158,64 Custo no segundo ao quinto ano por paciente: R\$ 59.441,39	-Tabela CMED atualizada em 10/12/2019 -Bula Fasenra (46)

A terapia com agentes anti-IL-5 para indivíduos com asma eosinofílica tem caráter incremental ao tratamento convencional; não sendo, portanto, uma intervenção substitutiva, consequentemente não promove redução de custos com o tratamento convencional, que continua a ser necessário.

O custo do tratamento convencional não foi considerado no cálculo dos custos uma vez que a terapia anti-IL-5 tem caráter incremental.

7.3. Taxa de implantação

A taxa de implantação foi assumida como de 15%, 18%, 21%, 24% e 30% do primeiro ao quinto ano, respectivamente com base nas seguintes questões:

Indivíduos com asma apresentam uma taxa de adesão aos tratamento tida como sub-ótima em até 75%.

- A confirmação diagnóstica para o fenótipo eosinofílico é “complexa”.
- Dificuldade de acesso a exames básicos que auxiliam o diagnóstico da asma como espirometria.

- Taxa de difusão do medicamento mepolizumabe de 6 a 30% em cinco anos, segundo demandante.
- Falta de alternativas terapêuticas para além de corticoides e broncodilatadores para indivíduos com asma eosinofílica.

7.3. Impacto orçamentário

O impacto orçamentário de uma provável incorporação de agentes anti-IL-5 para indivíduos com asma eosinofílica foi calculado em dois cenários: (1) incorporação de mepolizumabe; (2) incorporação de benralizumabe.

Não foram considerados juros ou correções, nem taxas de desconto de acordo com o manual de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (65).

O impacto orçamentário para os cenários 1 e 2 foi calculado por meio da seguinte fórmula:

$$\text{Impacto orçamentário} = (\text{Ptc} \times \text{Ctc}) * \text{taxa de implantação.}$$

Onde,

Ptc = População selecionada para tratamento complementar.

Ctc = Custo total do tratamento complementar.

7.4. Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade bivariada com uma variação simultânea da população elegível para a nova tecnologia em 20% (para mais e para menos) e a taxa de implantação em 20% (para mais e para menos) demonstrando o “melhor cenário” (menor impacto orçamentário: menor custo e menor taxa de implantação) e o “pior cenário” (maior impacto orçamentário: maior custo e maior taxa de implantação).

7.5. Resultados do Impacto orçamentário

A tabela 3 apresenta os impactos orçamentários da possível adoção de agentes anti-IL-5 nos cenários 1 e 2 respectivamente.

Tabela 3 - Impacto orçamentário segundo modelagem estática: Cenário 1.

Ano	Cenário 1 - Mepolizumabe	Cenário 2 - Benralizumabe
1	R\$ 490.670,90	R\$ 603.558,78
2	R\$ 588.805,07	R\$ 588.469,76
3	R\$ 686.939,25	R\$ 686.548,05
4	R\$ 785.073,43	R\$ 784.626,35
5	R\$ 981.341,79	R\$ 980.782,94

A tabela 4 demonstra a análise de sensibilidade para os cenários 1 e 2.

Tabela 4 - Análise de sensibilidade bivariada.

Ano	Cenário 1 - Mepolizumabe		Cenário 2 - Benralizumabe	
	Melhor cenário	Pior cenário	Melhor Cenário	Pior cenário
1	R\$ 314.029,00	R\$ 706.566,00	R\$ 386.278,00	R\$ 869.125,00
2	R\$ 366.368,00	R\$ 863.581,00	R\$ 366.159,00	R\$ 863.089,00
3	R\$ 444.875,00	R\$ 981.342,00	R\$ 496.930,00	R\$ 980.783,00
4	R\$ 497.213,00	R\$ 1.138.356,00	R\$ 496.930,00	R\$ 1.137.708,00
5	R\$ 628.059,00	R\$ 1.413.132,00	R\$ 627.701,00	R\$ 1.412.327,00

7.6. Discussão

O impacto orçamentário de uma possível incorporação de agentes anti-IL-5 para tratamento de asma eosinofílica em Mato Grosso tanto para os cenários 1, quanto para o 2 são representativos e podem variar de mais ou menos quinhentos mil reais no primeiro

ano a quase um milhão de reais no quinto ano para beneficiar uma parcela pequena da população.

Não houve diferenças expressivas entre os cenários 1 e 2; salve exceção no primeiro ano, onde o cenário com mepolizumabe tem um menor impacto orçamentário. Entretanto, como o impacto orçamentário levou em consideração apenas o custo com o medicamento; caso as aplicações de mepolizumabe e benralizumabe sejam realizadas em centros de referência, o que exigiria deslocamento e custos com tratamento fora de domicílio, é provável que o impacto com mepolizumabe seja maior quando comparado ao benralizumabe devido ao maior número de aplicações com o primeiro agente.

A incorporação de uma anti-IL-5 representaria de 2 a 4% do orçamento da assistência farmacêutica estadual, tomando por base recursos da fonte 192 destinados a atender o componente especializado de AF e protocolos estaduais, conforme plano de trabalho anual de 2019 para atender de 10 a 20 pacientes/ano.

8. Recomendação

A comissão permanente de farmácia e terapêutica de Mato Grosso:

- Considerando que pacientes com asma eosinofílica têm poucas opções de tratamento;
- Considerando que as anti-IL-5 apresentam redução importante da taxa de exacerbação na população estudada, sendo estas evidências de boa qualidade;
- Considerando que embora o efeito da anti-IL-5 sob a taxa de exacerbação seja significativo, essas evidências provêm de comparação com placebo.
- Considerando não haver diferenças significativas entre os agentes anti-IL-5 (mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe) no que tange a eficácia clínica.
- Considerando que a incorporação de mepolizumabe ou benralizumabe, levando em conta apenas o custo com o medicamento, implicariam num impacto orçamentário de mais ou menos R\$ 500.000,00 a R\$ 1.000.000,00 do primeiro ao quinto ano para tratar de 9 a 17 pacientes;
- Considerando que a viabilidade do tratamento de asma eosinofílica em Mato Grosso na rede SUS depende de melhorias na oferta de exames diagnósticos e de consultas com

Pneumologistas, bem como do “preparo” de unidades de saúde estratégicas para a aplicação do medicamento biológico;

- Considerando que o aumento de pneumologistas e exames de espirometria na rede SUS beneficiaria além de pacientes com asma eosinofílica, todos os outros com doenças respiratórias do estado.

Pelo exposto,

Sugerimos a incorporação condicional de qualquer uma das interleucinas-5 estudadas na dependência de:

- (1) Negociação de preço com os fabricantes de mepolizumabe e benralizumabe. Podendo haver negociação com o fabricante de reslizumabe se até a abertura das negociações o produto já tiver preço estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.
- (2) Preparação/adequação de unidades de saúde estratégicas no estado para a aplicação acompanhada dos agentes anti-IL-5.
- (3) Melhora na oferta de serviços capazes de diagnosticar e acompanhar pacientes com asma eosinofílica.

Referências

1. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 72 p. : il.
3. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15025.
4. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Calabrese C, Terracciano R et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:1-8.
5. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ*. 2009; 181(9):E181-E190.
6. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013; 382(9901):1360–1372.
7. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(6):660–668.
8. De Groot JC, Ten Brinke A, Bel EHD. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res*. 2015; 1(1):1-11.
9. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(1):22-37.
10. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *New Engl J Med*. 2009; 360(10):973–984.
11. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990; 323(15):1033–1039.
12. Haldar P, Pavord I, Shaw D, Berry M, Thomas M, Brightling C, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(3):218-224.
13. Peters SP. Asthma phenotypes: Nonallergic (intrinsic) asthma. *J Allergy Clinical Immunol Pract*. 2014; 2(6):650-652.
14. Raundhal M, Morse C, Khare A, Oriss TB, Milosevic J, Trudeau J et al. High IFN-gamma and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *J Clin Invest*. 2015; 125(8):3037-3050.
15. Steinke JW, Borish L. Factors driving the aspirin exacerbated respiratory disease phenotype. *Am J Rhinol Allergy*. 2015; 29(1):35-40.
16. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: Role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(1):101-108.
17. Xie M, Wenzel SE. A global perspective in asthma: From phenotype to endotype. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126(1):166-174.
18. Bochner BS, Gleich GJ. What targeting eosinophils has taught us about their role in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(1):16–25.
19. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2014; 44(1): 97–108.

20. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(11):849–858.
21. Carr TF, Berdnikovs S, Simon HU, Bochner BS, Rosenwasser LJ. Eosinophilic bioactivities in severe asthma. *World Allergy Organization Journal*. 2016; 9(1):1-7.
22. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015; 16(1):45–56.
23. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013; 19(8):977-979.
24. Yu S, Kim HY, Chang YJ, Dekruyff RH, Umetsu DT. Innate lymphoid cells and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(4):943-950.
25. Su Z, Lin J, Lu F, et al. Potential autocrine regulation of interleukin-33/ST2 signaling of dendritic cells in allergic inflammation. *Mucosal Immunology*. 2013; 6(5):921-930.
26. Pawankar R, Hayashi M, Yamanishi S, Igarashi T. The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15(1):41-48.
27. Hallstrand TS, Henderson WR. An update on the role of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10(1):60-66.
28. Hall S, Agrawal DK. Key mediators in the immunopathogenesis of allergic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2014; 23(1):316-329.
29. Coelho MAQ, Pinho L, Marques PQ, Silveira MF, Solé D. Prevalência e fatores associados à asma em escolares de Montes Claros, MG, Brasil. *Cien Saude Colet*. 2016; 21(4):1207-1216.
30. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Fontana; 2018.
31. The Global Asthma Network. *Global Asthma Report 2014*. Auckland; 2014.
32. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469–478
33. 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; 43:343–373.
34. The Global Asthma Network. *Global Asthma Report 2018*. Auckland; 2018.
35. Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev bras epidemiol*. 2013;18 (Supl 2):204-213.
36. Hanneke Coumou & Elisabeth H. Bel (2016) Improving the diagnosis of eosinophilic asthma, *Expert Review of Respiratory Medicine*, 10:10, 1093-1103, DOI: 10.1080/17476348.2017.1236688.
37. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;
38. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015.
39. Baga A, Busse WW. Biomarkers in asthmatic patients: Is it time to direct treatment? *J Allergy Clin Immunol*. 2016.

40. Uptodate. [Internet]. An overview of asthma management. [Acesso em 16 Out 2019]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-asthma-management?search=asma eosinofílica&topicRef=544&source=see_link
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. Second. United Kingdom: 2019.
42. Nucala. [Bula]. Itália: GlaxoSmithKline.
43. Micromedex. [Internet]. Mepolizumab: Drug details [Acesso 23 Out 2019]. <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/F...videncexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument> Página 19 de 19
44. Uptodate. [Internet]. Mepolizumab: Drug Information. [Acesso 23 Out 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/mepolizumab-drug-information>
45. Câmara de Regulação – CMED. [Internet]. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas atualizada em 10/12/2019. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDA_DE_GOV_2019-12-10.pdf/360106da-b97b-43d6-af3f-53df9e88a062.
46. Fasenra. [Bula]. Estados Unidos da América: AstraZeneca;2019.
47. Micromedex. [Internet]. Benralizumab: Drug details. [Acesso 23 Out 2019]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/7...videncexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument>.
48. Uptodate. [Internet]. Benralizumab: Drug Information. [Acesso 23 Out 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/benralizumab-drug-information>.
49. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:Cd010834.
50. Bourdin A, Huserau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J*. 2018;52(5).
51. Tian BP, Zhang GS, Lou J, Zhou HB, Cui W. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma*. 2018;55(9):956-65.
52. Liu W, Ma X, Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(22):e15868.
53. Wang F-P, Xiong X-F, Liu T, Li S-Y, Cheng D-Y, Mao H. Anti-interleukin 5 Therapy for Eosinophilic Asthma: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(2):318-30.
54. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J allergy clin immunol*. 2018.
55. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Mayer B, Gunsoy NB, Brightling CE, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1167-75.e2.
56. He L-L, Zhang L, Jiang L, Xu F, Fei D-S. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: A pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;64:223-31.
57. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global

- and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. Clin Exp Allergy. 2017;47(1):129-38.
58. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Technology appraisal guidance. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma; 2017. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta431.
 59. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Technology appraisal guidance Published: 6 March 2019. Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma; 2019. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta565.
 60. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. CADTH Common drug review. Benralizumab. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0592-fasenra-cdec-rec-march-29-19.pdf>
 61. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. CADTH Common drug review. Mepolizumab. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0593-nucala-cdec-rec-march-29-19.pdf>.
 62. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CONITEC [Homepage na Internet]. Tecnologias demandadas [acesso em 11 Dez 2019]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#M>
 63. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. População de Mato Grosso. [19 dez 2019]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mt/pesquisa/23/25888?detalhes=true>
 64. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Fontana; 2019.
 65. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p. : il.

Apêndice 1

Lista de estudos excluídos segundo motivo de exclusão

ESTUDO EXCLUÍDO	MOTIVO
Agumadu VC, Ramphul K, Mejias SG, Sonaye R, Sombans S, Lohana P. A Review of Three New Anti-interleukin-5 Monoclonal Antibody Therapies for Severe Asthma. Cureus. 2018;10(8):e3216-e.	Trata-se de revisão de literatura.
Calzetta L, Matera MG, Rogliani P. Monoclonal antibodies in severe asthma: is it worth it? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019;15(6):517-20.	Estudo apresenta PICO divergente.
Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(11):e0166833.	O estudo incluiu pacientes com outros fenótipos de asma e não apenas asma eosinofílica. O estudo incluiu asma leve e moderada, além da asma grave.

Apêndice 2 – Quadro de sistematização de estudos incluídos			
Estudo: Farne HÁ et. al., 2017			
Desenho do estudo	Revisão sistemática de ensaio clínico randomizado.		
Objetivo	Comparar os efeitos de terapias direcionadas à interleucina 5 (anti - IL - 5 ou anti - IL - 5Rα) 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.		
Comparador	Placebo		
Desfechos	<p>Desfecho primário: -Exacerbação de asma 'cl clinicamente significativa'</p> <p>Desfecho secundário -Exacerbação da asma que requer internação. -Qualidade de vida - QVRS (medida por um questionário validado, por exemplo, ACQ, AQLQ, SGRQ). -Medidas da função pulmonar (por exemplo, VEF 1). -Eventos adversos graves. -Eventos adversos “cl clinicamente significativos” -Contagem de eosinófilos no sangue periférico.</p>		
Resultados	<p>Mepolizumab (SC) comparado ao placebo para asma</p> <p>(1) Taxa de exacerbações que requerem corticosteroides sistêmicos (24 a 32 semanas) (2 ECR com n= 936): RR 0,45 (0,36 a 0,55)</p> <p>(2) Taxa de exacerbações que requerem tratamento ou admissão no departamento de emergência (24 a 32 semanas) (2 ECR com n=936): RR 0,36 (0,20 a 0,66).</p> <p>(3) Qualidade de vida relacionada à saúde (SGRQ): efeito a favor do mepolizumabe (DM -0,42, IC 95% -0,56 a -0,28; participantes = 936; estudos = 2). Entretanto esse resultado não encontrou a mínima diferença clinicamente importante (MCID) de 0,5 pontos no ACQ. No entanto, houve uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa no SGRQ nesses estudos (MD - 7,40, IC 95% - 9,50 a -5,29; participantes = 936; estudos = 2).</p> <p>(4) Função pulmonar (VEF1): aumento estatisticamente significativo de 110 mL no VEF 1 pré-broncodilatador no braço mepolizumabe dos</p>	<p>Reslizumabe (IV) versus placebo</p> <p>(1) Exacerbação clinicamente significativa: Houve menos exacerbações no grupo reslizumabe (RR 0,43, IC de 95% 0,33-0,55; participantes = 953; = 2 estudos)</p> <p>(2) Exacerbações que requerem visita a emergência: Não houve diferença significativa entre reslizumabe e placebo (RR 0,67, IC de 95% 0,39-1,17; participantes = 953; = 2 estudos).</p> <p>(3) Qualidade de vida (HRQoL – AQLQ): o grupo reslizumab experimentou uma melhora na qualidade de vida medido pelo instrumento AQLQ (DM 0,28, IC de 95% 0,17-0,39; participantes = 1164; estudos = 3. Entretanto, embora isso não atingiu o MCID de 0,5 pontos ou mais. Isso incluiu apenas participantes eosinofílicos.</p> <p>(4) Função pulmonar (VEF1): aumento no FEV 1 no grupo reslizumab (DM 0,11 L, IC de 95% 0,07-0,15; participantes = 1652; estudos = 4. Para este resultado, dados de participantes não eosinofílicos estavam</p>	<p>Benralizumabe (SC) versus placebo</p> <p>(1) Exacerbação de asma clinicamente significativa: Ocorreram significativamente menos exacerbações de asma no grupo benralizumabe (RR 0,62, IC 95% 0,55 a 0,70; participantes = 2456; estudos = 3). O efeito foi maior no subgrupo eosinofílico (RR 0,59, IC 95% 0,51 a 0,68) em comparação com o não eosinofílico (RR 0,69, IC 95% 0,56 a 0,85).</p> <p>(2) Exacerbações que requerem tratamento ou entrada na emergência: Houve menos exacerbações nos participantes do grupo benralizumabe (RR 0,68, IC 95% 0,47 a 0,98; participantes = 1537; estudos = 2). Esse resultado Isso incluiu apenas participantes eosinofílicos (I² = 43%).</p> <p>(3) Qualidade de vida: A QVRS (diferença média do AQLQ) foi significativamente melhor na condição de benralizumabe (DM 0,23, IC 95% 0,11 a 0,35; participantes = 1541; estudos = 3; os dados estavam disponíveis apenas para participantes eosinofílicos.</p> <p>(4) Função pulmonar: VEF 1 pré-broncodilatador foi significativamente superior na condição de benralizumabe (DM</p>

	<p>estudos agregados (DM 0,11 L, IC 95% 0,06 a 0,17; participantes = 936; estudos = 2)</p> <p>(5) Eventos adversos: houve estatisticamente menos eventos adversos graves no braço mepolizumabe (RR 0,63, IC 95% 0,41 a 0,97; participantes = 936; estudos = 2).</p> <p>(6) Eventos adversos 'cl clinicamente significativos': Não houve diferença estatística significativa entre as duas condições em relação a esse desfecho (razão de risco 0,45, IC 95% 0,11 a 1,80; participantes = 936; estudos = 2; $I^2 = 0\%$).</p> <p>(7) Contagem de eosinófilos: Dados insuficientes estavam disponíveis para analisar esse resultado.</p>	<p>disponíveis e para esse subgrupo, não observamos diferença significativa entre reslizumabe e placebo.</p> <p>(5) Eventos adversos graves: Não houve diferença significativa no número de eventos adversos graves que ocorram nas duas condições (RR 0,79, IC de 95% 0,56-1,12; participantes = 1656; estudos = 4).</p> <p>(6) Eventos adversos clinicamente significativos: Não houve diferença significativa entre reslizumab e placebo (RR 0,66, IC de 95% 0,43-1,02; participantes = 1659; estudos = 4).</p> <p>(7) Contagem de eosinófilos: As contagens de eosinófilos no soro foram significativamente reduzidos na condição reslizumab (DM -476,83, IC 95% -499,32 a -454,34; participantes = 1656; = 4 estudos. Isso incluiu apenas participantes eosinofílicos.</p>	<p>0,10, IC 95% 0,05 a 0,14; participantes = 2355; estudos = 3. No entanto, em uma inspeção mais detalhada, ficou aparente que apenas os participantes eosinofílicos haviam experimentado esse benefício, com um teste significativo para diferença de subgrupo entre participantes eosinofílicos e não eosinofílicos ($P = 0,02$, $I^2 = 82,0\%$).</p> <p>(5) Eventos adversos graves: Não houve diferença significativa no número de eventos adversos graves ocorridos nas duas condições (RR 0,81, IC 95% 0,66 a 1,01; participantes = 2648; estudos = 4 $I^2 = 0\%$) baseada em participantes eosinofílicos e não eosinofílicos.</p> <p>(6) Eventos adversos clinicamente significativo: Houve significativamente menos eventos adversos na condição placebo (RR 2,15, IC 95% 1,02 a 4,57; participantes = 2597; estudos = 3 $I^2 = 0\%$) com base em participantes eosinofílicos e não eosinofílicos.</p> <p>(7) Níveis séricos de eosinófilos: Os níveis séricos de eosinófilos foram significativamente reduzidos na condição de benralizumabe (DM -104,74, IC 95% -116,12 a -93,35; participantes = 2295; estudos = 2). Isso incluiu participantes eosinofílicos e não eosinofílicos.</p>
Conclusões	<p>- Os resultados sugerem que os tratamentos direcionados a IL - 5 ou ao receptor de IL - 5 reduzem as taxas de exacerbação de asma 'cl clinicamente significativas' em aproximadamente metade dos participantes com asma eosinofílica grave já em terapia padrão com histórico de controle deficiente.</p> <p>- Mepolizumabe SC, reslizumabe e benralizumabe produziram melhorias modestas nos escores validados de QVRS (por exemplo, ACQ, AQLQ) na asma eosinofílica grave. No entanto, estes não excederam a mínima diferença clinicamente importante - MCID para ACQ e AQLQ. As melhorias no SGRQ chegaram ao MCID, mas vieram de apenas dois estudos.</p> <p>- O tratamento com mepolizumabe (SC e IV) e reslizumabe pareceu ser seguro, embora ainda existam preocupações de segurança com o benralizumabe.</p> <p>- Ao considerar os eventos adversos que levaram os participantes a descontinuar o medicamento do estudo, houve um aumento pequeno, mas significativo, com o benralizumabe em comparação com o placebo, o que não foi o caso do mepolizumabe (SC ou IV) ou reslizumabe.</p> <p>- Ao considerar os eventos adversos que levaram os participantes a descontinuar o medicamento do estudo, houve um aumento pequeno, mas significativo, com o benralizumabe em comparação com o placebo, o que não foi o caso do mepolizumabe (SC ou IV) ou reslizumabe.</p> <p>-Em resumo, os agentes anti - IL - 5 representam uma nova opção de tratamento para asma eosinofílica grave com pouco controle, uma população de pacientes com uma necessidade alta e não atendida.</p>		
Observações	<p>-Qualidade de vida relacionada à saúde (ACQ) Escala de: 0 a 6 (quanto menor, melhor).</p>		

	Limitações: -Os estudos incluídos não compararam diretamente os diferentes tratamentos anti - IL - 5, no entanto, os tamanhos dos efeitos versus placebo foram semelhantes. - Os estudos incluídos na revisão não acompanharam os pacientes para além de um ano. Portanto, não é possível tirar conclusões sobre os efeitos a longo prazo do tratamento. AMSTAR: 11/11 AMSTAR 2: confiança alta.	
Estudo: Bourdin A et. al., 2018		
Título	Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review.	
Desenho do estudo	Revisão sistemática com metanálise de rede (comparação indireta ajustada por correspondência - MAIC).	
Objetivo	Realizar um MAIC de anticorpos monoclonais direcionados a benralizumabe versus IL-5 para o tratamento de pacientes com asma grave não controlada e com fenótipo eosinofílico.	
Comparador	Benralizumabe <i>versus</i> mepolizumabe Benralizumabe <i>versus</i> reslizumabe	
Desfechos	-Taxa anual de exacerbações clinicamente significativas; -Taxa anual de exacerbações que requerem atendimento de emergência visita ou hospitalização; - Volume expiratório forçado pré-broncodilatador em 1 s (VEF ₁)	
Resultados	Comparação Benralizumabe x Mepolizumabe -Taxa anual de exacerbações clinicamente significativas: benralizumab reduziu a taxa anual de exacerbações clinicamente significativas comparado ao placebo em 46% (RR = 0,54 IC 0,47-0,61) em SIROCCO / CALIMA antes do ajuste de correspondência e em 52% (RR = 0,48 IC 0,43-0,55) após o ajuste de correspondência com a população de pacientes com mepolizumabe. O mepolizumabe reduziu a taxa de exacerbação no MENSA / DREAM em 49% (RR = 0,51 IC 0,44 a 0,58) em comparação ao placebo. A comparação indireta de benralizumabe versus mepolizumabe após o ajuste de combinação indicou que o benralizumabe resultou em uma redução comparável das exacerbações clinicamente significativas em relação ao mepolizumabe (redução de 6% maior na exacerbação, RR = 0,94, IC 95% 0,78-1,13, após o ajuste). -Taxa anual de exacerbações da asma, resultando em visita de emergência ou hospitalização: o benralizumabe reduziu a taxa de exacerbações versus placebo em 35% (RR = 0,65 IC 0,46-0,93) em SIROCCO / CALIMA antes de ajustar o ajuste à população de pacientes com mepolizumab e em 52% (RR = 0,48 IC 0,33-0,68) após o ajuste de ajuste. O mepolizumab reduziu a taxa de exacerbação no MENSA / DREAM em 52% (RR = 0,48 IC 0,31-0,73) em comparação ao placebo. A comparação indireta de benralizumabe versus mepolizumabe após o ajuste correspondente indicou eficácia comparável (RR = 1,0 IC 0,57 a 1,55). -VEF1: Antes e depois da combinação, o benralizumabe demonstrou uma pequena melhora em comparação com o mepolizumabe em todos os momentos. Por exemplo, da linha de base à semana 32 para o benralizumabe, após a correspondência, a melhora foi de 0,10 L (IC 95% 0,04-0,17) versus 0,07 L (IC 95% 0,02-0,13) para o mepolizumabe. A extensão da melhora no VEF 1 associada ao tratamento com benralizumabe foi comparável antes e depois da comparação nas	Comparação de benralizumabe versus reslizumabe: a pouca sobreposição nas características de tratamento das populações de pacientes impediram a comparação indireta de benralizumabe e reslizumabe. Portanto, não foi possível concluir sobre a eficácia relativa desses dois tratamentos usando essa metodologia.

	análises às 32 semanas, no final dos estudos e no final dos estudos, exceto MENSA.	
Conclusões	-Os resultados da comparação entre benralizumabe e mepolizumabe demonstraram eficácia comparável na redução da taxa anual de exacerbações e exacerbações clinicamente significativas, levando a consultas ou internação de emergência, e melhorando o VEF ₁ pré-broncodilatador. -As comparações com o reslizumab não puderam ser realizadas devido a diferença nas características basais dos pacientes.	
Observações	-A AstraZeneca teve participação financeira no estudo.	
Estudo: Tian et. al. 2017.		
Título	Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	
Desenho do estudo	Metanálise com revisão sistemática.	
Objetivo	Avaliar a eficácia terapêutica e segurança do benralizumabe em pacientes com asma eosinofílica.	
Comparador	Benralizumabe versus placebo.	
Desfechos	-Desfechos primários: (1) Taxa de exacerbação; (2) Eventos adversos. -Desfechos intermediários: VEF 1; Questionário de pontuação de controle de asma (ACQ); qualidade de vida (AQLQ).	
Resultados	<p>DESFECHOS PRIMÁRIOS:</p> <p>-Taxa de Exacerbações: Ocorreram menos exacerbações de asma no grupo benralizumabe quando comparado a placebo (RR 0,63, IC 95% 0,52 a 0,76; participantes = 1560; estudos = 6). Moderada heterogeneidade entre os estudos.</p> <p>-Eventos adversos: os resultados sugerem incidências semelhante de eventos adversos tanto para o grupo placebo quanto para grupo de benralizumabe (RR: 1,0, 95% IC: 0.95 a 1.05, Participantes: 1216, estudos:7). Não foi identificado heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 40\%$).</p> <p>DESFECHOS SECUNDÁRIOS:</p> <p>- VEF 1: Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos benralizumabe e placebo nas alterações da linha de base do VEF1% do valor previsto. (Diferença de média - DM: -0.10, 95% IC: -0.31 a 0.10. Participantes: 431. Estudos: 3). Não houve heterogeneidade estatística entre os estudos ($I^2 = 0\%$, $p = 0.38$). Mais dados da alteração pulmonar são necessários para se tirar conclusões mais precisas.</p> <p>-Questionário de pontuação de controle da asma (ACQ): Não houveram diferenças estatísticas significantes para pacientes com asma eosinofílica comparada ao grupo placebo (DM: -0.10, 95% IC:-0.26 a 0.06, $p=0.22$. Participantes 538. Estudos: 4). Não houve heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$, $p = 0.58$).</p> <p>- Controle da asma e avaliação da qualidade de vida (AQLQ): a metanálise dos dois estudos utilizados para este desfecho, não mostrou melhoras significativas no score de AQLQ para o grupo que utilizou benralizumabe quando comparado ao grupo de placebo (DM: -0.11, 95% IC: -0.32 a 0.10, $p=0.3$. Participantes: 119. Estudos: 2). Não foi identificado heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$, $p = 0.58$).</p>	
Conclusões	Os autores concluíram que benralizumabe parece ser seguro e eficaz no controle das exacerbações, podendo não melhorar a função pulmonar, ou scores e pontuações de questionários que medem a qualidade de vida e que avaliam o controle da asma.	
Observações	AMSTAR 2: qualidade moderada. Limitações do estudo consideradas pelos autores: (1) A revisão incluiu 7 artigos com 2.321 sujeitos; assim o tamanho da amostra não foi suficientemente grande para chegar a uma conclusão convincente. Também não foi possível explorar análise de subgrupo baseada no gênero, etnia e dosagem, por causa dos dados relativamente limitados. (2) A frequência, a dose e a duração do tratamento de benralizumabe diferiam nos ensaios clínicos incluídos. (3) Algumas heterogeneidades entre os estudos foram observados como desenho do estudo, tempo de seguimento, e definições de exacerbação da asma. (4) Não foi incluído estudos não publicados.	

Estudo: Liu W et. al., 2019	
Título	Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis.
Desenho do estudo	Revisão sistemática com metanálise de 8 estudos envolvendo um total de 3788 pacientes com asma eosinofílica moderada a grave.
Objetivo	Estimar se há diferença entre os grupos benralizumabe e placebo em relação aos eventos adversos - EAs comuns para demonstrar ainda mais a segurança do benralizumabe.
Comparador	Placebo
Desfechos	Eventos adversos caracterizado como eventos médicos adversos que não sejam a finalidade do tratamento que ocorre após a administração de uma dose terapêutica do medicamento, incluindo eventos causados por ou completamente não relacionados ao produto.
Resultados	<p>Eventos adversos gerais: A metanálise de seis estudos (n= 3071) mostrou menos efeitos adversos gerais com benralizumabe em relação ao placebo RR 0,94(0,90 a 0,98). (Obs.: 5 dos 6 estudos incluem o não efeito).</p> <p>Eventos adversos sérios (SAE): A metanálise de sete estudos (n= 3.677) mostrou menos efeitos adversos sérios com benralizumabe em relação ao placebo RR 0,94(0,90 a 0,98). (Obs.: 5 dos 6 estudos incluem o não efeito).</p> <p>Agravamento da asma: A metanálise de sete estudos (n= 3.181) mostrou menos ocorrência de “asma” com benralizumabe em relação ao placebo RR 0,72(0,61 a 0,85). (Obs.: 5 dos 7 estudos incluem o não efeito).</p> <p>Bronquite: A metanálise de sete estudos (n= 2.943) mostrou menos ocorrência de “bronquite” com benralizumabe em relação ao placebo RR 0,76(0,59 a 0,96). (Obs.: os 5 estudos incluem o efeito nulo).</p> <p>Sinusite: A metanálise de seis estudos (n= 2.943) mostrou menos ocorrência de “sinusite” com benralizumabe em relação ao placebo RR 0,65(0,49 a 0,86). (Obs.: 4 dos 5 estudos incluem o efeito nulo).</p> <p>Dor de cabeça: a metanálise de 4 estudos (n=2.723) demonstrou que o grupo benralizumabe apresentou maior probabilidade de sofrer dor de cabeça do que o grupo placebo (RR 1,42, IC 95% 1,07 a 1,87, P = 0,01, I² = 0%). (Obs.: número de eventos baixo).</p> <p>Pirexia: A metanálise de 7 estudos (n=3.181) demonstrou uma maior chance de pirexia no grupo benralizumabe em comparação ao grupo placebo (RR 2,26, IC 95% 1,32 a 3,87, P = 0,003, I² = 0%). (Obs.: número de eventos baixo).</p> <p>Outros eventos adversos: (a)reação no local da injeção: As chances de reações no local da injeção foram comparáveis no grupo benralizumabe e no grupo placebo nos resultados combinados dos 6 estudos (1,27% (128/2276) e 2,36% (29/1231), respectivamente; RR 1,77, IC 95% 0,81 a 3,85, P = 0,15. Outros eventos adversos foram metanalisados sem demonstrar diferença entre benralizumabe e placebo tais como: morte (RR 1.68, 95% IC 0.55 a 5.14, P=0.37, I²= 0%); hipersensibilidade (RR 0.96, 95% IC 0.62 a 1.48, P=0.85; I²=0%); nasofaringite (RR 1.03, 95% IC 0.88 a 1.21, P=0.71, I²= 40%); rinite (RR 0.98, 95%CI 0.65—1.47, P= 0.92, I²= 0%. N=4 estudos); faringite (RR 1.19, 95% IC 0.74 a 1.90, P= 0.47, I²=5%. N= 3 estudos); infecção do trato respiratório inferior (RR 0.91 95% IC 0.72 a 1.15, P=0.42, I²=0%. N= 6 estudos); influenza (RR 0.81,95% IC 0.58 a 1.13, P=0.21, I²=10%. N= 4 estudos); náusea (RR 1.04, 95% IC 0.54 a 2.00, P=0.91, I²=0%. N= 4 estudos); tosse (RR 1.25, 95% IC 0.79 a 1.95, P=0.34, I²=0%. N= 5 estudos); dor nas costas (RR 0.73, 95% IC 0.49 a 1.10, P = 0.13, I²=0%. N= 5); artralgia (RR 1.30, 95% IC 0.80 a 2.12, P=0.29, I²=0%. N= 4 estudos).</p>
Conclusão	O benralizumabe reduziu o risco de eventos adversos sérios, exacerbação da asma, bronquite e sinusite e agravou o risco de dor de cabeça e pirexia. Outros EAs foram comparáveis entre o grupo benralizumabe e o grupo placebo. Portanto, o benralizumabe é um medicamento relativamente seguro, mas a vigilância em relação aos EAs é imperativa durante o tratamento a longo prazo.
Observações	AMSTAR 2: qualidade alta. Limitações: os dados sobre doses específicas em pacientes tratados com benralizumabe não foram extraíveis na análise de subgrupos de reações no local da injeção. Além disso, essa metanálise incluiu apenas oito ensaios clínicos financiados pela indústria farmacêutica e a possibilidade de viés de publicação é uma limitação uma vez que foram incluídos apenas 8 ensaios.
Estudo: Wang, Fa-P, 2018	
Título	Anti-interleukin 5 Therapy for Eosinophilic Asthma: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials.
Desenho do estudo	Revisão sistemática com metanálise.

Objetivo	Avaliar a eficácia geral e segurança dos tratamentos anti-interleucina 5 na asma eosinofílica.
Comparador	Placebo
Desfechos	Função pulmonar, exacerbações, controle da asma e escores de qualidade de vida e eventos adversos.
Resultados	<p>Foram incluídos 12 estudos com 3.340 participantes.</p> <p>VEF1: No geral, tratamento anti-interleucina 5 foi associado a melhorias significativas no VEF1 (MD = 0.12; 95 % IC, 0.08 para 0.16; $P < 0.001$) ($I^2 = 15\%$, $P = 0.3$) (n=9 ensaios).</p> <p>Os seguintes resultados foram encontrados por subgrupo:</p> <p>(1) Mepolizumabe: efeito a favor do mepolizumabe em relação ao placebo no FEV 1 (diferença de média DM = 0.09; 95 % IC 0.03 a 0.14; $P = 0.002$).</p> <p>(2) Reslizumabe: efeito a favor de reslizumabe no FEV1 (DM=0.15, 95 % IC 0.09 a 0.22; $P < 0.001$).</p> <p>(3) Benralizumabe: efeito a favor de benralizumabe (DM = 0.14, 95 % IC 0.02 a 0.26; $P = 0.02$).</p> <p>Qualidade de vida - AQLQ: os dados apontam que o tratamento anti-interleucina 5 está associado com um aumento significativo nos escores do AQLQ (DM = 0,23; IC 95%, 0,13 a 0,34; $P < 0,001$), sem heterogeneidade significativa ($I^2 = 0\%$; $P = 0,81$)(n=5 ensaios).</p> <p>(1)Mepolizumabe: efeito a favor de mepolizumabe comparado a placebo (MD = 0.18; 95 % IC, 0.01 a 0.36; $P = 0.04$) (2)Reslizumabe: efeito a favor de reslizumabe em comparação ao placebo (DM = 0.27; 95 % IC, 0.13 a 0.42; $P < 0.001$).</p> <p>(3)Benralizumabe: com base em apenas um estudo o efeito favoreceu o benralizumabe em comparação com placebo (DM = 0.21; 95 % IC, -0.12 a 0.54; $P = 0.22$).</p> <p>Exacerbação: comparado com o placebo, o risco de exacerbações da asma diminuiu significativamente com tratamento anti-interleucina 5 (RR = 0,52; IC 95%, 0,46 a 0,59; $P < 0,001$) (n=6 ensaios).</p> <p>Resultado nos subgrupos:</p> <p>(1)Mepolizumabe: resultado a favor da intervenção em relação ao placebo (RR = 0.55; 95 % IC, 0.47 ao 0.64; $P < 0.001$)</p> <p>(2)Reslizumabe: resultado a favor da intervenção em relação ao placebo (RR = 0.46; 95 % IC, 0.37 a 0.58; $P < 0.001$)</p> <p>Eventos adversos: o tratamento com anti-IL5 foi associado a uma tendência de redução de incidência nos eventos adversos (RR = 0,93; IC 95%, 0,89 a 0,97; $P = 0,001$) ($I^2 = 0\%$, $P = 0,55$) (n=8 estudos). Entretanto, em análise de subgrupo, não foi encontrado diferenças significativas com mepolizumabe (RR = 0,96; IC 95%, 0,9-1,03; $P = 0,3$) e benralizumabe (RR = 0,91; IC 95%, 0,81-1,02; $P = 0,09$). Apenas o tratamento com reslizumabe foi associada a uma tendência de menor incidência de eventos adversos (RR = 0,92; IC 95%, 0,87-0,97; $P = 0,003$). A incidência de eventos adversos graves foi baixa com qualquer antiinterleucina 5 (1-16%). Já os eventos adversos comuns foram nasofaringite, dor de cabeça, agravamento da asma, reações no local da injeção e infecção do trato respiratório superior.</p>
Conclusão	A metanálise indicou que o tratamento anti-interleucina 5 foi bem tolerado e poderia melhorar significativamente o VEF1, e qualidade de vida e reduziu a incidência de exacerbações da asma em pacientes com asma eosinofílica.
Observações	<p>Com relação a qualidade de vida, a mudança média no AQLQ se mostrou menor que a diferença clínica minimamente importante de 0,5 unidades. Portanto, a relevância clínica desse achado para os pacientes podem não ser clinicamente importante.</p> <p>Limitações: a severidade da asma e a terapia basal variou entre os estudos, portanto não é possível investigar seus impactos nos resultados. Ainda, vários estudos eram de pequena escala, o que pode afetar o poder para explorar os resultados reais. Além disso, dada a variedade de terapia anti-interleucina 5, não foi possível avaliar os fatores que podem afetar os efeitos da terapia anti-interleucina 5, como dose e duração do tratamento.</p> <p>AMSTAR 2: qualidade alta.</p>
Estudo: Busse et. al., 2018	
Título	Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison.
Desenho do estudo	Metanálise de rede utilizando o método de Bucher.

Objetivo	Comparar a eficácia das doses de mepolizumabe, benralizumabe e reslizumabe em pacientes com asma eosinofílica de acordo com contagem basal de eosinófilos no sangue.
Comparador	Mepolizumabe, benralizumabe e reslizumabe comparados entre si por comparação indireta.
Desfechos	1.Taxa de exacerbações clinicamente significativas; 2.Taxa de exacerbações com hospitalização; 3.Mudança de linha de base no escore do Questionário de Controle da Asma; 4. Mudança de linha de base do FEV1.
Resultados	<p>1.Taxa de exacerbações clinicamente significativas:</p> <p><u>Para pacientes com ≥ 400 células/μL:</u> Quando comparado a benralizumabe e reslizumabe, mepolizumabe apresentou melhores resultados: - Mepolizumabe versus Benralizumabe: (RR=0.55; IC 0.35-0.87) - Mepolizumabe versus Reslizumabe: (RR=0.55; IC 0.36-0.85) Já a comparação Reslizumabe versus Benralizumabe não apresentou redução estatisticamente significativa (RR=1.00 IC 0.71-1.40).</p> <p><u>Para pacientes com ≥ 300 células/μL:</u> Mepolizumabe X Benralizumabe: houve um redução da taxa de exacerbação clinicamente significativa (RR=0.61; IC 0.37-0.99). Resultados que falam a favor de Mepolizumabe. Entretanto, o intervalo de confiança está muito próximo de um efeito nulo.</p> <p><u>Para pacientes com ≥ 150 células/μL:</u> A comparação Mepolizumabe X Benralizumabe favorece Mepolizumabe com RR= 0.66 (IC 0.49-0.89).</p> <p><u>Comparação não-ajustada para contagem de eosinófilos</u> Não houve diferença estatisticamente significativa entre Mepolizumabe X benralizumabe X Reslizumabe quando as comparações entre as drogas foram feitas: - Mepolizumabe versus Benralizumabe: RR= 0.75 (IC 0.56-1.00) - Mepolizumabe versus Reslizumabe: RR=0.89 (IC 0.66-1.20) - Reslizumabe versus Benralizumabe: RR=0.84 (IC 0.63-1.13)</p> <p>2. Taxa de exacerbações com hospitalização: Não houve diferenças estatísticas entre as comparações:</p> <p><u>Para pacientes com ≥ 400 células/μL:</u> Mepolizumabe versus Reslizumabe: RR=1.24 (IC 0.32-4.77);</p> <p><u>Para pacientes com ≥ 300 células/μL:</u> -Mepolizumabe versus Benralizumabe: RR=0.48 (IC 0.11-2.08).</p> <p><u>Comparação não-ajustada para contagem de eosinófilos</u> - Mepolizumabe versus Benralizumabe: RR=0.54 (IC 0.14-2,05) - Mepolizumabe versus Reslizumabe: RR= 0.54 (IC 0.24-1,24) - Reslizumabe versus Benralizumabe: RR = 1.00 (IC 0.27-3.69)</p> <p>3. Mudança de linha de base no escore do Questionário de Controle da Asma (ACQ):</p> <p><u>Para pacientes com ≥ 400 células/μL:</u> Mepolizumabe apresentou benefício quando comparado a Benralizumabe e Reslizumabe com as respectivas medidas: - Mepolizumabe versus Benralizumabe: diferença de -0.36 (IC -0.66 a -0.05). - Mepolizumabe versus Reslizumabe: diferença de -0.39 (IC -0.66 a -0.12). - Reslizumabe versus Benralizumabe: Não houve diferença estatisticamente significativa: diferença 0.04 (IC -0.15 a 0.23)</p> <p><u>Para pacientes com ≥ 300 células/μL:</u> A comparação favorece Mepolizumabe em relação a Benralizumabe. Diferença -0.40 (IC -0.76 a -0.03)</p> <p><u>Para pacientes com ≥ 150 células/μL:</u> A comparação favorece Mepolizumabe em relação a Benralizumabe. Diferença -0.33 (IC -0.54 a -0.11)</p> <p><u>Comparação não-ajustada para contagem de eosinófilos</u> Não houve diferença estatisticamente significativa entre Mepolizumabe, benralizumabe e Reslizumabe quando as seguintes comparações entre as drogas foram feitas:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Mepolizumabe versus Benralizumabe: diferença -0.15 (IC -0.34 a 0.04) - Mepolizumabe versus Reslizumabe: diferença -0.14 (IC -0.30 a 0.01.) - Reslizumabe versus Benralizumabe: diferença 0.00 (IC -0.16 a 0.15) <p>4. mudança de linha de base do FEV1: <u>Para pacientes com ≥ 400 células/μL:</u></p> <p>Não houve diferença estatisticamente significativa entre Mepolizumabe, benralizumabe e Reslizumabe quando as seguintes comparações entre as drogas foram feitas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mepolizumabe versus Benralizumabe: diferença -0.05 (IC -0.18 a 0.09) - Mepolizumabe versus Reslizumabe: diferença 0.06 (IC -0.05 a 0.17) - Reslizumabe versus Benralizumabe: Os resultados favorecem Reslizumabe. Diferença -0.11 (IC -0.20 a - 0.01) <p><u>Para pacientes com ≥ 300 células/μL:</u> A comparação Mepolizumabe versus Benralizumabe não apresentou diferença estatística significativa. Diferença 0.05 (IC -0.06 a 0.16).</p> <p><u>Para pacientes com ≥ 150 células/μL:</u> A comparação Mepolizumabe versus Benralizumabe não apresentou diferença estatística. Diferença 0.01 (IC -0.08 a 0.11).</p> <p><u>Comparação não-ajustada para contagem de eosinófilos</u></p> <p>Não houve diferença estatisticamente significativa entre Mepolizumabe, benralizumabe e Reslizumabe quando as comparações entre as drogas foram feitas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mepolizumabe versus Benralizumabe: diferença -0.02 (IC -0.11 a 0.06). - Mepolizumabe versus Reslizumabe: diferença -0.02 (IC -0.09 a 0.05). - Reslizumabe versus Benralizumabe: diferença -0.00 (IC -0.08 a 0.07).
Conclusão	<ul style="list-style-type: none"> - Resultados mostram que mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe todos reduziram significativamente exacerbações clinicamente significativas e melhoraram o controle da asma e a função pulmonar versus placebo. - Na análise não ajustada para eosinófilos, não houve diferenças significativas entre os três tratamentos para os desfechos analisados. - Quando as diferenças nas contagens de eosinófilos no sangue basal foram contabilizadas, os resultados deste estudo sugerem que o mepolizumabe foi associado a reduções significativamente maiores nas exacerbações da asma e melhora significativamente maior no controle da asma. Não havendo diferença para o desfecho de exacerbação com hospitalização, nem na função pulmonar medida pelo FEV1 e houve uma discreta diferença favorecendo Mepolizumabe em relação a Benralizumabe e Reslizumabe no controle da asma.
Estudo: Yancey S W et al., 2016	
Título	Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma
Desenho do estudo	Revisão sistemática com Metanálise.
Objetivo	Comparar hospitalização ou hospitalização e / ou taxas de visita a sala de emergência em pacientes com asma eosinofílica grave tratados com mepolizumabe ou placebo, além de tratamento padrão durante pelo menos 24 semanas.
Comparador	Placebo
Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> - Taxa anual de exacerbação que requer hospitalização; - Taxa anual de exacerbação que requer hospitalização e/ou visita a emergência; - Proporção de paciente com exacerbação que exigiu hospitalização; - Proporção de paciente com exacerbação que exigiu hospitalização/vista a emergência.

Resultados	<p>- Proporção de paciente com exacerbação que exigiu hospitalização: Houve redução de 45% no grupo Mepolizumabe comparado a placebo (RR=0.55; IC 0.36-0.83); P= 0.004; I²=0%).</p> <p>- Proporção de paciente com exacerbação que exigiu hospitalização/vista a emergência: Houve redução de 38% no grupo de Mepolizumabe comparado a placebo RR=0.62 (0.45-0.86; P= 0.004; I²=0%).</p> <p>- Taxa anual de exacerbação que requer hospitalização: Houve redução de 51% no grupo de Mepolizumabe comparada a placebo. (RR= 0.49; IC 0.30-0.80) P=0.004; I²=0%).</p> <p>- Taxa anual de exacerbação que requer hospitalização e ou visita a emergência: Houve redução de 51% no grupo de Mepolizumabe comparada a placebo. (RR= 0.49; IC 0.33-0.73) P=0.001; I²=0%).</p>
Conclusão	<p>Mepolizumabe reduziu as exacerbações aproximadamente pela metade com necessidade de hospitalização e / ou sala de emergência visitas em comparação com placebo em doentes com asma eosinofílica grave.</p> <p>Os autores consideram mepolizumabe como uma opção de tratamento para esta população específica já que possuem opções limitadas de tratamento farmacológico.</p>
Observação	AMSTAR 2: baixa qualidade metodológica.
Estudo: He L-L et. al., 2018	
Título	Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: A pairwise and Bayesian network meta-analysis.
Desenho do estudo	Meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados que atendessem os seguintes critérios: 1.) Pacientes que incluíam uma população estudada com diagnóstico de asma; 2.) Intervenção que incluiu o uso de anticorpos anti-IL-5 para tratamento da asma em comparação com o placebo; e 3.) Relataram pelo menos um dos seguintes resultados, incluindo VEF1, eventos adversos, escores do AQLQ e taxas de exacerbação.
Objetivo	Avaliar de forma indireta, por meio da metanálise de rede, os efeitos das terapias anti-IL-5 (benralizumabe, mepolizumabe e o reslizumabe) em pacientes com asma na função pulmonar (VEF1), eventos adversos, escores do AQLQ e taxas de exacerbação.
Comparador	Comparação indireta.
Desfechos	Função pulmonar (VEF1), eventos adversos, escores do AQLQ e taxas de exacerbação.
Resultados	<p>Foram selecionados 21 Ensaios clínicos randomizados, 16 estudos relataram a VEF1, 16 relataram eventos adversos, os escores do AQLQ e taxa de exacerbação foram demonstrados em 09 e 07 estudos respectivamente.</p> <p>- O número de estudos incluídos que estudaram mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe foi de 08, 05 e 07, respectivamente.</p> <p>- As populações incluídas nos estudos possuíam diferentes categorias de asma: asma grave, asma grave eosinofílica, asma eosinofílica refratária, asma persistente moderada com corticoide inalatório, asma atópica leve, asma não controlada com contagem elevada de eosinófilos no sangue.</p> <p>Metanálise pareada – Quando comparados com o placebo, todos os anti IL5 (benralizumabe, mepolizumabe e o reslizumabe), ou seja o RR geral, os resultados foram:</p> <p>- Volume expiratório forçado (VEF1): Foram associados a valores significativamente maiores de (VEF1) (diferença média padrão [SMD], 0,18; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,12–0,23); P <0,001), sem heterogeneidade significativa entre os estudos (I² = 16,1%).</p> <p>- Eventos adversos: Os anti-IL-5 também tiveram um efeito benéfico sobre os eventos adversos (razão de risco, 0,93; IC 95%, 0,90-0,97; P < 0,001). Não houve heterogeneidade significativa entre os estudos (I² = 38,1%)</p> <p>- Escores de AQLQ: efeito benéfico em comparação com os grupos controle (SMD, 0,20; IC 95%, 0,13 a 0,26; P < 0,001), sem evidência de heterogeneidade estatística (I² < 10%).</p> <p>- Exacerbações: Não houve diferença estatística entre o placebo e os anti-IL-5 na exacerbação (razão de risco, 0,68; IC 95%, 0,11–4,14; P = 0,097), apesar da significativa heterogeneidade entre os estudos (I² = 86,4%).</p> <p>Não foram detectadas evidências de viés de publicação após a avaliação das parcelas do funil e do teste de Begg (VEF1 P = 0,669, eventos adversos P = 0,081, pontuação no AQLQ P = 0,592 e exacerbação P = 1,00).</p>

Análises de sensibilidade foram realizadas para determinar a influência de cada estudo no RR combinado, e os achados estatísticos não foram materialmente alterados pela eliminação de qualquer estudo.

Metanálise de rede bayesiana

Não houvera ensaios comparando resultados entre os anticorpos monoclonais anti-IL-5, e todos os ensaios tiveram o braço placebo. Portanto, foi realizado comparações diretas para obter comparações indiretas comparando:

- a) reslizumabe versus mepolizumabe,
- b) benralizumabe versus mepolizumabe
- c) benralizumabe versus reslizumabe

VEF1 - comparações individuais do VEF1 usando um placebo como referência, a melhora da função pulmonar foi devida ao

mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe (NMA: SMD, 1,09; IC 95%, 1,04–1,15, SMD, 1,11; IC 95%, 1,05–1,18, e SMD 1,10; 95% IC, 1,05–1,15, respectivamente). Não houve diferenças significativas entre as outras comparações da metanálise de rede para o VEF1.

- a) reslizumabe x mepolizumabe - Média 1,02 IC 95%(0,93–1,11) e probabilidade 95% (0,92–1,13).
- b) benralizumabe x mepolizumabe - Média 1,0 IC 95%(0,94–1,07) e probabilidade 95% (0,92–1,09).
- c) reslizumabe x benralizumabe - Média 0,99 IC 95%(0,92–1,07) e probabilidade 95% (0,90–1,09).

A avaliação das probabilidades de classificação indicou que o reslizumabe (probabilidade SUCRA 77,7%) apresentava a maior probabilidade de melhorar a eficácia entre os anticorpos monoclonais avaliados para o tratamento da asma, seguido pelo benralizumabe (probabilidade SUCRA 63,4%) e depois pelo mepolizumabe (probabilidade SUCRA 58,9%).

Na análise de subgrupo para asma eosinofílica não houve diferença entre Reslizumabe vs mepolizumabe (RR 1.06(0.97–1.16) Benralizumabe vs mepolizumabe (RR 1.00(0.93–1.07) e Benralizumabe vs reslizumabe RR 0.95(0.87–1.03).

Eventos adversos: comparações individuais usando um placebo como referência, o reslizumabe apresentou (NMA: RR,

0.61; 95% IC, 0.46–0.80 probabilidade de 2,7%), enquanto o mepolizumab RR 0.81(0.63–1.04) probabilidade de 44%) e o benralizumabe (NMA: RR, 0.87(0.69–1.10)), probabilidade de 59.9%.

As comparações indiretas não mostram diferenças estatísticas entre reslizumabe x mepolizumabe e benralizumabe x mepolizumabe.

- a) reslizumabe x mepolizumabe– RR 0.75(0.52–1.09) probabilidade 95% (0,45–1,126)
- b) benralizumabe x mepolizumabe – RR 1.09(0.77–1.52) probabilidade 95% (0,66–1,77)
- c) Benralizumabe vs reslizumabe– RR 1.44(1.01–2.05) probabilidade 95% (0,87–2,38)

Na análise de subgrupo da asma eosinofílica também não houve diferenças na análise indireta:

- a) Reslizumabe vs mepolizumabe 0.83(0.59–1.17)
- b) Benralizumabe vs mepolizumabe 0.96(0.72–1.28)
- c) Benralizumabe vs reslizumabe 1.15(0.84–1.60)

Quando comparados com placebo neste subgrupo os dados mostram

- a) Reslizumabe 0.67(0.52–0.87) 11,4%
- b) Benralizumabe 0.78(0.64–0.93) 39,5%
- c) Mepolizumabe 0.81(0.65–1.01) 50.1%

Escore do AQLQ: usando o placebo como referência, reslizumabe (NMA: SMD, 1,31; IC95%, 1,14–1,52), benralizumabe (NMA: SMD, 1,24; IC95%, 1,13–1,36) e mepolizumabe (NMA: SMD, 1,20; IC95%, 1,01–1,43) foram associados a diferenças

estatisticamente significativas reveladas. A análise de classificação revelou que a hierarquia de eficácia na melhoria dos escores do AQLQ (classificação mais alta para a mais baixa) era reslizumabe (probabilidade de 85,6%), seguida por benralizumabe (probabilidade de 62,3%) e depois mepolizumabe (probabilidade de 51,5%).

	<p>Na análise indireta os dados não mostram diferenças estatísticas entre os seguintes grupos:</p> <p>a) Reslizumabe vs mepolizumabe 1,09(0.87–1.37)</p> <p>b) Benralizumabe vs mepolizumabe 1,03(0.85–1.26)</p> <p>c) Benralizumabe vs reslizumabe 0.94(0.79–1.12)</p> <p>Exacerbação: Não houve diferenças significativas entre todas as comparações da metanálise de rede quando comparadas com placebo. Na análise de classificação revelou que a hierarquia de segurança para evitar a exacerbação (classificação mais baixa para a mais alta) era mepolizumabe (probabilidade de 23,1%), seguida por benralizumabe (probabilidade de 38,5%) e depois reslizumabe (57,6% de probabilidade).</p> <p>Na análise indireta entre os fármacos também não houve diferença:</p> <p>a) Reslizumabe vs mepolizumabe 2,18(0.26–18,05)</p> <p>b) Benralizumabe vs mepolizumabe 1,49(0.15–15.26)</p> <p>c) Benralizumabe vs reslizumabe 0.68(0.11–4.14)</p> <p>Tanto para AQLQ quanto para exacerbação os autores não fizeram análise de subgrupo.</p>
Conclusão	Em resumo, nossas análises sugerem que a terapia anti-IL-5 é útil para o tratamento de pacientes com asma e apoia modestamente a seleção de reslizumabe como uma importante terapia complementar para pacientes graves com eosinófilos. No entanto, um estudo prospectivo randomizado, duplo-cego, seria necessário para avaliar com precisão a eficácia do reslizumabe contra outros agentes anti-IL-5.
Observações	<p>Com base nas análises agrupadas, descobrimos que a terapia anti-IL-5 poderia melhorar a função pulmonar e os escores do AQLQ, reduzir significativamente a incidência de eventos adversos e não aumentar o risco de exacerbação, isso quando comparadas com placebo.</p> <p>Apesar dos autores realizarem a análise de subgrupo para asma eosinofílica só fez para o VEF1 e eventos adversos, não realizando esse tipo de análise, que seria interessante, para as exacerbações e AQLQ e assim afirmam que “a partir dos dados do estudo, parece difícil recomendar um agente anti-IL-5 em detrimento de outro: todos parecem ser eficazes para melhorar o VEF1 na asma eosinofílica”</p> <p>Os autores relatam que a relevância clínica da vantagem modesta do tratamento com reslizumabe para os pacientes, demonstrada por análise indireta através de probabilidades comparadas com o placebo, pode não ser clinicamente importante.</p> <p>Apesar dos autores afirmarem “importante ressaltar que a proporção de pacientes com uma diferença minimamente importante de mais de ou igual a 0,5 pontos de melhora da linha de base ao ponto final no escore total do AQLQ foi maior nos grupos de reslizumabe do que nos grupos de placebo, ou pelo menos metade dos pacientes alcançados uma melhoria de 0,5 pontos no grupo tratado com reslizumabe” entre os fármacos não houve diferenças estatística.</p>
Cabon Y et al, 2016	
Título	Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo controlled trials.
Desenho do estudo	Metanálise em rede de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo.
Objetivo	Avaliar de forma indireta, por meio da metanálise de rede, os efeitos das terapias anti-IL-5 (benralizumabe, mepolizumabe e o reslizumabe) em diferentes doses em pacientes com asma.
Comparador	Comparação indireta
Desfechos	Taxas anuais de exacerbação, alteração no VEF1 desde o início e variações nos sintomas de asma avaliadas por alterações no ACQ - 5.
Resultados	Foram elegíveis 10 ensaios clínicos controlados randomizados relatados em seis publicações separadas e duas publicações descrevendo dois ensaios diferentes, cada, totalizando 3.421 pacientes.

Taxa anual de exacerbação: Uma metanálise por efeito aleatório foi realizada para avaliar a eficácia geral dos três anti-IL - 5 agregados vs. placebo, medindo a taxa anual de exacerbação (0,60 [0,50, 0,71], $P < 0,01$). No subgrupo eosinofílico ($300 \text{ mm}^3/\text{L}$) a taxa foi de (0,57 [0,47, 0,69], $P < 0,01$). A heterogeneidade observada nas taxas de exacerbação foi devida à redução combinada da taxa nos estudos eosinofílicos e não eosinofílicos de 2014 de Castro. Quando esses dois estudos foram excluídos, as estimativas da taxa de exacerbação baseadas no modelo de efeito fixo foi para 0,52 [0,45, 0,60] ($P < 0,01$, $I^2 = 0,0$).

VEF1: A alteração no VEF₁ da linha de base versus placebo foi de 0,09 L [0,05; 0,12], $P < 0,01$, usando um modelo de efeito fixo ($I^2 = 0,28$). No subgrupo eosinofílico ($300 \text{ mm}^3/\text{L}$) o VEF₁ aumentou 0,10 L [0,06, 0,14] ($P < 0,01$, $I^2 = 0$). **Não foi clinicamente significativo pois foi menor que 150 mL ou 0,15 L.**

Alteração geral do ACQ-5: A metanálise indicou uma alteração geral do ACQ-5 da linha de base de (-0,31 [-0,41, -0,21], $P < 0,01$), com base em um modelo de efeito fixo ($I^2 = 0,11$) envolvendo apenas sete estudos, devido à falta de valores em três estudos. No subgrupo eosinofílico ($300 \text{ mm}^3/\text{L}$) a ACQ-5 alterados foi -0,33 [-0,45, -0,21] ($P < 0,01$, $I = 0,21$).

META-ANÁLISE DE REDE

Uma metanálise de rede foi realizada para comparações indiretas de tratamento e exibiu todos os ensaios incluídos versus placebo, envolvendo quatro doses de mepolizumabe (75 mg iv, 100 mg sc, 250 e 750 mg sc), uma dose de reslizumabe (3 mg / kg iv) e três doses de benralizumabe (2, 20 e 100 mg iv). Essa metanálise de rede envolveu a classificação de todos esses grupos de acordo com a probabilidade de serem classificados em primeiro lugar, ou seja, para fornecer os maiores benefícios.

Taxa anual de exacerbação: As reduções da taxa de taxa correspondente em relação à taxa de exacerbação versus placebo foram estatisticamente significativas em todos anti IL5, exceto mepolizumabe 250 mg (0.63 [0.40, 1.03]), o benralizumabe 2mg (1.23 [0.76, 1.93]) e de 20mg (0.70 [0.44, 1.09], cujo intervalo engloba o numeral 1.

Os três principais tratamentos com maior probabilidade de serem os primeiros classificados para reduzir a taxa de exacerbação foram:

Reslizumabe 3 mg / kg com $P = 51\%$ (0,46 [0,3, 0,69])

Mepolizumabe 750 mg ($P = 22\%$) 0,51 [0,35, 0,77]

Mepolizumabe 100 mg ($P = 13\%$). 0.55 [0.37, 0.83]

No subgrupo eosinofílico

Reslizumabe 3 mg / kg com $P = 41\%$ 0.46 [0.26, 0.81]

Mepolizumabe 750 mg ($P = 27\%$) 0.49 0.23, 1.02]

Mepolizumabe 250 mg ($P = 11\%$). 0.62 [0.30, 1.3]

VEF1: O único que foi estatisticamente diferente foi o Reslizumabe 3 mg / kg (0,14 L [0,05, 0,24], $P = 37\%$) teve a melhor probabilidade de ser classificado em primeiro lugar na melhora do VEF1, entretanto, **não foi clinicamente significativo pois foi menor que 150 mL ou 0,15 L.** O restante todos os intervalos de confiança englobaram o numeral zero (diferença de média).

No subgrupo eosinofílico: Todos os tratamentos testados não apresentaram resultados estatisticamente significativos em relação ao placebo.

Alteração geral do ACQ-5: Tanto na avaliação geral quanto no subgrupo eosinofílico nenhuma tecnologia obteve diferenças estatística em relação ao placebo.

Em relação às preocupações de segurança, o benralizumabe 20 mg teve a maior probabilidade de ser classificado como o mais seguro ($RR = 0,94$ [0,57, 1,54], $P = 28\%$), o que também foi a favor do tratamento. Para eventos adversos graves, o reslizumabe foi classificado como o melhor redutor da SAE comparado ao placebo ($RR = 0,81$ [0,22, 3,03], $P = 37\%$).

Conclusão	O tratamento anti - IL - 5 teve efeitos significativos em pacientes asmáticos graves com exacerbações frequentes e evidências de inflamação eosinofílica. O reslizumab pareceu ser o mAb mais eficaz na redução das taxas de exacerbação e na melhora do VEF. No entanto, mepolizumabe 100 mg e benralizumabe 20 mg pareciam ser excelentes alternativas. Não foram encontradas diferenças significativas entre tratamentos em termos de eficácia e segurança quando comparados doses apropriadas.
Observações	<p>-A metanálise não avaliou indiretamente as tecnologias, e sim cada tecnologia com o placebo, rankeando dessa forma a melhor opção de tratamento.</p> <p>-Nem todos os desfechos estavam disponíveis para todas as tecnologias, assim, quando o autor afirma que uma tecnologia obteve a possibilidade de ser um melhor tratamento em comparação aos outros, devemos ter o cuidado de observar quais a tecnologias com suas respectivas doses foram avaliadas.</p> <p>-Estudo não disponibiliza claramente a estratégia de busca e não apresentou análise de sensibilidade.</p>
<p>Legenda:</p> <p>Anti - IL - 5: Anti-interleucina-5.</p> <p>AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire.</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire.</p> <p>DM: Diferença de média.</p> <p>EA: Eventos adversos.</p> <p>ECR: Ensaio clínico randomizado.</p> <p>IV: Intravenoso.</p> <p>IC: Intervalo de confiança.</p> <p>MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparison.</p> <p>MCID: Minimum clinically importante.</p> <p>QVRS: Medidas de qualidade de vida relacionada à saúde.</p> <p>RR: Risco relativo.</p> <p>VEF1: Volume forçado no primeiro segundo.</p> <p>SAE: Eventos adversos sérios.</p> <p>SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.</p> <p>SC: Subcutâneo.</p>	