

FASENRA™ (benralizumabe) no tratamento adjuvante da asma grave eosinofílica

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO (PTC)

Dossiê de solicitação de incorporação de tecnologia à ANS
ABRIL 2019

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. ASMA	10
1.2. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA ASMA.....	11
1.3. FENÓTIPOS DA ASMA	11
1.4. ASMA GRAVE	13
1.5. BIOMARCADORES NO TRATAMENTO DA ASMA GRAVE.....	14
1.6. EOSINÓFILOS NO TRATAMENTO DA ASMA GRAVE	14
1.7. IMPACTO SOCIOECONÔMICO DA ASMA GRAVE NO BRASIL	15
1.8. TRATAMENTO.....	16
1.8.1. DIRETRIZES INTERNACIONAIS	16
1.8.2. DIRETRIZES NACIONAIS.....	19
1.9. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS	25
2. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS	26
2.1. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	26
2.2. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO	26
2.3. MECANISMO DE AÇÃO	26
2.4. PREÇO DO MEDICAMENTO	27
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	28
3.1. OBJETIVO.....	28
3.2. PICO.....	28
3.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA	28
3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS	29
3.5. CRITÉRIOS DE QUALIDADE.....	29
3.6. RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA	30
3.6.1. ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	31
3.6.2. METANÁLISES.....	53
3.6.3. EVIDÊNCIAS ADICIONAIS	55
3.6.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	56
3.6.5. DISCUSSÃO DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM BENRALIZUMABE.....	57
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
6. RECOMENDAÇÃO	60
7. REFERÊNCIAS.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

ADCC: Citotoxicidade celular dependente do anticorpo (*antibody dependente cellular cytotoxicity*)

ACQ: Avaliação de controle de asma (*asthma control questionnaire*)

AER: Taxa anual de exacerbações (*annual exacerbation rate*)

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

AQLQ: Qualidade de vida com asma (*Asthma Quality of Life Questionnaire*)

ATS: *American Thoracic Society*

AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade

AVC: Acidente vascular cerebral

AVG: Anos de vida ganho

CI: Corticoide inalatório

CO: Corticoide oral

CVF: Capacidade vital forçada

DATASUS: Departamento de Informática do SUS

DM: Diferença média

DMP: Diferença média padronizada

EA: Evento adverso

ECR: Estudo controlado randomizado

ERS: *European Respiratory Society*

GINA: *Global Initiative for Asthma*

HR: Hazard ratio

IAM: Infarto agudo do miocárdio

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: Intervalo de confiança

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

IRC: Insuficiência renal crônica

IV: Via intravenosa

LABA: Broncodilatadores beta-agonistas de longa ação (*long-acting beta agonist*)

LS: Mínimos quadrados (*least squares*)

NEONet: *North East Omalizumab Network*

NRAD: Revisão Nacional de Mortes por Asma (*National Review for Asthma Deaths*)

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: Odds ratio

PRISMA: *Preferred. Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

RR: Rate ratio

SABA: Broncodilatadores beta-agonistas de curta ação (*short-acting beta agonist*)

SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SC: Via subcutânea

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais diferenças entre asma e asma grave	13
Tabela 2. Biomarcadores importantes na asma grave	14
Tabela 3. Passos 4 e 5 no tratamento da asma	18
Tabela 4. Tratamentos para asma grave atualmente disponíveis no Brasil.....	19
Tabela 5. Manejo da asma baseado no nível de controle para maiores de cinco anos	20
Tabela 6. Glossário das medicações disponíveis para o controle da asma no Brasil segundo SBPT	22
Tabela 7. Conduta de tratamento da asma	24
Tabela 8. Estratégia PICOT para revisão sistemática	28
Tabela 9. Estratégias de busca da revisão sistemática	29
Tabela 10. Principais eventos adversos do estudo SIROCCO	37
Tabela 11. Principais eventos adversos do estudo CALIMA	42
Tabela 12. Principais eventos adversos observados no estudo ZONDA.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Abordagem da asma em etapas para controlar os sintomas e minimizar o risco futuro	17
Figura 2. Diagrama do fluxo de identificação dos artigos (PRISMA).....	30
Figura 3. Desenho do estudo SIROCCO	32
Figura 4. Taxa anual de exacerbação por asma em pacientes com contagem de eosinófilos acima de 300 células/ μ L, avaliado na 48ª semana (* $p < 0.0001$).....	35
Figura 5. Taxa anual de exacerbação por asma em pacientes com contagem de eosinófilos acima de 300 células/ μ L e >3 exacerbações prévias, avaliado na 48ª semana (* $p \leq 0.005$; ** $p \leq 0.0005$)	35
Figura 6. Desenho do estudo CALIMA	38
Figura 7. Taxa anual de exacerbação por asma em pacientes com contagem de eosinófilos acima de 300 células/ μ L, avaliado na 56ª semana (** $p = 0.0018$; *** $p = 0.0188$)	39
Figura 8. Taxa anual de exacerbação por asma em pacientes com contagem de eosinófilos acima de 300 células/ μ L e >3 exacerbações prévias, avaliado na 56ª semana (* $p \leq 0.005$).....	40
Figura 9. Desenho do estudo ZONDA	43
Figura 10. Redução da dose de COs com benralizumabe.....	46
Figura 11. Taxa anual de exacerbações por asma com benralizumabe	47
Figura 12. Taxa anual de exacerbações exigindo hospitalizações ou visitas de emergência	48

SUMÁRIO EXECUTIVO

Título/pergunta: FASENRA™ (benralizumabe) é eficaz e seguro como tratamento adjuvante da asma grave eosinofílica, quando comparado ao tratamento padrão com altas doses de corticoide inalatório + broncodilatador de longa duração?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: benralizumabe é uma alternativa de tratamento adjuvante para os pacientes com asma grave eosinofílica, que atua de forma direta nos eosinófilos, impedindo a interação da IL-5 e estimulando a apoptose por citotoxicidade celular anticorpo dependente (ADCC) induzida pelas células exterminadoras naturais ou “*natural killers*”, resultando numa redução direta, rápida e quase completa desses glóbulos brancos no sangue. De acordo com estudos, esse processo de indução começa em 24 horas.

População-alvo: Pacientes adultos com asma grave de caráter eosinofílico, não controlada com terapia padrão otimizada (altas doses de corticoide inalatório + beta2 agonista de ação prolongada).

Tecnologia: FASENRA™ (benralizumabe).

Comparadores: Corticoide inalatório + broncodilatador de longa duração.

Local de utilização da tecnologia: ambulatorial ou hospitalar.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados Medline (Pubmed), Embase e Central. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores e palavras-chave foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo clínicos: benralizumabe promoveu redução significativa da taxa anual de exacerbações, da necessidade de hospitalização ou visitas à emergência devido às exacerbações, das doses de CO mantendo o controle da asma, e dos sintomas da asma, assim como melhora da função pulmonar e da qualidade de vida e depleção de eosinófilos sanguíneos. Quando administrado por 2 anos, benralizumabe manteve o perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao observado durante 1 ano de tratamento, sem quaisquer novas consequências adversas em função da depleção de eosinófilos. Dados da literatura também mostraram que benralizumabe reduz a taxa de exacerbação e aumenta o VEF1 em pacientes com asma grave eosinofílica, independente do status atópico e do nível de concentração de IgE. Tais achados validam o mecanismo de ação proposto dessa estratégia

de terapia-alvo anti-receptor alfa da IL-5, com início da ação em 24 horas, proporcionando uma nova opção terapêutica aos pacientes com asma grave eosinofílica.

Síntese das informações econômicas: benralizumabe 30 mg/mL solução injetável com seringa preenchida de vidro transparente x 1 mL = R\$ 11.133,00, considerando ICMS 18% (lista CMED 2018).

CONTEXTO

FASENRA™ (benralizumabe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Benralizumabe está indicado para o tratamento da asma grave eosinofílica, como terapia adicional à associação de corticosteroides inalados em alta dose com beta2 agonista de ação prolongada, em pacientes maiores de 18 anos de idade, nas seguintes condições:

- contagem de eosinófilos em sangue periférico maior ou igual a 300 mcg/mm^3 e 3 ou mais exacerbações nos últimos 12 meses; ou
- apesar de boa adesão à terapia padrão otimizada e excluídas/tratadas outras causas de agravamento da asma, permanece com a doença não controlada, caracterizada por nível de eosinófilos maior ou igual a 150 mcg/mm^3 e uso crônico de corticosteroide oral com dose igual ou superior ao equivalente a 5 mg de prednisolona por dia durante os 6 meses anteriores.

1. INTRODUÇÃO

1.1. ASMA

De acordo com o Global Initiative for Asthma (GINA), a asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse (1).

Sua etiopatogenia é complexa e resulta da interação entre carga genética, fatores ambientais e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e à manutenção dos sintomas. A inflamação brônquica é a principal característica fisiopatogênica da asma e resulta da interação entre células inflamatórias, estrutura celular das vias aéreas e mediadores inflamatórios, tais como citocinas (moléculas de comunicação entre células de defesa) (1,2).

Durante o processo inflamatório, diversos mediadores inflamatórios são liberados pelos mastócitos (histamina, leucotrienos, triptase e prostaglandinas), pelos macrófagos (fator de necrose tumoral – TNF-alfa, IL-6, óxido nítrico), pelos linfócitos T (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, fator de crescimento de colônia de granulócitos), pelos eosinófilos (proteína básica principal, ECP, EPO, mediadores lipídicos e citocinas), pelos neutrófilos (elastase) e pelas células epiteliais (endotelina-1, mediadores lipídicos, óxido nítrico). Em alguns pacientes, podem ocorrer alterações estruturais das vias aéreas secundárias à atividade inflamatória repetida, levando à sua obstrução irreversível (1).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mundialmente mais de 300 milhões de pessoas sofram de asma, com cerca de 489 mil óbitos por ano (3-8). A prevalência da asma varia bastante de acordo com o país. No Brasil, estima-se que existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos, considerando uma prevalência global de 10%. Considerando a população acima de 18 anos, a prevalência da doença é de 4,4% de pacientes (9, 10). Em termos de mortalidade, as taxas de óbito por asma aumentam quase exponencialmente da média infância até a velhice, com a maioria dos casos ocorrendo após a meia-idade (11). Segundo dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), a asma foi a quarta causa de internações em 2011, com 160 mil hospitalizações registradas no ano (3).

1.2. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA ASMA

Segundo as Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, o diagnóstico da doença é fundamentalmente clínico, mas provas de função pulmonar e testes alérgicos devem ser realizados sempre que possível (3). Um ou mais dos sintomas entre dispneia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã, são indicativos de asma (3). Outros parâmetros – como sintomas episódicos, melhora espontânea ou proveniente do uso de medicações específicas para asma, três ou mais episódios de sibilância no último ano, entre outros – também podem ser utilizados para fins diagnóstico (3).

A medida da função pulmonar fornece a avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade, além de confirmar o diagnóstico da doença. A gravidade da asma, por sua vez, é avaliada conforme o nível de tratamento necessário para o controle dos sintomas e exacerbações (3, 12). A asma grave, porém, se refere àquela que permanece não controlada mesmo com tratamento intensificado com altas doses de CI associado a broncodilatadores de longa ação. Esses casos correspondem de 5% a 10% dos asmáticos e configuram os quadros de asma grave resistente ao tratamento (13).

1.3. FENÓTIPOS DA ASMA

Um fenótipo clínico refere-se a “características combinadas que são atribuídas a uma doença como resultado da interação entre influências genéticas e ambientais”. A identificação do fenótipo do paciente visa identificar terapias direcionadas e com maior probabilidade de atingir o controle dos sintomas (14-16). Os fenótipos da asma em pacientes com doença grave estão relacionados à genética, idade de início da asma, duração da doença, exacerbações e a características inflamatórias; podendo ser caracterizados em fenótipos clínicos e fenótipos inflamatórios (14).

Os fenótipos clínicos se classificam em (14, 15, 17):

- Asma com frequentes exacerbações: mais de 40% dos pacientes com asma grave apresentam exacerbações graves, caracterizadas por inflamação, contração da musculatura brônquica e hiperprodução de muco.
- Asma com obstrução fixa ao fluxo de ar: a maioria dos pacientes com asma apresenta obstrução reversível ao fluxo do ar, porém 23-60% dos pacientes com asma grave desenvolvem uma obstrução persistente, irreversível e progressiva, medida por testes de função pulmonar, e apresentam um pior prognóstico para sua doença.

- Asma dependente de corticoides: são os pacientes que não podem ser controlados e requerem altas doses diárias de corticoides inalatórios (CIs), com risco de piora da doença e exacerbações se a dose for reduzida.

Os fenótipos inflamatórios, por sua vez, se classificam em (14, 17):

- Asma eosinofílica: corresponde a cerca de 50% dos pacientes com asma grave, os quais apresentam sintomas e exacerbações mais graves. A asma grave eosinofílica é um dos fenótipos mais estudados. Manifesta-se pelo aumento do número de eosinófilos na mucosa pulmonar e, por consequência, também no sangue periférico. O fenótipo eosinofílico da asma é principalmente gerado pela ação das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, e a produção desses mediadores foi inicialmente atribuída aos linfócitos do padrão Th2 (*type 2 T helper cells*). Entretanto, atualmente tem sido descrito que linfócitos da imunidade inata do tipo 2 (*innate lymphoid cells type 2*, ILC2) também são capazes de produzir principalmente IL-5 e IL-13, e assim induzir o desenvolvimento de eosinófilos. Diante desse novo cenário, o perfil de resposta inflamatória inicialmente chamada de Th2 (pela relevância dos linfócitos Th2) passou a ser chamado de T2 (conferindo protagonismo também às ILC2) (18). A mudança da nomenclatura visa ampliar a visão da asma eosinofílica como aquela que inclui a forma alérgica, dependente de IgE e mastócitos, além da forma não alérgica, que também gera recrutamento de eosinófilos e desenvolvimento da doença (19). Pacientes com asma eosinofílica respondem bem ao tratamento com agentes anti-IL-5, apresentando redução do número de eosinófilos nas vias aéreas, redução do número de exacerbações, melhora da qualidade de vida e redução do uso de corticoides. Esses pacientes também podem se beneficiar de tratamento com agentes anti-IgE caso apresentem o elemento alérgico no componente da resposta inflamatória da asma.
- Asma neutrofílica: caracterizada pelo alto número de neutrófilos. Tais pacientes podem se beneficiar do tratamento com claritromicina, enquanto corticoides são usualmente menos eficazes. Terapias direcionadas contra a IL-17 caracterizam-se como opções terapêuticas promissoras para pacientes com inflamação neutrofílica.
- Asma paucigranulocítica: apresenta inflamação nas vias aéreas terminais, não caracterizada por eosinófilos ou neutrófilos. Os tipos celulares que causam tal inflamação são pouco compreendidos. Os pacientes apresentam vias aéreas mais reativas, epitélio anormal ou hiperreatividade da musculatura brônquica que podem levar à hiperresponsividade das vias aéreas e asma mesmo sem o envolvimento de células inflamatórias típicas.

1.4. ASMA GRAVE

De acordo com as diretrizes da *European Respiratory Society* (ERS) e *American Thoracic Society* (ATS), a asma grave é caracterizada como aquela que requer tratamento agressivo (altas doses de CI + LABA associado ou não a um terceiro controlador) para evitar que se torne “não controlada”, ou como aquela que permanece “não controlada” apesar de seu tratamento (20). As principais diferenças entre asma e asma grave estão descritas na

Tabela 1.

Tabela 1. Principais diferenças entre asma e asma grave

Asma	Asma grave
<ul style="list-style-type: none">• Uma das doenças crônicas mais frequentes em todo o mundo• A prevalência vem aumentando de forma estável: afeta até 10% da população nos países desenvolvidos• A maioria dos pacientes atinge um nível adequado de controle dos sintomas se usam a medicação regularmente conforme prescrito	<ul style="list-style-type: none">• Sintomas persistentes em um subconjunto de pacientes, apesar da adesão ao tratamento, particularmente a corticoides inalatórios^a• Afeta apenas 5-10% dos asmáticos^b• Maior risco de mortalidade do que formas mais brandas de asma^a• A qualidade de vida é mais gravemente impactada do que nas formas mais brandas de asma^a• Responsável pelos maiores custos no manejo da asma

a. Nanzer *et al.*, 2014 (21)

b. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, 2014 (22)

Como não existe uma ferramenta de avaliação de risco ou triagem proativa, os pacientes com asma grave normalmente são identificados ao longo de sua jornada, com base no histórico médico e sintomas. Exacerbações frequentes e/ou graves são consideradas um marco característico da asma grave, e é comum que os pacientes usem medicamentos por períodos maiores e apresentem piora na qualidade de vida, em função da persistência dos sintomas e da dificuldade em controlá-los. Além disso, as exacerbações usualmente requerem medicações intervencionais de longo prazo, incluindo tratamento prolongado com corticoides sistêmicos (20).

A frequência e gravidade das exacerbações na asma grave, as intervenções médicas necessárias com ou sem hospitalização e a redução da qualidade de vida podem proporcionar perda de produtividade dos pacientes com asma grave, e consequentemente, altos custos para o paciente, a família e também para o sistema de saúde (23).

1.5. BIOMARCADORES NO TRATAMENTO DA ASMA GRAVE

Os biomarcadores possuem importante papel na asma grave, uma vez que ajudam a predizer se uma subpopulação com a referida patologia se beneficiaria de uma terapia direcionada. Biomarcadores das vias aéreas podem ser usados em pacientes com asma grave para detectar e monitorar o tipo de inflamação, e ajudar a categorizar os pacientes com asma grave por fenótipo, além de orientar o uso de terapias direcionadas. Os biomarcadores para a asma grave estão centrados na detecção de IgE, eosinófilos, neutrófilos ou mediadores imunes, podendo ser avaliados por amostras de escarro, ar exalado, sangue periférico e urina (Tabela 2) (24).

Tabela 2. Biomarcadores importantes na asma grave

Anticorpos IgE	Podem ser testados diretamente no soro ou em testes alérgicos cutâneos (<i>"prick test"</i>). Altos níveis de IgE estão associados a doenças alérgicas, como a asma alérgica, e tornam o paciente elegível para o tratamento com agentes anti-IgE.
Eosinófilos no escarro ou sangue	Estão elevados na asma, e mais elevados ainda na asma grave (tipicamente >150 células/mm ³). Pacientes com eosinófilos elevados na asma grave podem ser também refratários à terapia com corticoides, o que pode ser devido à secreção persistente de IL-5, que previne a morte celular dos eosinófilos.
Neutrófilos no escarro	Neutrófilos elevados ocorrem em alguns pacientes com asma grave (>40% de neutrófilos no escarro). Liberam mediadores específicos, como <i>IL-8</i> , <i>mieloperoxidase</i> e <i>leucotrieno B₄</i> (LTB ₄). A terapia com corticoides pode aumentar o número de neutrófilos nas vias aéreas.
Mediadores imunológicos	Vários mediadores podem ser indicativos de ativação das vias biológicas na asma grave. Alguns indicam inflamação (ex. IL-8, LTB ₄), enquanto outros (ex. arginina) podem indicar obstrução ao fluxo do ar.

1.6. EOSINÓFILOS NO TRATAMENTO DA ASMA GRAVE

A asma grave eosinofílica apresenta como características clínicas uma apresentação tardia dos sintomas, exacerbações frequentes, pior prognóstico, limitação persistente do fluxo aéreo e inflamação distal assim como associação frequente com rinossinusite crônica e pólipos nasais. Vários biomarcadores têm sido estudados na asma grave eosinofílica, porém na prática clínica a contagem de eosinófilos no sangue tem se demonstrado um biomarcador superior e os pacientes que apresentam contagem elevada tem uma

frequência maior de exacerbações graves e pior controle da doença, além de apresentarem uma resposta maior às terapias anti-eosinofílicas. Ainda não existe consenso no ponto de corte específico, porém há evidências suficientes para demonstrar um valor preditivo de resposta a essas terapias e pacientes com níveis eosinófilos no sangue >300 células/mm³ ou >150 células/mm³ associado ao uso crônico de corticoide sistêmico tendem a ter uma melhor e mais consistente resposta ao tratamento específico (25). Aproximadamente 50% dos pacientes com asma grave apresentam inflamação eosinofílica, e esses pacientes apresentam maior atividade da doença e risco aumentado de desfechos desfavoráveis (15).

Os eosinófilos são células inflamatórias que podem ser recrutadas para a circulação ou tecidos periféricos a estímulos, sejam eles alérgicos ou não alérgicos (26). Os eosinófilos produzem e liberam mediadores pró-inflamatórios que contribuem de forma significativa para a inflamação na asma, inclusive para a lesão da mucosa pulmonar, a hiperresponsividade brônquica, o remodelamento das vias aéreas e a hipersecreção de muco. A presença persistente de inflamação eosinofílica nas vias aéreas contribui para a frequência mais alta de exacerbações nos pacientes com asma grave (26, 27). Novos agentes terapêuticos que podem afetar a maturação, ativação e/ou recrutamento dos eosinófilos beneficiam pacientes com asma grave eosinofílica (28).

Embora diversas citocinas participem da fisiopatologia da asma, a IL-5 tem sido implicada como a citocina mais específica para o recrutamento dos eosinófilos e é um denominador comum nas vias inflamatórias da asma. A IL-5 é secretada principalmente por linfócitos T nos pulmões, assim como eosinófilos e basófilos; entretanto, apenas esses dois últimos apresentam receptores da IL-5 (IL-5R) em sua superfície. Altos níveis de IL-5 no escarro de pacientes com asma correlacionam-se com exacerbações frequentes. Assim, a neutralização da IL-5 ou de seu receptor IL-5R é uma opção de tratamento para pacientes com asma e inflamação eosinofílica (15).

1.7. IMPACTO SOCIOECONÔMICO DA ASMA GRAVE NO BRASIL

Em um estudo brasileiro de base populacional, Cançado e colaboradores (2018) mostraram que 87% dos pacientes asmáticos no Brasil não estão controlados, o que implica em maior quantidade de visitas a profissionais de saúde, visitas à emergência, hospitalizações e, conseqüentemente, maiores gastos em saúde. Pacientes com asma grave não controlada procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais do que os asmáticos moderados (29). Ao considerar o total de recursos em saúde gastos com asma, 61% correspondem ao tratamento de pacientes com asma grave, os quais representam apenas 7% do total da população com asma, evidenciando o alto impacto econômico provocado pela doença (41).

Um recente estudo brasileiro, que avaliou o perfil dos pacientes com asma grave no Brasil e o padrão de utilização de recursos em saúde, mostrou que a duração média das hospitalizações de pacientes com asma é de 9,6 dias, correspondendo a um custo médio de USD 8.666 por hospitalização. Dos pacientes acompanhados, identificou-se que 45,6% não tinham apresentado nenhum episódio de exacerbação no ano anterior, seguidos de 42,2%; 8,5%; 2,3% e 1% com histórico de 1, 2, 3 e ≥ 4 exacerbações, respectivamente (42).

Por fim, é sabido que o uso crônico de corticoides orais em pacientes com asma grave está associado à morbidade aumentada, comparado a pacientes não dependentes dessa classe de medicamentos. Entre as principais comorbidades estão os distúrbios dispépticos, obesidade, depressão, ansiedade e baixa autoestima. É possível concluir que tais morbidades provocam utilização de recursos econômicos, além de impactar a qualidade de vida dos pacientes (43).

1.8. TRATAMENTO

Abaixo estão descritas as recomendações de tratamento para asma grave das principais diretrizes internacionais e nacionais.

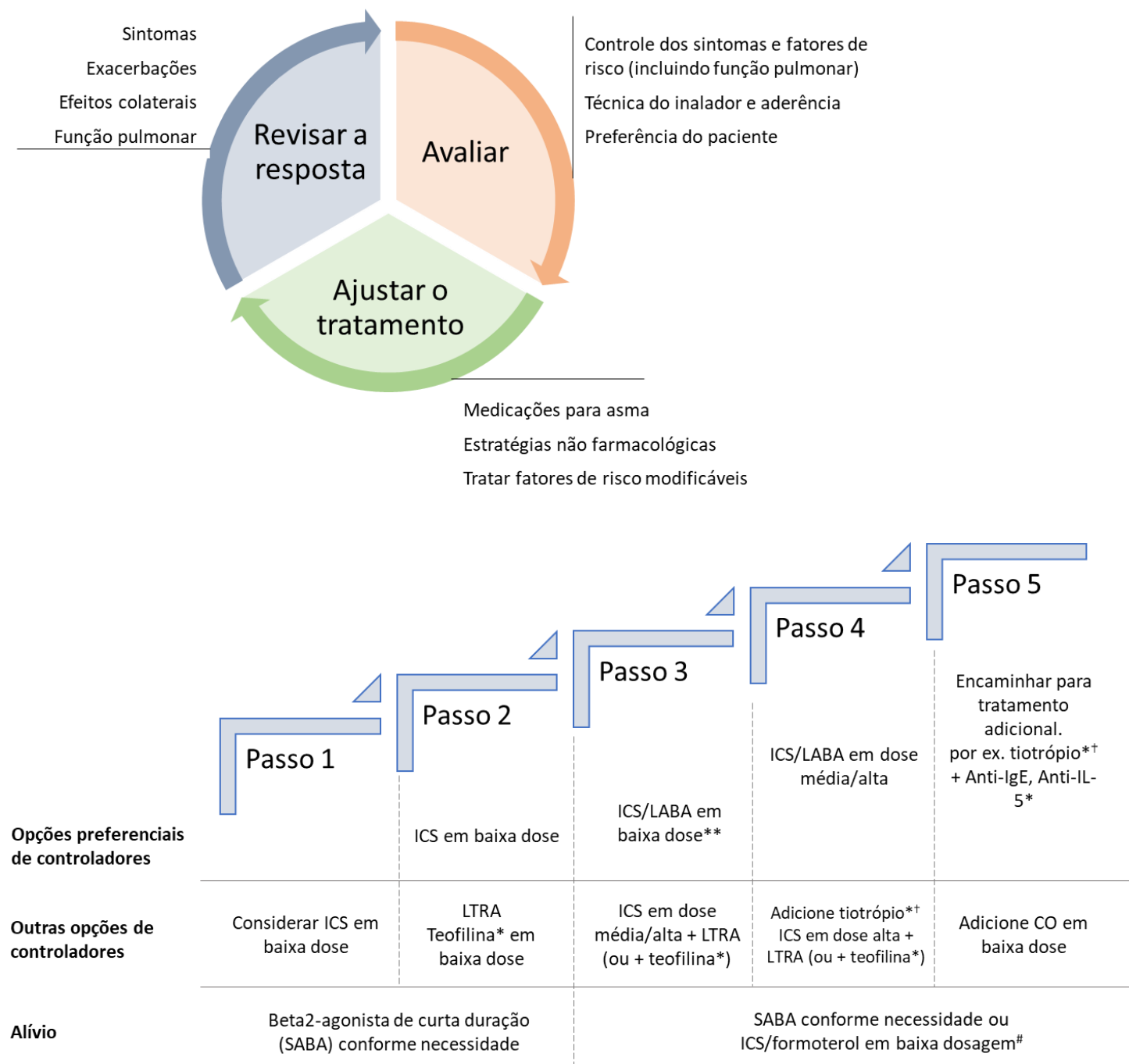
1.8.1. DIRETRIZES INTERNACIONAIS

GINA

De acordo com o GINA, a meta do tratamento em longo prazo da asma é obter um bom controle dos sintomas e minimizar o risco futuro de exacerbações, limitações ao fluxo do ar e os eventos adversos relacionados ao tratamento. O tratamento baseado no controle significa que o mesmo é ajustado em um ciclo contínuo de avaliação, tratamento e revisão da resposta do paciente, tanto no controle dos sintomas quanto no risco futuro. A Figura 1 apresenta a abordagem da asma em etapas (*steps*) para controlar os sintomas e minimizar o risco futuro, de acordo com o GINA (2018) (1).

Pacientes com asma grave têm necessidade de estratégias adicionais de tratamento para atingir um controle adequado da doença, além do tratamento de manutenção com alta dose de CIs combinados com broncodilatadores beta-agonistas de longa ação (LABAs - *long-acting beta agonists*), refletidos nos passos 4 e 5 preconizados no GINA (Tabela 3).

Figura 1. Abordagem da asma em etapas para controlar os sintomas e minimizar o risco futuro



Adaptado de GINA (2018) (1)

CI = Corticoide inalatório; LABA = Beta2-agonista de longa duração; LTRA = agonista de receptor de leucotrieno; CO = Corticoide oral

*Não para crianças <12 anos

** Para crianças de 6-11 anos, teofilina não é recomendada e o passo 3 preferencial é CI em dose média

CI/formoterol em baixa dose é uma medicação aliviadora para pacientes que recebem prescrição de budesonida/formoterol

† Tiotrópio em inalador mist é um tratamento adicional para pacientes com história de exacerbações; não é indicado para crianças <12 anos

Tabela 3. Passos 4 e 5 no tratamento da asma

Passo 4 no tratamento da asma	
Medicações controladoras	Preferencial: Dose alta de corticoide inalatório (CI) + beta2-agonistas de longa ação (LABA) Outras opções: - Adicionar tiotrópio* - CIs em alta dose + LTRA (ou + teofilina*)
Medicações aliviadoras	Beta2-agonista de ação curta (SABA) ou baixa dose de CIs/formoterol, conforme necessário
<i>Se não houver controle adequado dos sintomas:</i>	
Passo 5 no tratamento da asma	
Medicações controladoras	Preferencial: Encaminhar para tratamento adicional (por ex. tiotrópio*, omalizumabe ou agente anti-IL-5* ou agente anti receptor IL-5) Outras opções: Adicionar corticoide oral (COs) em baixa dose
Medicações aliviadoras	Beta2-agonista de ação curta (SABA) ou baixa dose de CIs/formoterol, conforme necessário

Fonte: (1) * Não para crianças abaixo de 18 anos; LRTA – antagonista de leucorienos

A melhor compreensão das bases fisiopatológicas da asma levou à indução de novas terapias direcionadas a alvos específicos, sendo a maioria delas agentes biológicos (30). Alguns dos potenciais alvos para os agentes biológicos em pacientes com asma grave são citocinas, quimiocinas e seus receptores, uma vez que esses são mediadores ativos do remodelamento inflamatório que ocorre na asma. A Tabela 4 resume os tratamentos atualmente disponíveis no Brasil para o tratamento da asma grave (31).

Tabela 4. Tratamentos para asma grave atualmente disponíveis no Brasil

Agentes anti-IgE	Omalizumabe: a ligação de omalizumabe à IgE livre na asma alérgica leva à inibição da degranulação dos mastócitos e da liberação de mediadores pró-inflamatórios pelos mesmos. Pacientes com asma alérgica com altos níveis de IgE beneficiam-se deste tratamento; entretanto, a produção de IgE não é afetada por esse agente, sendo necessário ainda o tratamento regular e de longo prazo para se obter resultados duradouros (21, 31, 32).
Agentes anti-IL-5	Mepolizumabe: age diretamente sobre a IL-5, ligando-se ao sítio ligante da IL-5, e bloqueiam, assim, a ativação dos eosinófilos pela IL-5. São indicados para pacientes com asma grave com inflamação eosinofílica (33, 34).
Agentes antieosinófilos	Benralizumabe: se liga à cadeia α do receptor da IL-5 (IL-5R) nas células. Tem como alvo células efectoras que expressam IL-5R, tais como eosinófilos e basófilos, que circulam e residem no tecido pulmonar. Este agente bloqueia o recrutamento, ativação e movimentação dos eosinófilos, e ainda reduz os eosinófilos do sangue, medula óssea, vias aéreas e pulmões dos pacientes asmáticos ao estimular sua apoptose através da citotoxicidade celular anticorpo dependente (ADCC) induzida pelas células Natural killers. (35, 36).

A relação de IL-5 com eosinofilia e asma grave tem sido demonstrada, sendo essa citocina a principal responsável pela produção, sobrevivência, maturação, recrutamento e ativação de eosinófilos nos sítios de inflamação alérgica. Anticorpos monoclonais direcionados a esse alvo molecular (IL-5) são uma nova abordagem terapêutica para pacientes com asma grave persistente (4, 7, 14). Esses agentes são reslizumabe (não aprovado no Brasil), mepolizumabe e benralizumabe. Enquanto os dois primeiros promovem a redução de eosinófilos através de um mecanismo passivo, benralizumabe induz a uma depleção direta, rápida e quase completa de eosinófilos através de citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (apoptose de eosinófilos envolvendo células “*natural-killer*”) (6).

1.8.2. DIRETRIZES NACIONAIS

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) para o Manejo da Asma - 2012

A asma gera um grande impacto na vida dos pacientes, seus familiares e no sistema de saúde. Embora não exista cura para asma, as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) têm como objetivo apresentar métodos de manejo adequado da doença que possam resultar no seu controle, abrangendo as limitações clínicas atuais e reduzindo os riscos futuros. Isso pode ser conduzido de diferentes

formas dependendo de aspectos culturais, socioeconômicos e regionais. Contudo, respeitadas essas diferenças, o acompanhamento deve estar fundamentado em componentes inter-relacionados, tais como a parceria médico-paciente, identificação e controle dos fatores de risco, monitoramento e manutenção do controle da asma, prevenção e controle de riscos futuros e as situações especiais no manejo da asma (1, 37).

A classificação dos níveis de gravidade da asma, definida pela intensidade do tratamento requerido, são realizados após a exclusão de causas de descontrole da doença, como comorbidades não tratadas, uso incorreto do dispositivo inalatório e falha de adesão ao tratamento. As Tabelas 5 e 6 mostram as etapas do tratamento da asma de acordo com as recomendações da SBPT (38).

Tabela 5. Manejo da asma baseado no nível de controle para maiores de cinco anos

NÍVEL DE CONTROLE		AÇÃO		
Controlada		Manter o tratamento e identificar a menor dose para manter o controle.		
Parcialmente controlada		Considerar aumentar a dose para atingir o controle.		
Não controlada		Aumentar etapas até conseguir controle.		
Exacerbação		Tratar como exacerbação		
ETAPAS DO TRATAMENTO ^a				
ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3	ETAPA 4	ETAPA 5
EDUCAÇÃO E CONTROLE AMBIENTAL				
BD de curta ação por demanda	BD de curta ação por demanda			
	Selecione uma das opções abaixo	Selecione uma das opções abaixo	Selecione uma das opções abaixo	Adicionar um ou mais em relação à etapa 4
Opções de medicamentos controladores para as etapas 2 a 5*.	<i>Dose baixa de CI</i>	<i>Dose baixa de CI + LABA.</i>	<i>Dose moderada ou alta de CI + LABA.</i>	
	Antileucotrienos	Dose média ou alta de CI. Dose baixa de CI + antileucotrienos. Dose baixa de CI + teofilina de liberação lenta.	Dose moderada ou alta de CI + LABA + antileucotrienos. Dose moderada ou alta de CI + LABA + teofilina de liberação lenta	Corticoide oral na dose mais baixa possível. Tratamento com anti-IgE.

Fonte: (38) BD: broncodilatador; CI: corticoide inalatório; e LABA: *long-acting beta agonist* (b2-agonista de ação prolongada).

*As opções preferenciais para as etapas 2, 3 e 4 estão evidenciadas em negrito e itálico.

Em casos de asma grave, o tratamento deve ser conduzido por um médico especialista. Na etapa 4, são associados CI em doses médias ou altas com um agonista beta 2 de ação prolongada, bem como a adição de um antileucotrieno ou teofilina à essa combinação. Na etapa 5, é adicionado o corticoide oral (CO) às medicações de controle já referidas, porém tendo em vista os eventos adversos potencialmente graves do seu uso crônico. E para pacientes atópicos, a adição de anti-IgE é uma alternativa viável, pois seu uso pode melhorar o controle da asma e reduzir o risco de exacerbações (38).

Tabela 6. Glossário das medicações disponíveis para o controle da asma no Brasil segundo SBPT

Nome	Doses Habituais	Efeitos colaterais mais frequentes	Comentários
CORTICOIDES			
Inalatórios: beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona e mometasona	Dose inicial de acordo com o controle da asma, então gradualmente reduzida a cada 3 meses até a menor dose efetiva depois de obtido o controle.	Doses altas diárias estão associadas a adelgaçamento cutâneo, equimoses e, raramente, supressão adrenal. Os efeitos colaterais locais são rouquidão e candidíase orofaríngea	O baixo risco de efeitos colaterais é bem contrabalançado pela alta eficácia. Aerocâmeras acopladas aos dispositivos de inalação em aerossol pressurizado e lavagem da boca com água depois da inalação diminuem o risco de candidíase oral.
BETA-2 AGONISTAS DE AÇÃO PROLONGADA			
Inalatórios: Formoterol e salmeterol	As doses variam com o fármaco e com o dispositivo para inalação, devendo ser repetidas cada 12 h.	Foram relacionados com um risco aumentado de exacerbações graves e óbitos por asma quando usados isoladamente.	O salmeterol NÃO deve ser usado para tratar sintomas agudos nem exacerbações. Tanto o salmeterol quanto o formoterol não devem ser usados como monoterapia no tratamento de controle. Use sempre como adjunto à terapia com corticoide inalatório.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DOS LEUCOTRIENOS			
Comprimidos, comprimidos mastigáveis e sachês com granulado para lactentes: montelucaste	Adultos: Um comprimido, 10 mg/dia. Crianças de 6-14 anos: Um comprimido mastigável, 5 mg/dia. Crianças de 6 meses a 5 anos: Um sachê, 4 mg/dia.	Sem efeitos adversos específicos até o momento nas doses recomendadas.	Os antileucotrienos são efetivos para pacientes com asma leve persistente e podem beneficiar pacientes com rinite crônica concomitante.
DROGAS IMUNOBIOLOGICAS			
Omalizumabe(Anti-IgE)	Adultos e crianças a partir dos 6 anos: dose administrada por via subcutânea a cada duas ou quatro semanas, dependendo do peso e da concentração de IgE total sérica do paciente.	Dor e contusão no local da injeção (5-20%) e muito raramente anafilaxia (0,1%).	Precisam ser armazenados sob refrigeração de 2-8°C e máximo de 150 mg administrados para cada local de injeção.

Fonte: (38)

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Asma - Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013

Segundo o protocolo clínico da Portaria SAS/MS nº1.317, a identificação de um quadro de asma em seu estágio inicial e o direcionamento rápido e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um papel essencial em um bom resultado terapêutico, garantindo que seus pacientes não evoluam para quadros mais graves (39).

Visando a melhora da qualidade de vida, é indicado a realização de um tratamento que inclua medidas não farmacológicas (medidas educativas, controle de fatores desencadeantes/agravantes), devendo-se levar em conta os aspectos sociais e culturais para todas as classificações de gravidade da asma, associado à farmacoterapia melhor indicada. Assim, espera-se obter o controle dos sintomas e a melhora ou estabilização da função pulmonar (39). A Tabela 7 apresenta a conduta para o tratamento da asma de acordo com sua classificação.

Tabela 7. Conduta de tratamento da asma

CLASSIFICAÇÃO INICIAL DA GRAVIDADE	CONDUTA FARMACOLÓGICA	CONDUTA NÃO FARMACOLÓGICA
Intermitente	Agonista beta-2 adrenérgico de curta ação (SABA) para alívio conforme necessidade.	Treinar técnica inalatória. Prescrever aerocâmaras conforme adequado; considerar espaçadores artesanais. Explicar sinais de alerta (sintomas de piora, aumento do uso de medicamento de alívio). Atenção para efeitos adversos; informar doses máximas diárias. Fornecer programa escrito de autocuidado/plano para crises. Monitorizar função pulmonar (*). Avaliar controle regularmente (mínimo a cada 6 meses).
PERSISTENTE		
Leve	Corticoide inalatório (CI) em dose média. Para alívio, SABA conforme necessidade.	Todos acima. Reforçar necessidade de uso regular diário de medicamento controlador.
Moderada	CI em dose média a alta. Para alívio, SABA conforme necessidade.	Todos acima. Indicar acompanhamento com especialista (pneumologista)
Grave	CI em dose alta. Para alívio, CABA conforme necessidade. Associar LABA 1-2 x/dia.	Todos acima. Reavaliação médica em 3-4 semanas
Exacerbação	Considerar curso de corticoide oral por cerca de 7 dias mais broncodilatadores de curta ação e fazer seguimento da terapêutica antiinflamatória com CI; LABA não devem ser usados para tratar crises graves.	Avaliar a indicação de atendimento hospitalar. Iniciar medicamento controlador (CI) em dose alta logo que possível, reajustando conforme controle.

Fonte: (39) (*)Espirometria no mínimo anualmente, a partir dos cinco anos.

Os medicamentos conhecidos como “controladores” são os mais utilizados na asma persistente, na qual o tratamento é voltado para a supressão da inflamação. Os corticoides inalatórios (CI) são os que apresentam maior benefício no manejo da asma tanto em adultos como em crianças e seu uso se faz eficaz para a redução de sintomas, exacerbações, bem como para melhora da função pulmonar. Em casos de asma grave, há a associação de altas doses de CI à LABA e para alívio a indicação de broncodilatadores beta-agonistas de curta ação (SABA - *short-acting beta agonist*) (20, 39).

1.9. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

O cenário da asma grave é muito peculiar e desafiador. Exacerbações frequentes e/ou graves são consideradas um marco característico da asma grave, e é comum que os pacientes usem medicamentos adicionais por longos períodos (como corticoides orais, por exemplo) e apresentem piora na qualidade de vida, em função da persistência dos sintomas e da dificuldade em controlá-los (1).

Tais exacerbações provocadas pela doença podem levar o paciente a visitas à emergência ou internações, provocando custos significativos para o sistema de saúde. Ademais, o uso de corticoide oral em altas doses e por longos períodos podem acarretar em comorbidades (como AVC, infarto, osteoporose, dentre outras), que também geram custos ao sistema (20). Ao considerar o total de recursos em saúde gastos com asma, 61% corresponde ao tratamento de pacientes com asma grave, os quais representam apenas 5-7% do total da população com asma, evidenciando o alto impacto econômico provocado pela doença (41).

Atualmente nenhum biológico para asma grave está incorporado no rol ANS. FASENRA™ (benralizumabe) é um agente biológico para asma grave que promove redução quase completa do eosinófilo (biomarcador). Indicado para o tratamento adjuvante de manutenção, benralizumabe reduz significativamente as exacerbações, as exacerbações que requerem hospitalizações, além de reduzir o uso e dependência de corticoide oral. Por ter população pequena e bem definida, o impacto orçamentário é previsível e compensado pela redução no uso de recursos em saúde decorrentes das complicações da doença (40).

2. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS

2.1. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Benralizumabe (FASENRA™) é indicado para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos (≥ 18 anos). É apresentado em solução injetável de 30 mg/mL em embalagem com uma seringa preenchida contendo 1 mL (40).

2.2. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Benralizumabe (FASENRA™) é administrado via subcutânea (SC) por um profissional de saúde habilitado. Alinhado com a prática clínica, recomenda-se o acompanhamento de pacientes após a administração de produtos biológicos. A dose recomendada é de 30 mg de benralizumabe (FASENRA™) por injeção SC a cada quatro semanas nas três primeiras doses e, a partir de então, a cada oito semanas. A segurança e a eficácia de benralizumabe (FASENRA™) em crianças com idade entre cinco e 11 anos não foram estabelecidas. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos, pacientes com disfunção renal ou hepática (40).

2.3. MECANISMO DE AÇÃO

Benralizumabe (FASENRA™) é um anticorpo monoclonal (IgG1, kappa) antieosinofílico, humanizado afucosilado. Ele se liga à subunidade alfa do receptor da interleucina-5 humano (IL-5R α) com alta afinidade (16 pM) e especificidade. O receptor IL-5 se expressa especificamente na superfície dos eosinófilos e basófilos. A ausência da fucose no domínio Fc de benralizumabe (FASENRA™) resulta em alta afinidade (45,5 nM) aos receptores Fc γ RIII das células imunológicas efetoras como as células natural killer (NK) levando à apoptose dos eosinófilos e basófilos, através do aumento da citotoxicidade celular dependente do anticorpo (ADCC). A inflamação eosinofílica é um componente importante na patogênese da asma. Os eosinófilos são uma fonte rica de mediadores pró-inflamatórios (por exemplo, eicosanoides, leucotrienos, citocinas) e proteínas granulares (por exemplo, proteína catiônica eosinofílica, peroxidase eosinofílica, neurotoxina eosinofílica e proteína básica principal). Benralizumabe (FASENRA™) reduz a inflamação eosinofílica por aumento da ADCC. A resposta farmacodinâmica (depleção de eosinófilos no sangue) após administração SC repetida foi avaliada em pacientes com asma em um estudo de fase II com 12 semanas de duração. A depleção de eosinófilos foi observada após a administração SC de benralizumabe (FASENRA™) em todos os níveis de dose, enquanto nenhuma depleção foi constatada no grupo de placebo. Todos os grupos de dose de benralizumabe (FASENRA™) demonstraram depleção completa ou quase

completa das contagens de eosinófilos no sangue (0, 0 e 5 células/ μ L, respectivamente) 24 horas depois de ministrado o fármaco. O efeito sobre a depleção de eosinófilos no sangue foi mantido durante todo o período de administração (40).

2.4. PREÇO DO MEDICAMENTO

FASENRA™ (benralizumabe) 30 mg/mL solução injetável com seringa preenchida de vidro transparente x 1 mL foi registrado com preço R\$ 11.133,00, considerando ICMS 18% (lista CMED 2018).

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1. OBJETIVO

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do benralizumabe no tratamento adjuvante em pacientes adultos com asma grave eosinofílica em tratamento combinado de corticoides inalatórios (CI) e beta2 agonista de ação prolongada (LABA).

3.2. PICO

As perguntas a serem respondidas nas revisões sistemáticas foram definidas através da estratégia PICOT (paciente, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo) (Tabelas 8).

Tabela 8. Estratégia PICOT para revisão sistemática

P	Pacientes adultos com asma grave eosinofílica não controlada com terapia padrão otimizada
I	Benralizumabe em combinação com altas doses de CI + LABA
C	Placebo (terapia padrão disponível, caracterizada por CI + LABA)
O	Eficácia (redução de exacerbações ou redução da dose de corticoide oral como desfecho primário; melhora da função pulmonar, melhora da qualidade e controle da asma como desfechos secundários) e segurança
T	Estudos clínicos randomizados e metanálises

Pergunta: FASENRA™ (benralizumabe) é eficaz e seguro como tratamento adjuvante da asma grave eosinofílica em adultos?

3.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

As bases de publicação utilizadas para busca foram MEDLINE (via Pubmed), Embase e CENTRAL. As estratégias de busca utilizadas para cada base de dados estão descritas na Tabela 9.

Tabela 9. Estratégias de busca da revisão sistemática

Pubmed	benralizumab AND “severe asthma”
Embase	benralizumab AND “severe asthma”
CENTRAL	benralizumab AND “severe asthma”

3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Os critérios de inclusão em ambas as revisões foram:

- Estudos clínicos randomizados ou metanálises;
- Estudos avaliando o benralizumabe em combinação com CI e/ou LABA;
- Estudos incluindo amostras de pacientes com asma grave eosinofílica;
- Estudos clínicos avaliando segurança ou eficácia como desfecho primário;
- Publicações disponíveis como artigos completos.

Os critérios de exclusão em ambas as revisões foram:

- Publicações com dados que já tenham sido publicados.

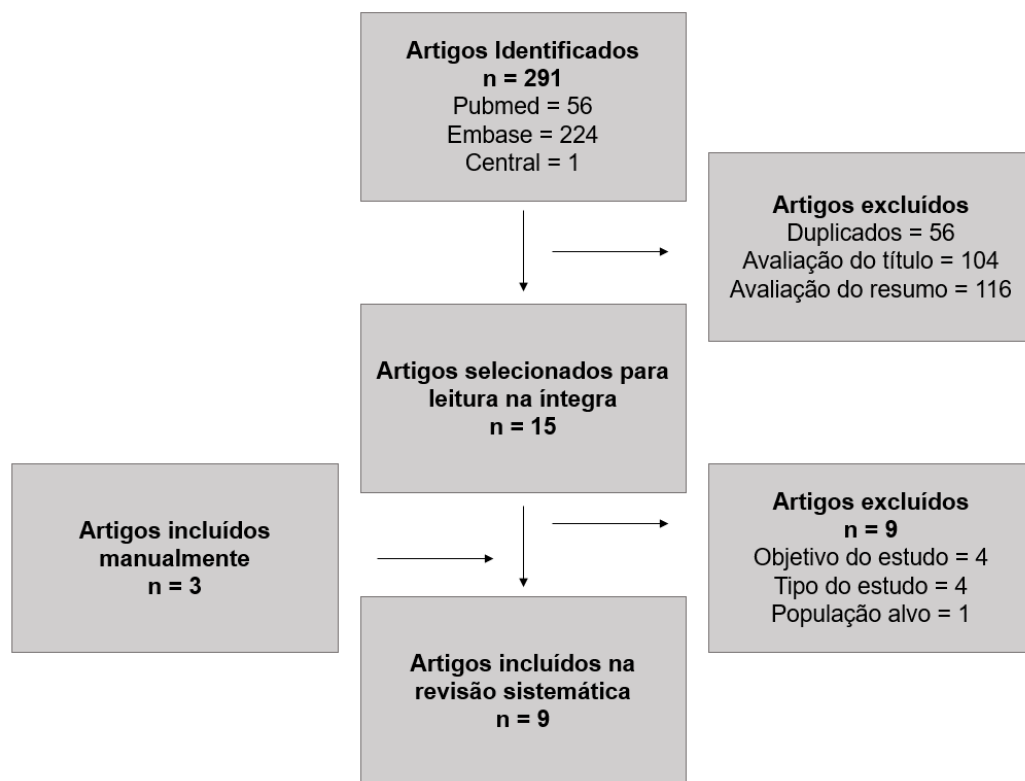
3.5. CRITÉRIOS DE QUALIDADE

Dois revisores realizaram as buscas nas bases de dados utilizando as estratégias previamente definidas e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final. De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, os estudos clínicos incluídos na revisão foram analisados de acordo com questionário recomendado, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo I deste documento.

3.6. RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

As buscas por evidência científica foram realizadas até o dia 12/04/2019. Ao todo, foram encontrados 291 estudos, sendo 66 no Pubmed, 224 no Embase e 1 no Central. Do total de artigos identificados, 56 foram excluídos por duplicidade, 104 pela avaliação dos títulos, 116 pela avaliação dos resumos e 9 pela avaliação do artigo completo (4 pelo objetivo primário do estudo, 4 pelo tipo do estudo, 1 pela posologia não aprovada no Brasil e 1 pela população alvo do estudo, conforme Anexo II), restando 6 artigos elegíveis. Três publicações foram incluídas manualmente, totalizando 9 artigos incluídos na revisão. A Figura 2 apresenta o fluxo de identificação dos artigos sob a forma de PRISMA.

Figura 2. Diagrama do fluxo de identificação dos artigos (PRISMA)



3.6.1. ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

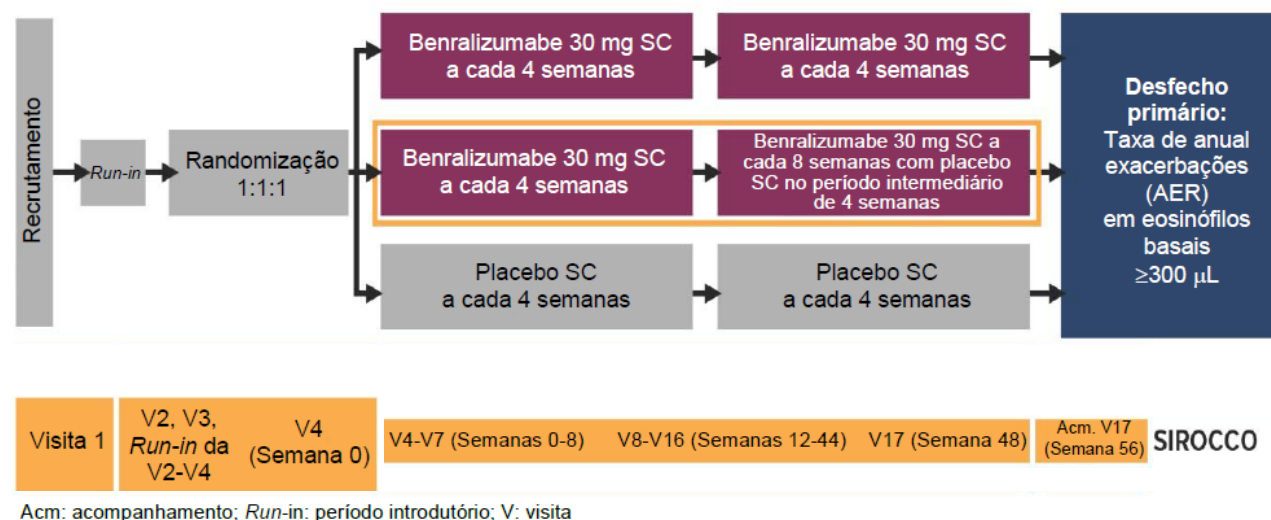
Autor	Publicação	Ano	Referência
Estudos clínicos randomizados			
Bleecker <i>et al</i>	Estudo SIROCCO	2016	(44)
Fitzgerald <i>et al</i>	Estudo CALIMA	2016	(45)
Nair <i>et al.</i>	Estudo ZONDA	2017	(46)
Fitzgerald <i>et al.</i>	SIROCCO + CALIMA (pooled analysis)	2017	(47)
Busse <i>et al.</i>	Estudo BORA	2019	(48)
Revisões sistemáticas			
Farne <i>et al.</i>	Revisão sistemática	2019	(40)
Mahdavian <i>et al.</i>	Revisão sistemática	2018	(50)
Mahdavian <i>et al.</i>	Revisão sistemática	2019	(51)
Evidências adicionais			
Bourdin <i>et al.</i>	Comparação indireta	2018	(52)
Busse <i>et al.</i>	Comparação indireta	2018	(53)

ESTUDO SIROCCO (Bleecker *et al.*, 2017) (44)

Objetivo

Avaliar eficácia e segurança do benralizumabe (BEM) nas doses de 30 mg a cada quatro semanas (Q4S) e 30 mg a cada oito semanas (Q8S), em comparação com placebo, conforme apresentado na Figura 3. As populações incluídas foram pacientes de 12 a 75 anos de idade com asma grave eosinofílica não controlada por altas doses de CI e LABA.

Figura 3. Desenho do estudo SIROCCO



Método

Estudo de fase III, duplo-cego, randomizado, multicêntrico global, placebo-controlado, com 48 semanas de duração. Foram incluídos 1.204 pacientes de 374 centros de pesquisa em 17 países. Os pacientes foram randomizados (1:1:1) para receberem:

- Benralizumabe 30 mg por injeção SC uma vez a cada quatro semanas.
- Benralizumabe 30 mg SC uma vez a cada quatro semanas nas primeiras três doses, seguido por a cada oito semanas, com placebo via SC no período intermediário de quatro semanas entre as doses.
- Placebo via SC uma vez a cada quatro semanas.

Os pacientes foram estratificados por uso de CI, região geográfica, faixa etária (adulto ou adolescente) e contagens basais de eosinófilos (≥ 300 células/ μL *versus* < 300 células/ μL). Foram recrutados pacientes com contagens sanguíneas basais de eosinófilos > 300 células/ μL ou < 300 células/ μL na triagem. Isto foi realizado para enriquecer a população do estudo com os pacientes mais prováveis de se beneficiarem do tratamento com benralizumabe, bem como para ganhar conhecimento sobre sua eficácia em pacientes com contagens sanguíneas basais de eosinófilos mais baixas. Os dados dos pacientes foram coletados a cada quatro semanas até a semana 48 e, então, na fase de acompanhamento na semana 56, em pacientes que não continuaram no estudo BORA (NCT0225842), um estudo *open-label* de seguimento.

Os principais critérios de inclusão de pacientes foram:

- Ter idade entre 12-75 anos.
- Ter peso corporal ≥ 40 kg.
- Apresentar histórico de asma diagnosticada não controlada em tratamento com CIs em dose média à alta mais LABA (CIs/LABA) com ou sem um controlador adicional por ≥ 1 ano antes da inclusão no estudo.
- Apresentar histórico de ≥ 2 exacerbações no ano anterior exigindo manejo com corticoide sistêmico ou aumento temporário da sua dose usual de manutenção. Uma exacerbação foi definida como piora (sinais e sintomas novos ou agravados) de asma que levou a um dos seguintes:
 - uso de corticoide sistêmico (ou aumento temporário de uma dose estável de corticoides orais [COs] basal) por pelo menos três dias;
 - idas à emergência em função de asma exigindo tratamento com COs;
 - internação hospitalar (≥ 24 horas) em função de asma.
- Ser sintomático em tratamento com CIs em alta dose/LABA \pm controladores de asma adicionais durante os três meses anteriores à inclusão no estudo.
- Possuir volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_{1s}) pré-broncodilatador $< 80\%$ do previsto ($< 90\%$ do previsto para pacientes com 12-17 anos).
- Ter asma reversível.

Entre os principais critérios de exclusão, estavam:

- Apresentar histórico de anafilaxia a qualquer tratamento biológico.
- Apresentar histórico de malignidade recente (dentro de cinco anos) ou ativa.
- Ter tido infecção parasitária helmíntica dentro de 24 semanas não tratada ou não responsiva ao tratamento padrão.
- Ser fumante ou ex-fumante com um histórico de fumar ≥ 10 maços por ano.

O desfecho primário foi a taxa anual de exacerbações (AER). Os principais desfechos secundários foram VEF₁ pré-broncodilatador e escore total de sintomas da asma (um composto de sintomas diurnos e noturnos, pontuado em uma escala de 0 a 6). Como desfechos secundários adicionais estavam o tempo até a primeira exacerbação, taxa anual de exacerbações por asma associadas à visita de emergência ou internações hospitalares, VEF₁ pós-broncodilatador, escore ACQ-6, e escore AQLQ(S)+12.

Uma exacerbação foi definida como a piora da asma que leva a um dos seguintes desfechos:

- Uso de corticoides sistêmicos ou aumento temporário da dose estável de corticoide, por pelo menos três dias ou uma dose injetável única de corticoide;
- Visita de emergência ou visita a uma OPS (>24h) devido à asma e necessidade de corticoide sistêmico;
- Internação hospitalar (>24h) devido à asma.

Vale ressaltar que a população de análise primária incluiu pacientes em tratamento com CIs em alta dose mais LABA com contagens basais de eosinófilos sanguíneos ≥ 300 células/mm³. Todos os desfechos de eficácia também foram avaliados em pacientes com contagens basais < 300 células/ μ L, porém comparações estatísticas para desfechos secundários não principais (exceto ACQ-6) não foram incluídas para esses pacientes, de acordo com o protocolo.

Resultados

A seguir estão descritos os resultados referentes ao tratamento de benralizumabe no esquema posológico a cada oito semanas, uma vez que esta é a indicação recomendada em bula, e com contagens basais de eosinófilos sanguíneos ≥ 300 células/mm³, uma vez que esta é a população alvo pleiteada.

Taxa de exacerbação (desfecho primário)

O benralizumabe reduziu significativamente em 51% a taxa anual de exacerbação nos pacientes tratados com benralizumabe, comparado ao placebo. Esses pacientes obtiveram uma razão de taxa de exacerbação de 0,49 (IC 95%: 0,37-0,64; $p < 0,001$) (Figura 4).

Nos pacientes com mais de três exacerbações no ano anterior e eosinófilos acima de 300 células/ μ L, o resultado foi ainda mais significativo, alcançando 57% de redução da taxa anual de exacerbação. Este perfil

de pacientes representou aproximadamente 40% da população total dos estudos SIROCCO e CALIMA (Figura 5).

Figura 4. Taxa anual de exacerbação por asma em pacientes com contagem de eosinófilos acima de 300 células/ μ L, avaliado na 48ª semana (* $p < 0.0001$)

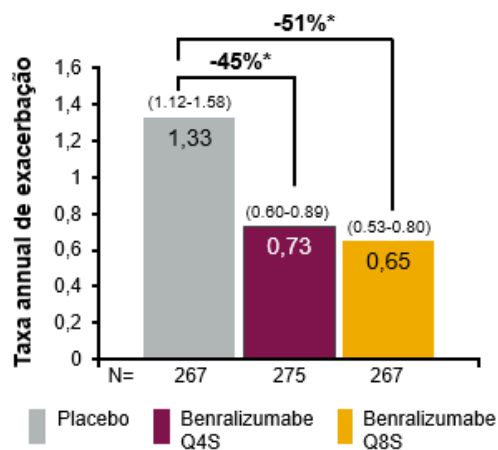
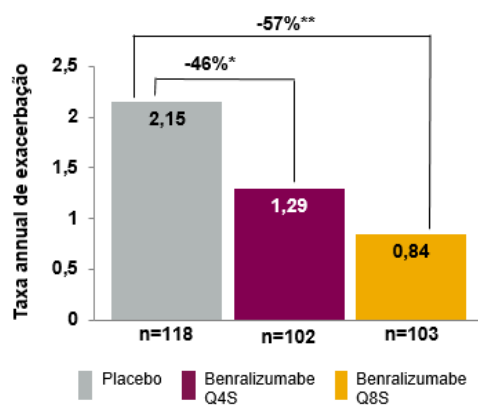


Figura 5. Taxa anual de exacerbação por asma em pacientes com contagem de eosinófilos acima de 300 células/ μ L e >3 exacerbações prévias, avaliado na 48ª semana (* $p \leq 0.005$; ** $p \leq 0.0005$)



Desfechos secundários de eficácia

- **VEF 1 pré-broncodilatador:** O benralizumabe melhorou significativamente o VEF1 pré-broncodilatador nos pacientes, comparado ao placebo. A diferença nos mínimos quadrados (LS) médios em relação ao basal na semana 48 versus placebo foi de 0,159 (IC 95%: 0,068-0,249;

$p < 0,001$). As melhoras foram observadas dentro de quatro semanas do início do tratamento e foram mantidas por toda a duração do período de tratamento. Comparado com o placebo, benralizumabe proporcionou melhora consistente de 398 mL na variação média, em relação ao basal, do VEF₁ ao longo do período versus 239 mL do grupo placebo.

- **Redução de exacerbações levando à visita de emergência ou internação hospitalar:** O benralizumabe resultou em uma redução estatisticamente significativa de 63% (0,37; IC 95%: 0,20-0,67; $p=0,0010$) das exacerbações com necessidade de visita de emergência hospitalar, comparado ao placebo.
- **Tempo até a primeira exacerbação:** O tempo até a primeira exacerbação foi mais longo no tratamento com benralizumabe, em relação ao placebo, com a probabilidade de episódio de exacerbação reduzida em 40% (*Hazard ratio* [HR]= 0,60; IC 95%: 0,46-0,78; $p < 0,001$).
- **Escore de sintomas:** O tratamento com benralizumabe apresentou resultados estatisticamente significativos em melhora dos sintomas da asma, conforme indicado por uma maior diminuição no escore total de sintomas da asma, comparado ao placebo. A diferença média LS foi de -0,25 (IC 95%: -0,45 – -0,06; $p=0,011$).
- **Sintomas e qualidade de vida:** O benralizumabe apresentou melhora no escore de ACQ-6 (questionário de controle de asma), com diferença média de LS de -0,29 (IC 95%: -0,48 – -0,10; $p=0,002$); e no escore do AQLQ(S)+12 (questionário de qualidade de vida em asma), com diferença média de LS de 0,30 (IC 95%: 0,10-0,50; $p=0,003$), ambos comparado ao placebo.
- **Depleção de eosinófilos:** Os pacientes tratados com benralizumabe reduziram sua contagem de eosinófilos 440 células/ μ L (280-691) para 0 (0-10) já na quarta semana. O mesmo valor foi encontrado no fim do estudo na semana 48. Já o grupo utilizando placebo manteve seus valores de eosinófilos pouco alterados.
- **Histórico de exacerbação:** Uma análise *post-hoc* mostrou que os resultados em termos de redução da taxa de exacerbação ($p < 0,0001$), e melhora no VEF₁ ($p=0,0018$), no escore de sintomas da asma ($p=0,0420$), e no escore do ACQ-6 ($p=0,0458$), foram melhores nos pacientes com histórico de ≥ 3 exacerbações no ano anterior, comparado a população geral. Esses resultados apontam que o histórico de exacerbação, assim como a taxa eosinófilos sanguíneos, funcionam como um marcador preditor de resposta. Tanto de acordo com o histórico de exacerbação, como na taxa basal de eosinófilos, benralizumabe alcançou uma magnitude de resposta significativamente maior na melhora no VEF₁ e na AER (46).

Segurança

Em geral, benralizumabe foi bem tolerado no estudo SIROCCO. A proporção de pacientes que apresentou eventos adversos (72% *versus* 74%) e eventos adversos graves (12% *versus* 14%) foi semelhante entre o grupo tratado com benralizumabe e placebo, respectivamente. Porcentagens similares de pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade nos grupos benralizumabe (3%) e placebo (3%). As reações no local de injeção foram observadas em 3% da população total do estudo, destes 2% e 2% correspondendo aos grupos benralizumabe e placebo, respectivamente. Durante o tratamento, 18 (2%) pacientes tratados com benralizumabe descontinuaram o tratamento por conta de eventos adversos, comparado com 3 (1%) no grupo placebo. Anticorpos antimedicação foram detectados em 13% dos pacientes tratados com benralizumabe. Não houve sugestão de que resposta positiva para esses anticorpos esteve associada com hipersensibilidade ou tenha afetado a eficácia. A

Tabela 10 resume os principais resultados em termos de segurança, apresentados no estudo SIROCCO.

Tabela 10. Principais eventos adversos do estudo SIROCCO

Característica	BEM Q8S (N = 394)	Placebo (N = 407)
Qualquer EA relacionado a medicamento	-	-
Qualquer EA levando à descontinuação do estudo	2%	<1%
Qualquer EA grave	13%	14%
Óbitos	1 (<1%)	2 (<1%)
Reações no local de injeção	2%	2%
Qualquer EA	71%	76%
Asma (agravamento)	11%	19%
Nasofaringite	12%	12%
Bronquite	-	-
Infecção no trato respiratório superior	8%	9%

EA: evento adverso

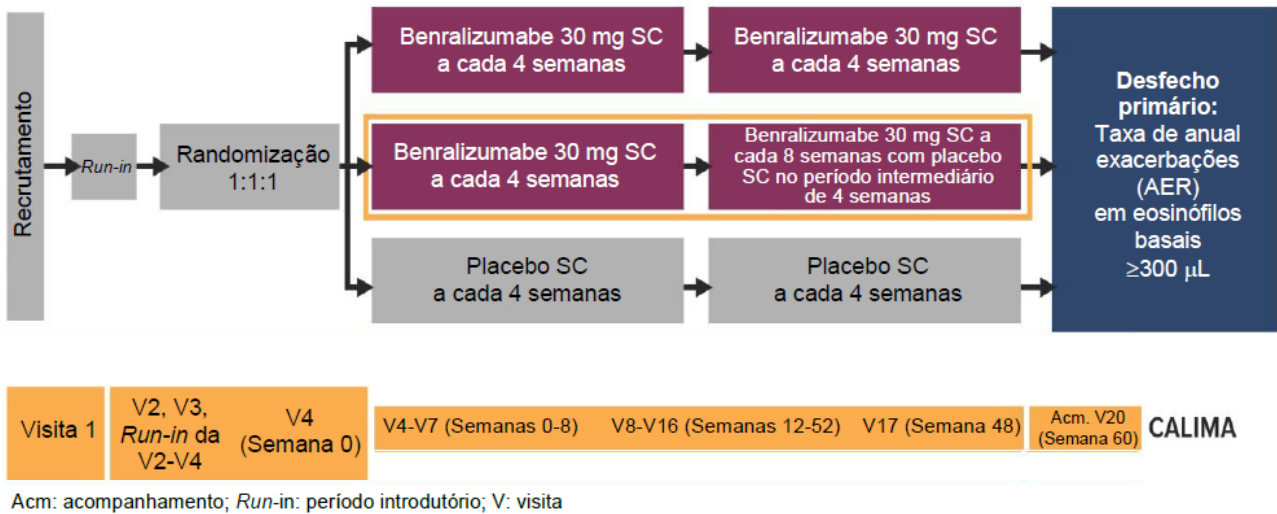
a As causas de óbito no SIROCCO foram: *placebo*: embolia pulmonar, causa desconhecida; *benralizumabe q4s*: hemorragia cerebral, asma; *benralizumabe q8s*: superdosagem acidental de opioide; nenhum dos óbitos foi considerado estar relacionado ao tratamento.

ESTUDO CALIMA (Fitzgerald *et al.* 2016) (45)

Objetivos

Avaliar eficácia e segurança do benralizumabe (BEM) nas doses de 30 mg a cada quatro semanas (Q4S) e 30 mg a cada oito semanas (Q8S), em comparação com placebo, conforme apresentado na Figura 6. As populações incluídas foram pacientes de 12 a 75 anos de idade com asma grave eosinofílica não controlada por altas doses de CI e LABA.

Figura 6. Desenho do estudo CALIMA



Método

Estudo de fase III, duplo-cego, randomizado, multicêntrico global, placebo-controlado, com 56 semanas de duração. Foram incluídos 1.306 pacientes entre 12 e 75 anos de 303 centros de pesquisa de 11 países. A randomização dos pacientes (1:1:1); os critérios de inclusão e exclusão de pacientes; e a estratificação dos pacientes foram os mesmos adotados no estudo SIROCCO. Os pacientes também foram aleatoriamente alocados aos grupos de tratamento, considerando a contagem de eosinófilos abaixo e acima do limiar de 300 eosinófilos/µL, numa proporção 2:1, respetivamente. O desfecho primário e secundários também foram os mesmos adotados no estudo SIROCCO, bem como as respectivas definições.

Resultados

A seguir estão descritos os resultados referentes ao tratamento de benralizumabe no esquema posológico a cada oito semanas, uma vez que esta é a indicação recomendada em bula, e com contagens basais de eosinófilos sanguíneos ≥ 300 células/mm³, uma vez que está é a população alvo pleiteada.

Taxa de exacerbação (desfecho primário)

O benralizumabe reduziu significativamente em 28% a taxa anual de exacerbação, comparado ao placebo (RR= 0,72; IC 95%: 0,54-0,95; p=0,018) (Figura 7). Nos pacientes com mais de três exacerbações no ano anterior, o resultado foi mais significativo, alcançando 51% de redução da taxa anual de exacerbação. Esse perfil de pacientes representou aproximadamente 40% da população total dos estudos SIROCCO e CALIMA (Figura 8).

Figura 7. Taxa anual de exacerbação por asma em pacientes com contagem de eosinófilos acima de 300 células/ μ L, avaliado na 56ª semana (p=0.0018; ***p=0.0188)**

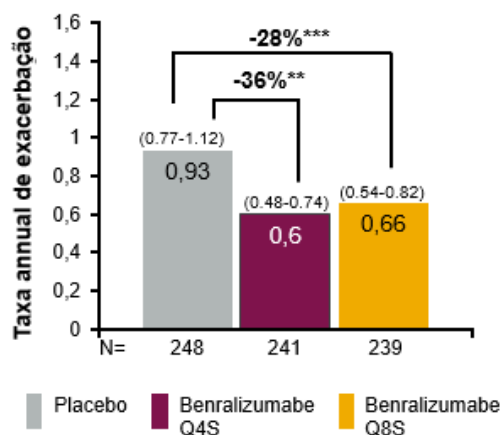
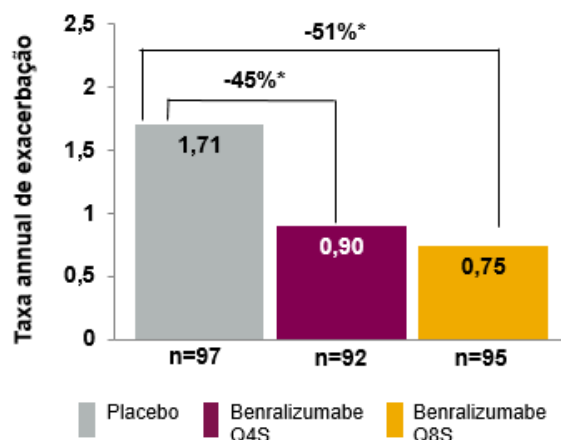


Figura 8. Taxa anual de exacerbação por asma em pacientes com contagem de eosinófilos acima de 300 células/ μ L e >3 exacerbações prévias, avaliado na 56ª semana (* $p \leq 0.005$)



Desfechos secundários de eficácia

- **VEF1 pré-broncodilatador:** benralizumabe melhorou significativamente o VEF1 pré-broncodilatador, comparado ao placebo. A diferença nos LS médios em relação ao basal na semana 56 versus placebo foi de 0,116 L (IC 95%: 0,028-0,204; $p=0,01$). Comparado com o placebo, benralizumabe proporcionou melhora consistente de 330 mL na variação média, em relação ao basal, do VEF1 ao longo do período versus 215 mL do grupo placebo.
- **Escore de sintomas de asma:** A administração de benralizumabe a cada oito semanas apresentou resultados estatisticamente significativos em melhora dos sintomas da asma, conforme indicado por uma maior diminuição no escore total de sintomas da asma, comparado ao placebo. A diferença média de LS de -0,23 (IC 95%: -0,43 – -0,04; $p=0,018$).
- **Taxa de exacerbação levando à visita de emergência ou internação hospitalar:** A taxa anual de exacerbações que necessitaram de hospitalizações ou visitas de emergência não foi estatisticamente significativa entre os pacientes do grupo placebo e de benralizumabe (HR= 0,73; IC 95%: 0,55-0,95; $p=0,01$).
- **Tempo até a primeira exacerbação:** O tempo até a primeira exacerbação foi mais longo com benralizumabe, comparado ao placebo, com a probabilidade de episódio de exacerbação reduzida em 27% (HR= 0,73; IC 95%: 0,55-0,95; $p<0,0182$).

- **Sintomas e qualidade de vida:** O benralizumabe apresentou melhora no escore d ACQ-6 (questionário de controle de asma), com diferença média de LS de -0,25 (IC 95%: -0,44 – -0,07; p=0,008) a favor do benralizumabe. Já no questionário AQLQ(S)+12, a melhoria significativa teve diferença média de LS de 0,24 (IC 95%: 0,04-0,45; p=0,019), comparado ao placebo.
- **Depleção de eosinófilos:** Os pacientes com contagem basal de eosinófilos acima de 300 células/ μ L tratados com benralizumabe reduziram sua contagem de eosinófilos 480 células/ μ L (350-700) para 0 (0-10) já na quarta semana. O mesmo valor foi encontrado no fim do estudo na semana 56. Já o grupo utilizando placebo manteve seus valores de eosinófilos pouco alterados.
- **Histórico de exacerbação:** Uma análise *post-hoc* mostrou que nos pacientes com contagem de eosinófilos acima de 300/ μ L e com pelo menos dois episódios de exacerbação no ano anterior não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas com relação à razão de taxa de exacerbação entre benralizumabe e placebo. Já os pacientes com três ou mais exacerbações no ano anterior obtiveram uma taxa de exacerbação de 51% (0,49; IC 95%: 0,33-0,74; p<0,001) menor no grupo benralizumabe com relação ao placebo.

Segurança

Em geral, o benralizumabe foi bem tolerado no estudo CALIMA. A proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos (78% *versus* 74%) eventos adversos graves (10% *versus* 14%) foi semelhante entre o grupo tratado com benralizumabe e placebo, respectivamente. Porcentagens similares de pacientes apresentaram reações no local de injeção e de hipersensibilidade nos grupos benralizumabe e placebo. Um paciente no grupo placebo faleceu após o período de tratamento, por infarto agudo do miocárdio. Nenhuma morte foi relacionada ao tratamento utilizado no estudo.

Anticorpos antimedicação foram detectados em 15% dos pacientes tratados com benralizumabe. Não houve sugestão de que resposta positiva para esses anticorpos esteve associada com hipersensibilidade ou tenha afetado a eficácia. A Tabela 11 resume os principais resultados em termos de segurança, apresentados no estudo CALIMA.

Tabela 11. Principais eventos adversos do estudo CALIMA

Característica	BEM Q8S (N = 428)	Placebo (N = 440)
Qualquer EA relacionado a medicamento	13%	8%
Qualquer EA levando à descontinuação do estudo	2%	<1%
Qualquer EA grave	9%	14%
Óbitos	1 (<1%)	0%
Reações no local de injeção	2%	2%
Qualquer EA	75%	78%
Asma (agravamento)	11%	15%
Nasofaringite	18%	21%
Bronquite	10%	12%
Infecção no trato respiratório superior	-	-

EA: evento adverso

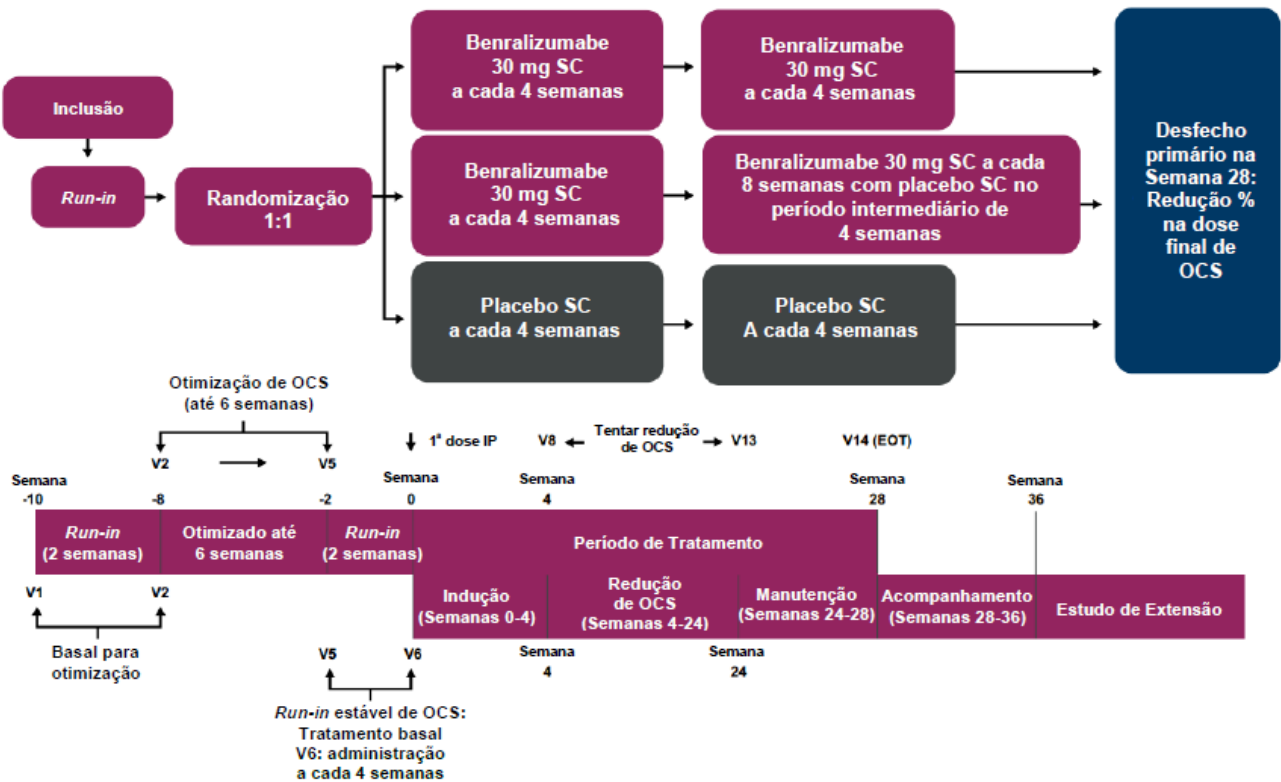
a As causas de óbito no CALIMA foram suicídio, acidente rodoviário, causa desconhecida e câncer de cólon; nenhuma foi considerada relacionada ao tratamento.

ESTUDO ZONDA (Nair et al. 2017) (46)

Objetivos

Avaliar os efeitos do benralizumabe na redução da dose de COs enquanto mantém o controle da asma em pacientes com asma grave eosinofílica controlada em tratamento com altas doses de CI, LABA e CO, comparado ao placebo (Figura 9).

Figura 9. Desenho do estudo ZONDA



EOT = final de tratamento; IP = produto investigacional; OCS = corticosteroide oral; SC = subcutâneo; V = visita.

Método

Estudo de fase III, duplo-cego, randomizado, multicêntrico global e placebo-controlado. Foram incluídos 220 pacientes entre 18 e 75 anos com asma grave eosinofílica persistente exigindo tratamento com CIs em alta dose associado ao LABA e COs adicional. Os pacientes foram randomizados (1:1:1) para receberem:

- Benralizumabe a cada quatro semanas: 30 mg por via SC a cada quatro semanas;
- Benralizumabe a cada oito semanas: 30 mg por via SC a cada quatro semanas nas primeiras três doses, seguidas por uma vez a cada oito semanas para o restante do período de tratamento, com placebo administrado SC nas visitas do período intermediário de quatro semanas;
- Placebo a cada quatro semanas: placebo por via SC a cada quatro semanas.

Os pacientes continuaram os seus tratamentos prescritos com CIs em alta dose/ LABA por todo o estudo. Com a exceção do tratamento com COs, os pacientes também continuaram quaisquer outros medicamentos controladores da asma por todo o estudo. SABAs foram permitidos como medicação de resgate.

Os principais critérios de inclusão de pacientes no estudo foram:

- Ter 18 a 75 anos de idade.
- Apresentar contagem de eosinófilos no sangue periférico de 150 células/mm³.
- Ter sido tratado com CIs em dose média à alta + LABA por ≥12 meses antes da inclusão em estudo.
- Ter sido tratado com CIs em dose alta + LABA por ≥6 meses antes da inclusão em estudo
- Ter tido tratamento com COs crônico por ≥6 meses contínuos diretamente antes da inclusão.
- Ter peso ≥40 kg.
- VEF₁ pré-broncodilatador matinal <80% do previsto medido na semana 8 e triagem ou evidências históricas de obstrução variável das vias aéreas.
- Apresentar histórico de uma ou mais exacerbações da asma nos 12 meses anteriores.

Entre os critérios de exclusão estavam:

- Controle da asma atingido em uma dose de COs de ≤5mg/dia durante a fase de *run-in*/otimização de Cos.
- Doença pulmonar clinicamente importante que não asma.
- Pacientes que se qualificaram para três reduções de doses consecutivas nas semanas 8 a 4 e continuaram a atender aos critérios de redução de dose de COs na semana 2.
- Fumantes ou ex-fumantes com histórico de fumar ≥10 maços/ano.

Os pacientes continuaram os seus tratamentos prescritos com CIs em alta dose e LABA por todo o estudo. Com a exceção do tratamento com COs, os pacientes também continuaram quaisquer outros medicamentos controladores da asma por todo o estudo. SABAs foram permitidos como medicação de resgate

O estudo foi dividido em uma fase inicial, com a estabilização do CO por oito semanas, uma fase de intervenção de 28 semanas (semana 0 até 28) e então uma de acompanhamento na semana 36. Na fase de intervenção houve um período de indução, com a mesma dose de GC oral utilizado na fase inicial, outro período de redução de dose e um último de manutenção da dose. Todos os pacientes foram tratados com CO por pelo menos seis meses antes de entrarem no estudo.

O principal desfecho primário de eficácia foi a alteração percentual mediana na dose final de COs comparado com o basal, enquanto mantém controle da asma. Desfechos secundários incluíram, entre outros:

- Proporção de pacientes com redução $\geq 25\%$ e $\geq 50\%$ na dose de COs diária média;
- Proporção de pacientes com descontinuação do tratamento com COs;
- Proporção de pacientes que reduziram a dose total de CO para ≤ 5 mg/dia;
- Taxa de exacerbação anual da asma (AER);
- Tempo até a primeira exacerbação de asma;
- Alteração em relação ao basal no VEF₁ pré-broncodilatador;
- Escore total de sintomas da asma;
- Eventos adversos (EAs) e EAs graves;
- Contagens de eosinófilos sanguíneos e no escarro.

Resultados

A seguir estão descritos os resultados referentes ao tratamento de benralizumabe no esquema posológico a cada oito semanas, uma vez que esta é a indicação recomendada em bula.

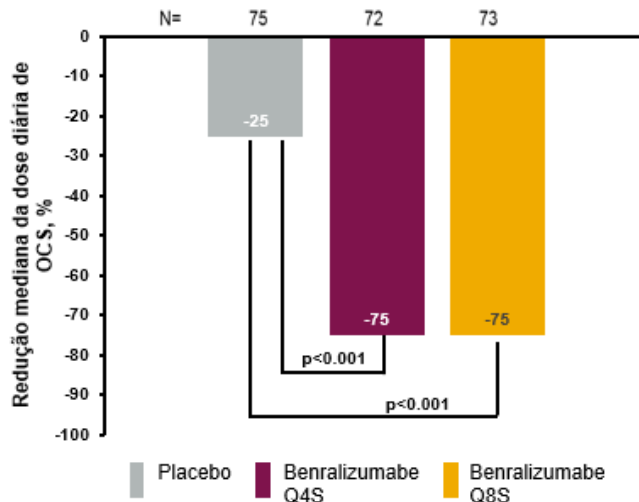
Diminuição na dose de CO (desfecho primário)

O benralizumabe resultou em redução mediana de 75% na dose de COs do basal à dose final do tratamento (semana 28), mantendo o controle da asma, comparado a uma redução de 25% observada no grupo placebo ($p < 0,001$) (Figura 10).

Considerando uma redução de pelo menos 90% da dose, observou-se que os pacientes tratados com benralizumabe também apresentaram melhores resultados: redução de 37%, comparado a 12% no grupo placebo. O mesmo foi observado em pacientes que reduziram pelo menos 75% da dose: 51%, contra 20% no grupo placebo.

Observou-se também que pacientes tratados com benralizumabe tiveram probabilidades 4,12 vezes mais altas de apresentarem uma redução na dose de COs ($p < 0,001$), comparado ao placebo.

Figura 10. Redução da dose de COs com benralizumabe



Redução da dose de CO

Todos os desfechos secundários relacionados à redução da dose de COs foram alcançados em pacientes tratados com benralizumabe. A cessação do tratamento com COs foi alcançada por 52% dos pacientes tratados com benralizumabe (OR=4,19; IC 95%: 1,58-11,12; p=0,02), comparado a 19% dos pacientes que receberam placebo. Da mesma forma, mais pacientes do grupo benralizumabe reduziram em pelo menos 50% a dose de CO comparado ao placebo: 66% no grupo recebendo benralizumabe *versus* 37% no grupo recebendo placebo.

Outros desfechos de eficácia

- **Dose final de CO ≤5,0 mg/dia:** Dos pacientes no grupo de benralizumabe, 59% diminuíram de forma estatisticamente significativa a dose de CO em até 5 mg/dia ou menos, enquanto no grupo placebo 33% o fizeram.
- **Taxa anual de exacerbações da asma:** O benralizumabe reduziu em 70% a taxa anual de exacerbações da asma na semana 28, comparado ao placebo (0,30; IC 95%: 0,17-0,53; p<0,001) (Figura 11).
- **Taxa anual de exacerbações de asma exigindo hospitalização ou idas à emergência:** O benralizumabe reduziu em 93% as exacerbações necessitando de hospitalização ou visitas à

emergência ao longo das 28 semanas (IC 95%: 0,01-0,63; $p=0,018$), comparado ao placebo (Figura 12).

- **VEF₁ pré-broncodilatador:** A função pulmonar foi significativamente melhor na semana 4 pela maior parte do período de tratamento. Na semana 20, o tratamento com benralizumabe aumentou o VEF₁ pré-broncodilatador em 222 mL (IC 95%: 75-370). Foi observada diferença significativa entre os grupos em todas as semanas, com exceção na semana 28.
- **Controle da asma:** Foi observado maior controle da asma nos pacientes tratados com benralizumabe, com aumento no escore ACQ-6 0,55 (ponto maior), comparado ao placebo (IC 95%, 0,23-0,86; $p=0,001$).
- **Sintomas e melhora da qualidade de vida relacionada à asma:** Os pacientes tratados com benralizumabe apresentaram redução nos sintomas e melhora da qualidade de vida, com redução no escore AQLQ(S)+12 0,45 (ponto maior), comparado ao placebo.
- **Contagem de eosinófilos no escarro:** O benralizumabe reduziu a contagem mediana de eosinófilos sanguíneos em 100%, comparado à redução de 6% no grupo placebo.

Figura 11. Taxa anual de exacerbações por asma com benralizumabe

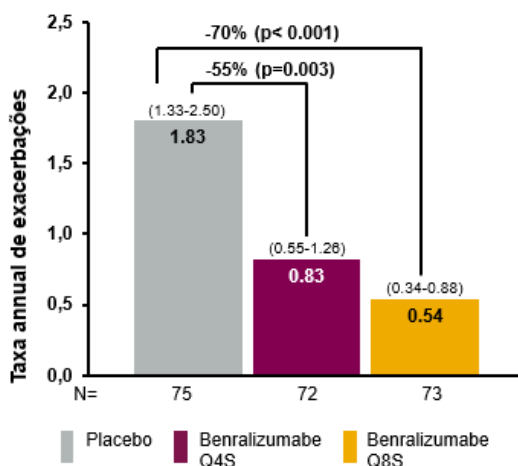
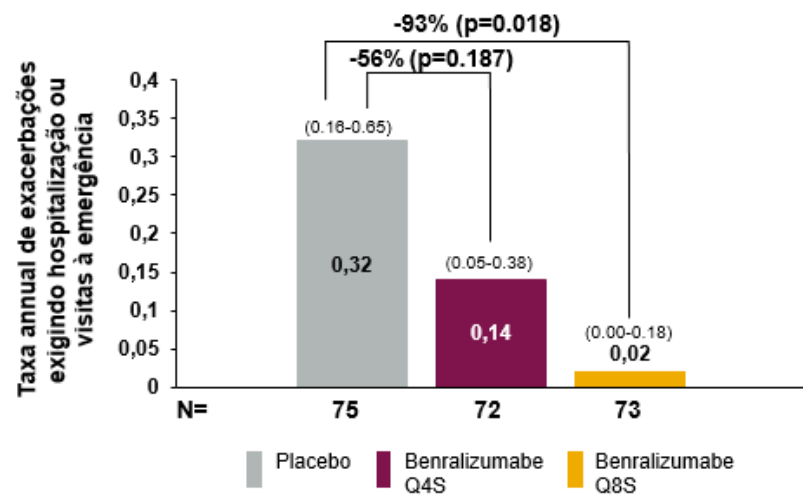


Figura 12. Taxa anual de exacerbações exigindo hospitalizações ou visitas de emergência



Segurança

A frequência de EAs e EAs graves nos pacientes tratados com benralizumabe foi numericamente menor comparado com o placebo. A

Tabela 12. 12 resume os eventos adversos observados durante o período de tratamento.

Tabela 12. Principais eventos adversos observados no estudo ZONDA

Característica	BEM Q8S (N = 73)	Placebo (N = 73)
Qualquer EA	68%	75%
Qualquer EA grave	10%	19%
Qualquer EA levando à descontinuação	4%	3%
Óbitos	-	3%
Reações no local de injeção	0%	3%
Asma (agravamento)	3%	24%
Bronquite	10%	16%
EAs de hipersensibilidade	3%	1%
Nasofaringite	15%	20%

EA: evento adverso; q4s: a cada 4 semanas; q8s: a cada 8 semanas

POOLED ANALYSIS – CALIMA E SIROCCO (Fitzgerald *et al.* 2017) (47)

Objetivos

Realizar uma *pooled analysis* dos estudos CALIMA e SIROCCO avaliando os dados de eficácia de ambos os estudos e mostrar a relação entre os desfechos clínicos do benralizumabe com a contagem de eosinófilos no início do tratamento e histórico de exacerbações.

Métodos

Foram avaliados os resultados de 2295 pacientes nos dois estudos (SIROCCO n=1204, CALIMA n=1091) em 677 centros de pesquisa na África, Ásia, Europa e Américas do Sul e Norte. Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes entre 12 e 75 anos de idade pesando pelo menos 40 kg;
- Diagnóstico de asma com necessidade de tratamento com altas doses de CI e LABA por pelo menos 12 meses anteriores ao recrutamento;
- Pelo menos duas exacerbações necessitando de tratamento sistêmico com corticoides ou aumento de dose de CO no ano anterior ao recrutamento.

Os métodos detalhados de cada estudo estão apresentados em suas respectivas seções. O desfecho primário avaliado nos dois estudos foi a taxa anual de exacerbação na semana 48 (SIROCCO) ou 56 (CALIMA). Desfechos secundários chave foram VEF₁ e escore diário de sintomas de asma. As análises foram conduzidas em todos pacientes com intenção de tratar (ITT) de ambos os estudos, ou seja, todos aqueles randomizados que receberam algum tipo de tratamento do estudo, desconsiderando aderência e descontinuação.

Resultados

Devido a posologia a cada oito semanas aprovada em bula do benralizumabe apenas os resultados com esse esquema de tratamento estão apresentados abaixo. Os resultados foram apresentados tanto para a população com EOS ≥ 300 e ≥ 2 exacerbações no ano anterior, quanto para a população com EOS ≥ 150 e em uso crônico de CO.

Taxa de exacerbação (desfecho primário)

Redução de 43% na população EOS ≥ 300 ($p < 0,001$) e 64% na população EOS ≥ 150 ($p < 0,001$), com benralizumabe vs placebo.

Outros desfechos secundários de eficácia

- **Taxa de exacerbação que requer hospitalização:** redução de 39% na população EOS ≥ 300 ($p < 0,020$) e 45% na população EOS ≥ 150 ($p < 0,168$), com benralizumabe vs placebo.
- **VEF1 pré-broncodilatador:** aumento de 0,149L na população EOS ≥ 300 ($p < 0,001$) e aumento de 0,212L na população EOS ≥ 150 ($p < 0,004$), com benralizumabe vs placebo.
- **Escore dos sintomas:** melhora de 24% na pontuação de sintomas da população EOS ≥ 300 ($p < 0,001$) e 37% na população EOS ≥ 150 ($p < 0,035$), com benralizumabe vs placebo.
- **ACQ-6 (Questionário de controle de asma):** melhora de 25% na pontuação do questionário de controle de asma da população EOS ≥ 300 ($p < 0,001$) e 55% na população EOS ≥ 150 ($p < 0,001$), com benralizumabe vs placebo.
- **Qualidade de vida (AQLQ[5]+12):** melhora de 25% na pontuação do questionário de qualidade de vida da população EOS ≥ 300 ($p < 0,001$) e 49% na população EOS ≥ 150 ($p < 0,013$), com benralizumabe vs placebo.

ESTUDO BORA (Busse *et al*, 2018) (48)

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança em longo prazo de benralizumabe no tratamento de pacientes com asma grave eosinofílica.

Método

Estudo de extensão de fase 3, randomizado, duplo-cego e de grupos paralelos em 447 locais em 24 países. Os pacientes elegíveis tinham que ter completado os ensaios clínicos SIROCCO ou CALIMA e permanecer com benralizumabe SC, 30 mg a cada 4 semanas (Q4W) ou a cada 8 semanas Q8W).

Os pacientes que receberam placebo nesses ensaios foram randomizados em uma proporção de 1:1 para benralizumabe SC 30 mg tanto no Q4W quanto no Q8W (primeiras três doses com intervalo de 4 semanas). O tratamento durou 56 semanas para pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) e 108 semanas para pacientes adolescentes (idade 12–17 anos).

O desfecho primário foi a segurança e tolerabilidade dos dois regimes posológicos de benralizumabe até 68 semanas para pacientes adultos (incluindo a visita de acompanhamento pós-tratamento) e até 56 semanas para pacientes adolescentes. Este desfecho foi avaliado no conjunto completo de análise, que incluiu todos os pacientes dos estudos predecessores, SIROCCO e CALIMA, que receberam pelo menos uma dose de tratamento de estudo em BORA e não continuou em outro estudo.

Os desfechos secundários incluíram um subconjunto de desfechos de no SIROCCO e CALIMA. Estes incluíram o efeito de dois regimes posológicos de benralizumabe nas exacerbações da asma (taxa anual de exacerbação da asma) e função pulmonar.

Resultados

Entre 19 de novembro, 2014, e 06 de julho de 2016, foram incluídos 1926 pacientes, dos quais 633 tinham recebido benralizumabe Q4W e 639 tinham recebido benralizumabe Q8W nos estudos SIROCCO ou CALIMA. Os restantes 654 pacientes receberam placebo nesses ensaios e foram aleatoriamente realocados neste ensaio para receber benralizumabe Q4W (n = 320) ou Q8W (n = 334). 1576 Pacientes, incluindo 783 que receberam benralizumabe Q4W (265 novos no tratamento ativo) e 793 que receberam benralizumabe Q8W (281 novos no tratamento ativo) foram incluídos no conjunto de análise completo.

Os eventos adversos mais comuns em todos os grupos foram infecção viral do trato respiratório superior (14–16%) e piora da asma (7-10%). Os eventos adversos sérios mais comuns foram piora da asma (3-4%), pneumonia (<1% a 1%) e pneumonia causada por infecção bacteriana (0–1%).

As porcentagens de pacientes que tiveram algum evento adverso no tratamento, qualquer evento adverso grave ou qualquer evento adverso levando à descontinuação do tratamento durante o estudo BORA foram semelhantes entre os pacientes que receberam originalmente o benralizumabe e aqueles originalmente foram designados para placebo e entre os regimes de tratamento com benralizumabe.

A percentagem de pacientes que tiveram qualquer evento adverso foi semelhante entre os dados dos estudos SIROCCO ou CALIMA (71-75%; apenas grupo benralizumabe) e estudo Bora (65-71%), assim como foi a percentagem de pacientes que tiveram um evento adverso que levaram à descontinuação do tratamento (2% no SIROCCO, e CALIMA vs 2-3% no estudo BORA).

379 (72%) dos 527 pacientes com eosinófilos no sangue de 300 células por μL ou mais e que receberam benralizumabe Q8W neste estudo não haviam experimentado exacerbação da doença até a semana 56, com a percentagem ainda maior para pacientes que estavam em seu segundo ano de tratamento, correspondendo a 74%.

Os 2 anos de resultados de segurança confirmam que os dados observados no primeiro ano de benralizumabe se mantiveram durante um segundo ano de tratamento. Não houve novas consequências ou sinais de segurança relacionados à depleção prolongada de eosinófilos, e a incidência de outros eventos adversos, incluindo infecções oportunistas, foi semelhante durante o segundo ano.

Em conclusão, este estudo indica que o benralizumabe, quando administrado por 2 anos, tem perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao observado durante 1 ano nos estudos SIROCCO e CALIMA. Além disso, demonstrou-se que a longo prazo a depleção de eosinófilos pelo benralizumabe não levou a quaisquer novas consequências adversas. Este estudo de extensão reafirma que o tratamento com benralizumabe potencialmente diminui a contagem de eosinófilos, enquanto mantém a longo prazo as melhorias nas medidas de eficácia (taxa de exacerbação, função pulmonar e sintomas da asma) demonstrados nos ensaios clínicos prévios em pacientes com asma não controlada e um fenótipo eosinofílico.

3.6.2. METANÁLISES

Farne e colaboradores (2017) (49) realizaram uma metanálises pela Cochrane com o objetivo de comparar os efeitos dos medicamentos anti-IL-5 contra placebo com relação à exacerbação, qualidade de vida e função pulmonar em adultos e crianças com asma crônica, especialmente eosinofílica e refratária. As metanálises para cada anti-IL-5 foram divididas entre pacientes eosinofílicos e não eosinofílicos. A qualidade dos 13 estudos incluídos na revisão sistemática foi avaliada através da ferramenta GRADE. Na presente revisão, foram considerados apenas os resultados dos pacientes com asma eosinofílica tratados com benralizumabe.

Taxa de exacerbação: Os pacientes no grupo do benralizumabe tiveram menos episódios de exacerbação por asma com relação ao placebo. A razão de taxa de exacerbação em pacientes eosinofílicos foi de 0,59 (IC 95%: 0,51-0,68; $p<0,001$; $I^2=0\%$) nos três estudos incluídos nessa análise. Os estudos incluídos foram considerados de qualidade alta.

VEF₁ (pré-broncodilatação): O benralizumabe trouxe um benefício estatisticamente significativo com relação ao placebo nos três estudos incluídos para esse desfecho, com uma diferença média de 0,13 L (IC 95%: 0,08-0,19; $p<0,001$; $I^2=0\%$). Os estudos incluídos nessa análise foram considerados de qualidade alta.

Eventos adversos: Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas com relação a eventos adversos sérios e que levaram à descontinuação do tratamento entre o grupo de pacientes tratados com benralizumabe e placebo nos dois estudos incluídos para cada desfecho (45, 47). Os estudos incluídos nessa análise foram considerados de qualidade alta.

Exacerbação resultante em hospitalização: A análise conjunta dos dois estudos incluídos nesse desfecho mostrou que pacientes no grupo do benralizumabe apresentam um risco menor de experimentar exacerbação resultante em hospitalização (0,68; IC 95%: 0,47-0,98; $p=0,041$; $I^2=42\%$). Os estudos incluídos nessa análise foram considerados de qualidade moderada.

Qualidade de vida com asma (AQLQ): Os três estudos que incluíram análise de qualidade de vida por AQLQ indicaram uma melhora no escore do grupo benralizumabe com uma diferença média de 0,23 (IC 95%: 0,11-0,35; $p<0,001$; $I^2=0\%$). Os mesmos estudos avaliando valor de avaliação de controle de asma (ACQ) mostraram uma diferença média de -0,23 (IC 95%: 0,32 – -0,12; $p<0,001$; $I^2=0\%$) a favor do benralizumabe em relação ao placebo. Os estudos incluídos nesta análise foram considerados de qualidade alta.

Níveis de eosinófilos: Houve uma diminuição estatisticamente significativa na contagem de eosinófilos nos pacientes tratados com benralizumabe comparados ao placebo nos dois estudos avaliados (45, 47), com

uma diferença média de -101,74 (IC 95%: -113,27 – -90,21; $p<0,001$; $I^2=0\%$). Os estudos incluídos nessa análise foram considerados de qualidade alta.

Mahdavian e colaboradores (2018) (50) realizaram uma metanálise para avaliar o impacto do benralizumabe no controle da asma, na qualidade de vida e na função pulmonar dos pacientes com asma grave eosinofílica. A revisão incluiu os estudos fase III do tratamento em questão e demonstrou que benralizumabe melhorou significativamente o controle da doença (ACQ6 score: diferença média de -0,24; IC 95%: -0,32 a -0,16; $p<0,00001$), a qualidade de vida (AQLQ score: diferença média de 0,23; IC 95%: 0,14 a 0,32; $p<0,00001$) e a função pulmonar (diferença média de 0,11; IC 95%: 0,08 a 0,15; $p<0,00004$). Os autores concluíram que benralizumabe é eficaz no tratamento de pacientes adultos com asma grave eosinofílica.

Mahdavian e colaboradores (2019) (51) também realizaram uma metanálises para avaliar o impacto de benralizumabe na redução da taxa de exacerbação de pacientes com asma grave eosinofílica. A revisão demonstrou que benralizumabe reduziu significativamente a taxa de exacerbações (RR=0,62; IC 95%: 0,49 a 0,78; $p<0,0001$), com resultado ainda mais significativo nos pacientes com contagem de eosinófilos elevada (RR=0,54; IC 95% 0,45 a 0,66; $p<0,00001$).

3.6.3. EVIDÊNCIAS ADICIONAIS

COMPARAÇÕES INDIRETAS (BOURDIN *et al*, 2018 (52) e BUSSE *et al*, 2018 (53))

Estudos de comparação indireta são comuns na ausência de estudos head-to-head entre tratamentos disponíveis para uma mesma indicação terapêutica. Para isto, os resultados dos estudos são comparados com base em um tratamento controle comum. Assim, é possível inferir o efeito relativo entre os dois tratamentos através de uma comparação indireta. Para que comparações indiretas possam ser feitas, alguns pré-requisitos devem ser considerados, como similaridade entre as populações, modificadores de efeitos dos e homogeneidade entre os estudos, por exemplo. A depender das características dos estudos a serem comparados, e da homogeneidade ou heterogeneidade entre os estudos, recomenda-se diferentes métodos que melhor se ajustem às publicações disponíveis. Alguns exemplos de métodos de comparação indireta são o método de Comparação Indireta de Tratamentos (ITC) e a comparação indireta por população ajustada (MAIC).

No contexto da asma grave, fatores como gravidade da asma, contagem eosinofílica e histórico de exacerbações são considerados variáveis moduladoras do efeito do tratamento. Portanto, diferenças entre populações de estudos, provocadas por diferentes critérios de inclusão e exclusão de pacientes, provocam erros e vieses no resultado da comparação indireta. Sendo assim, o método MAIC permite o balanceamento estatístico dos dados previamente à comparação dos efeitos dos tratamentos avaliados.

Bourdin e colaboradores (2018) realizaram uma comparação indireta pela técnica MAIC, comparando os tratamentos adjuvantes para asma grave eosinofílica com benralizumabe, mepolizumabe e reslizumabe. Os estudos avaliados foram identificados a partir da condução prévia de uma revisão sistemática da literatura e posterior avaliação da semelhança entre o método dos estudos, a fim de serem elegíveis à metodologia em questão. Uma vez selecionados os estudos, foram identificadas as variáveis modificadoras de efeito, para então, ponderar a população dos estudos de benralizumabe com as populações dos estudos de mepolizumabe e reslizumabe, a fim de refletir as mesmas características. Uma vez balanceados, os efeitos relativos a cada tratamento foram então avaliados por meio do método de comparação indireta. Em resumo, benralizumabe e mepolizumabe reduziram as exacerbações versus placebo em 52% e 49%, respectivamente; assim como reduziram as exacerbações que requerem hospitalizações/visitas ao pronto socorro em 52% e 52%. Ambos melhoraram o VEF1 em 32 semanas. Os resultados mostraram que benralizumabe e mepolizumabe são semelhantes entre si em termos de eficácia e segurança. As populações dos estudos de benralizumabe e reslizumabe são muito distintas, o que inviabilizou a comparação pela técnica MAIC (52).

Busse e colaboradores (2018) realizaram uma comparação indireta pela técnica ITC entre os subgrupos dos estudos DREAM/MENSA (mepolizumabe) vs SIROCCO/CALIMA (benralizumabe) e SIRIUS (mepolizumabe) vs ZONDA (benralizumabe), a qual concluiu que mepolizumabe apresenta superioridade significativa em termos de redução de exacerbações e controle da asma, comparado ao benralizumabe. Entretanto, é válido ressaltar que comparações indiretas simples não consideram as significativas diferenças entre os estudos e características modificadoras do efeito de tratamento, assim como não garante o balanceamento entre as populações comparadas (53).

3.6.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade dos estudos de benralizumabe está disponível no Anexo I.

3.6.5. DISCUSSÃO DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM BENRALIZUMABE

Os estudos clínicos CALIMA e SIROCCO demonstram que 56 semanas (CALIMA) ou 48 semanas (SIROCCO) de tratamento antieosinofílico com benralizumabe em adição ao tratamento padrão reduziu significativamente a taxa anual de exacerbações, melhorou a função pulmonar e reduziu os sintomas da asma. O tratamento antieosinofílico com benralizumabe rapidamente depletou os eosinófilos sanguíneos aos limites de detecção; melhoras clínicas foram observadas já em quatro semanas (primeiro momento de avaliação do estudo). O histórico de exacerbações e as contagens basais de eosinófilos foram preditivos de maiores respostas ao tratamento com benralizumabe. O perfil de segurança de benralizumabe foi bem tolerado.

Conforme mostrado nos resultados a redução nas taxas de exacerbações foi maior no estudo SIROCCO do que no CALIMA. As análises de subgrupos sugerem que esta diferença na eficácia pode ser atribuída a uma forte resposta do placebo no estudo CALIMA. Além disso, a heterogeneidade nas taxas de exacerbações regionais também pode ter contribuído para as diferenças na eficácia. No estudo CALIMA, os pacientes do Leste Europeu e no restante do mundo (ou seja, América do Sul) apresentaram menos exacerbações no ano anterior à entrada para o estudo.

O estudo ZONDA demonstrou que os pacientes com asma grave em tratamento com alta dose de CIs + LABA e com altas contagens de eosinófilos sanguíneos, que receberam 28 semanas de tratamento com benralizumabe, alcançaram 75% de redução da dose de CO e apresentaram quatro vezes mais chance de reduzir suas doses de COs e ainda manter o controle da asma, comparado aos pacientes tratados com placebo. Além disso, metade dos pacientes elegíveis (prednisona $\leq 12,5$ mg/dia) tratados com benralizumabe foram capazes de interromper o tratamento com COs completamente. O estudo também mostrou que os pacientes que receberam benralizumabe apresentaram taxas mais baixas de exacerbação de asma e visitas hospitalares relacionadas a exacerbações. Em resumo, os pacientes com asma grave e inflamação eosinofílica que receberam benralizumabe puderam reduzir suas doses de manutenção de COs e manter o controle da asma.

O estudo BORA confirmou que o benralizumabe, quando administrado por 2 anos, manteve o perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao observado durante 1 ano nos estudos SIROCCO e CALIMA. Além disso, demonstrou que a longo prazo a depleção de eosinófilos pelo benralizumabe não levou a quaisquer novas consequências adversas. Este estudo de extensão reafirma que o tratamento com benralizumabe potencialmente diminui a contagem de eosinófilos, enquanto mantém a longo prazo as melhorias nas medidas de eficácia (taxa de exacerbação, função pulmonar e sintomas da asma) demonstrados nos ensaios clínicos prévios em pacientes com asma não controlada e um fenótipo eosinofílico.

A metanálise de Wang *et al.* sobre eficácia e segurança do tratamento com anticorpo monoclonal anti-IL-5 em pacientes com asma maiores de 12 anos, a qual incluiu treze ECRs, demonstrou a eficácia e segurança desta classe de drogas. Já Bourdin *et al.* (2018) realizaram uma comparação indireta pela técnica de ajuste por correspondência, mostrando que benralizumabe e mepolizumabe são semelhantes em termos de eficácia e segurança.

Além da contagem de eosinófilos, outros fatores relacionados com a gravidade da asma são a concentração de IgE e o status atópico do paciente. Um estudo publicado por Chipps *et al.* (2018) (54) teve como objetivo avaliar a eficácia do benralizumabe em pacientes com asma atópica e concentrações de IgE entre 30 e 700 Ku/L, que são critérios semelhantes de elegibilidade para o tratamento com o omalizumabe. Este estudo mostrou que pacientes tratados com benralizumabe reduziram a taxa de exacerbação em 46% (IC 95% 26-62; $p=0,002$) e aumentaram o VEF1 em 0,125L (IC 95% 0,018-0,232; $p=0,218$) vs placebo em pacientes com pelo menos 300 com perfil atópico e IgE elevado. Para aqueles pacientes eosinofílicos, com alta ou baixa concentração de IgE, o tratamento com benralizumabe resultou em redução de 42% e 43% da taxa de exacerbação ($p\leq 0,0004$) e aumento de 0,123L e 0,138L no VEF1 ($p\leq 0,0041$) vs placebo, respectivamente. Ou seja, o estudo concluiu que benralizumabe reduz a taxa de exacerbação e aumenta o VEF1 em pacientes com asma grave eosinofílica, independente do status atópico e do nível de concentração de IgE (54).

4. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS DE ATS

FASENRA™ (benralizumabe) é recomendado pelas principais agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, conforme descrito abaixo.

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE): recomendado para pacientes em tratamento otimizado com CI/LABA; que apresentem EOS >300 com uso crônico de CO ou >4 exacerbações nos últimos 12 meses; ou EOS >400 com >3 exacerbações nos últimos 12 meses.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADHT): recomendado para pacientes em tratamento otimizado com CI/LABA; com EOS>300 com >2 exacerbações nos últimos 12 meses; ou EOS>150 com uso crônico de CO.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão sistemática avaliou a eficácia e segurança do benralizumabe como tratamento adjuvante de adultos com asma grave eosinofílica. Os resultados obtidos com os estudos SIROCCO, CALIMA, ZONDA e BORA fornecem evidências robustas da eficácia e segurança do benralizumabe no manejo de pacientes com asma grave eosinofílica. O benralizumabe promoveu redução significativa da taxa anual de exacerbações, da necessidade de hospitalização ou visitas à emergência devido às exacerbações, das doses de CO mantendo o controle da asma, e dos sintomas da asma, assim como melhora da função pulmonar e da qualidade de vida e depleção de eosinófilos sanguíneos. Quando administrado por 2 anos, benralizumabe manteve o perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao observado durante 1 ano nos estudos SIROCCO e CALIMA, sem quaisquer novas consequências adversas em função da depleção de eosinófilos. Dados da literatura também mostraram que benralizumabe reduz a taxa de exacerbação e aumenta o VEF1 em pacientes com asma grave eosinofílica, independente do status atópico e do nível de concentração de IgE. Tais achados validam o mecanismo de ação proposto dessa estratégia de terapia-alvo anti-receptor alfa da IL-5, com início da ação em 24 horas, proporcionando uma nova opção terapêutica aos pacientes com asma grave eosinofílica.

6. RECOMENDAÇÃO

De acordo com o resumo das evidências clínicas supracitado, sugere-se a incorporação de FASENRA™ (benralizumabe) para o tratamento da asma grave eosinofílica, como terapia adicional à associação de corticosteroides inalados em alta dose com beta2 agonista de ação prolongada, em pacientes maiores de 18 anos de idade, nas seguintes condições:

- contagem de eosinófilos em sangue periférico maior ou igual a 300 mcg/mm³ e 3 ou mais exacerbações nos últimos 12 meses; ou
- apesar de boa adesão à terapia padrão otimizada e excluídas/tratadas outras causas de agravamento da asma, permanece com a doença não controlada, caracterizada por nível de eosinófilos maior ou igual a 150 mcg/mm³ e uso crônico de corticosteroide oral com dose igual ou superior ao equivalente a 5 mg de prednisolona por dia durante os 6 meses anteriores.

7. REFERÊNCIAS

1. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018.
2. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*. 1999;402(6760 Suppl):B5-11.
3. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Rev bras alerg imunopatol* 2006;29(5):222-45.
4. Liu T, Wang F, Wang G, Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Frontiers of medicine*. 2017.
5. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(25):2448-58.
6. Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, Laviolette M, Bernstein D, LaForce C, et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2017;5(7):568-76.
7. 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.
8. Respiratórias FldS. O Impacto Global da Doença Respiratória. Mexico: Associação Latinoamericana de Tórax; 2017. p. 16-20.
9. 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, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2015;18:204-13.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 - Percepção do Estado de Saúde, Estilo de Vida e Doenças Crônicas. Rio de Janeiro: IBGE; 2014 Julho 2018]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>.
11. World Health Organization WHO. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases 2007 [Available from: http://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/].
12. Difficult-to-Treat Severe Asthma. Chung KF, Bel EH, Wenzel SE, editors 2011. 314 p.
13. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* (London, England). 2018;391(10122):783-800.
14. 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. *The European respiratory journal*. 2014;43(2):343-73.
15. Garcia G, Taille C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2013;22(129):251-7.

16. Schleich FN, Chevrement A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *The European respiratory journal*. 2014;44(1):97-108.
17. Campo P, Rodriguez F, Sanchez-Garcia S, Barranco P, Quirce S, Perez-Frances C, et al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2013;23(2):76-88; quiz 1 p. follow
18. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *The New England journal of medicine*. 2017;377(10):965-76.
19. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nature medicine*. 2013;19(8):977-9.
20. Sweeney J et al. *Thorax*. 2016;71:339-346.
21. Nanzer AM, Menzies-Gow A. Defining severe asthma – an approach to find new therapies. *European Clinical Respiratory Journal*. 2014;1.
22. American Academy of Allergy Asthma and Immunology AAAAI. The prevalence of severe refractory asthma 2014 [Available from: <https://www.aaaai.org/global/latest-research-summaries/New-Research-from-JACI-In-Practice/refractory-asthma>].
23. Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(5):1229-35.
24. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2(11):879-90.
25. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *The European respiratory journal*. 2017;49(5).
26. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9347):1715-21.
27. Casciano J, Krishnan JA, Small MB, Buck PO, Gopalan G, Li C, et al. Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels. *BMC pulmonary medicine*. 2016;16(1):100.
28. Pinja I, Hannu K. Eosinophil Apoptosis as a Therapeutic Target in Allergic Asthma. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2014;114(1):109-17.
29. Saúde Md. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas*. 2013.
30. Biswas A, Papierniak E, Sriram PS. Role of Biologics in Asthma. *Austin Journal of Pulmonary and Respiratory Medicine*. 2015;2(1028).

31. Chung KF, Chaney P. New treatments for severe asthma. European Respiratory Society Monograph. 51. Switzerland: European Respiratory Society; 2011.
32. Novartis. Xolair (Omalizumab) - Bula.
33. GlaxoSmithKline. Nucala (mepolizumab) [prescribing information]. 2015.
34. Teva. Cinqair (reslizumab) [prescribing information]. 2016.
35. Tan LD, Bratt JM, Godor D, Louie S, Kenyon NJ. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *Journal of asthma and allergy*. 2016;9:71-81.
36. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European urology*. 2018.
37. Fernandes ALG. I CONSENSO BRASILEIRO DE EDUCAÇÃO EM ASMA. 1995.
38. SBPT. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma 2012.
39. BRASIL. PORTARIA Nº 1.317, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. 2013.
40. AstraZeneca. Fasenra (benralizumab) - Bula. 2018.
41. SADATSAFAVI M, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J.*; 17: 74-80, 2019.
42. CANÇADO J, et al. Pôster apresentado no American Thoracic Society 2018 Meeting, San Diego, CA, USA, May 18–23, 2018
43. CASCiano J, et al. Clinical and Economic Burden of Elevated Blood Eosinophils in Patients With and Without Uncontrolled Asthma. *J Manag Care Spec Pharm.*; 23(1):85-91, 2017.
44. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chaney P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10056):2115-27.
45. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10056):2128-41.
46. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(25):2448-58.
47. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *The Lancet Respiratory medicine*. 2018;6(1):51-64.
48. BUSSE WW, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med.*;7(1):46-59, 2019.

49. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;9:Cd010834.
50. Mahdavian, et al. Impact of benralizumab on asthma control, asthma-related quality of life and lung function in patients with poorly controlled eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care and Sleep Medicine, 2018. Doi <https://doi.org/10.1080/24745332.2018.1514988>.
51. Mahdavian, et al. Effect of benralizumab on asthma exacerbation rates in patients with severe asthma: systematic review and meta-analysis, 2019. DOI: 10.1080/24745332.2019.1575704
52. BOURDIN A, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. Eur Respir J. ; 29:52(5), 2018.
53. BUSSE W, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME; 143(1): 190-200, 2019.
54. Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2018;120(5):504-11.e4.
55. Bleecker ER; et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. Eur Respir J.; 52(4):1-13, 2018.
56. Chipps BE; et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. Ann Asthma Immunol.; 120(5): 504-511, 2018.
57. Carbon Y; 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; 47(1): 129-138, 2017.
58. Hilvering B; et al. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. Ther Adv Respir Dis; 9(4): 135-45, 2015.
59. Ryan O; et al. Pooled Baseline Characteristics of Women in Phase III Benralizumab Asthma Exacerbation Studies (SIROCCO and CALIMA). The Allergy and Clinical Immunology; 143(2): page AB100, 2019.
60. Maselli DJ; et al. Benralizumab, an add-on treatment for severe eosinophilic asthma: Evaluation of exacerbations, emergency department visits, lung function, and oral corticosteroid use. Therapeutics and Clinical Risk Management; 14: 2059-2068, 2018.
61. Park H; et al. Benralizumab reduces exacerbations and improves lung function in patients from republic of Korea with severe, uncontrolled asthma: Subgroup analysis of the SIROCCO Trial. The Allergy and Clinical Immunology; 141(2): page AB14; 2018.
62. Bleecker ER; et al. Influence of key clinical baseline factors on benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma.

63. Fuhlbrigge AL; e tal. A novel endpoint for exacerbations in asthma to accelerate clinical development: a post-hoc analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*; 5(7): 577-590, 2017.
64. Passalacqua G. Anti-interleukin 5 therapies in severe asthma. *The Lancet Respiratory Medicine*; 5(7): 537-538, 2017.

ANEXO I. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.

Parâmetros	Estudo SIROCCO (44)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

Parâmetros	Estudo CALIMA (45)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

Parâmetros	Estudo ZONDA (46)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

Parâmetros	Estudo FITZGERALD (47)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

Parâmetros	Estudo BORA (48)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

Parâmetros	Farne et al 2019 (49)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i> ?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Parâmetros	[M. MAHDAVIAN ET AL., 2019]
1. Um projeto foi definido a priori?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Parâmetros	[M. MAHDAVIAN ET AL., 2018]
1. Um projeto foi definido a priori?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

ANEXO II. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Primeiro autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Bleecker	2018	55	Objetivo primário do estudo
2. Chipps	2018	56	Objetivo primário do estudo
3. Carbon	2017	57	Tipo do estudo
4. Hilvering	2015	58	Tipo do estudo
5. Ryan	2019	60	Objetivo primário do estudo
6. Maselli	2018	61	Tipo do estudo
7. Park	2018	62	População alvo do estudo (crianças)
8. Fuhlbrigge	2017	65	Objetivo primário do estudo
9. Passalacqua	2017	66	Tipo do estudo