

Benralizumabe como terapia adicional na asma grave

REVISÃO RÁPIDA

Sumário

Contexto	2
Registro da tecnologia na Anvisa	2
Estágio de incorporação ao SUS	2
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais	2
Pergunta	2
Métodos	3
Critérios de inclusão e de seleção	3
Definição da estratégia e realização da busca	3
Seleção das evidências	3
Avaliação da qualidade das evidências	4
Evidências	5
Síntese dos resultados	6
Conclusão	7
Referências	8
Declaração de potenciais conflitos de interesses dos responsáveis pela elaboração;	Erro!
Indicador não definido.	

Contexto

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores. Clinicamente, caracteriza-se por aumento da responsividade das vias aéreas a variados estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível. No Brasil, estima-se a prevalência da asma em torno de 10%. Estudo realizado nas cidades de Recife, Salvador, Itabira, Uberlândia, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre, concluiu que 13,3% das crianças na faixa etária de 6 a 7 anos e 13 a 14 anos eram asmáticas. Conforme dados do DATASUS, em 2008 a asma foi a 3ª causa de internação hospitalar pelo SUS, com cerca de 300 mil hospitalizações ao ano. Apesar de serem apenas 5%-10% dos casos de asma, pacientes com asma grave apresentam maior morbimortalidade relativa, e são responsáveis por um consumo desproporcionalmente alto dos recursos de saúde em relação aos grupos de menor gravidade. Portadores de asma grave não controlada procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais que os asmáticos moderados¹.

Registro da tecnologia na Anvisa

É indicado como tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.

Estágio de incorporação ao SUS

Não incorporada.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Indicação como terapia adicional após falha de tratamento CI + LABA Doses médias a altas da Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica (SMPCT) – 2018.

Após procura no site da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, não tivemos acesso ao protocolo clínico de tratamento de asma grave.

Pergunta

Devo adicionar benralizumabe como terapia adicional a corticóide inalatório de alta dose e beta2 agonista de ação prolongada em adultos com asma grave eosinofílica com falta de controle a tratamento com doses máximas de corticóide inalatório (CI) de alta dose e beta2 agonista de ação prolongada (B2CA) para atingir diminuições clinicamente significativas nas taxas de exacerbações da asma, diminuição na contagem de eosinófilos e redução da dose de OCS (corticoides orais)?

População: adultos com asma grave eosinofílica nas seguintes condições:

¹ Fonte: PCDT de asma do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PT-SAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>

- contagem de eosinófilos em sangue periférico maior ou igual a 300 mcg/mm³ e maior ou igual a 3 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 150 mcg/mm³ e uso crônico de corticoide oral com dose igual ou superior ao equivalente a 5mg de prednisolona por dia durante os 6 meses anteriores.

Intervenção: Benralizumabe como terapia adicional à associação de corticosteroides inalados em alta dose + beta2 agonista de ação prolongada.

Comparador: sem restrição.

Desfecho: taxa de exacerbações da asma clinicamente significantes, contagem de eosinófilos e redução da dose de OCS.

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

São elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliam o Benralizumabe no tratamento da asma para adultos, comparada a outros medicamentos disponíveis ou nenhum tratamento e visando a melhora dos sintomas da doença.

Serão analisados documentos que contenham como população alvo: adultos com asma grave eosinofílica falhos de tratamento prévio com corticoide e beta2 agonista de ação prolongada, revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados

Definição da estratégia e realização da busca

Utilizaram-se duas bases de dados: Pubmed e NHS Evidence Search. Na base Pubmed, utilizou-se filtro para revisão sistemática, e na base NHS Evidence Search, utilizaram-se filtros para revisão sistemática e avaliação de tecnologias em saúde.

Pubmed: "Asthma"[Mesh] AND "benralizumab"[Supplementary Concept] AND systematic[sb] – em 04/06/2019, documentos recuperados: 2

NHS Evidence Search: "Asthma" AND "benralizumab"

Filtros utilizados: systematic reviews e health technology assessments, em 04/06/2019,

Seleção das evidências

Documentos recuperados: 5. Foram excluídos dois artigos, por se tratarem de duplicatas.

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, foi selecionado uma revisão sistemática para inclusão na revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

AMSTAR item	
Estudo: Farne et al., 2017	
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	S
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	S
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	S
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica?	S
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	S
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata?	S
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	S
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	S
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RO) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	S
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	S
11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?	S
12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da ROB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	S
13. Os autores da revisão responderam pelo ROB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	S
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	S
15. Se eles realizaram a síntese quantitativa, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	N
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	S
#SIM	15

Evidências

<u>Autor, ano</u>	<u>Delineamento</u>	<u>Sujeitos de pesquisa</u>	<u>Tamanho da amostra</u>	<u>Intervenções avaliadas</u>	<u>Desfechos</u>
Farne H, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan S., 2017	Revisão sistemática	Tipos de estudo: Estudo controlado randomizado; Tipos de participantes: adultos e crianças com diagnóstico de asma com foco em asma eosinofílica. Exclusão de indivíduos com fibrose cística; Tipos de intervenção: estudos que compararam anti-IL-5 com placebo em associação a terapia padrão a asma (CI + LABA). Para o benralizumab, foram incluídos somente estudo utilizando doses de 20 e 30 mg; Tipos de desfechos: exacerbação da asma clinicamente significativa definida como necessidade de tratamento por 3 dias ou mais com corticoide sistêmico; contagem de eosinófilo no sangue; outros desfechos.	13 estudos ao total, e 5 com benralizumab (envolvendo 3.232 participantes)	Para Bleecker 2016, FitzGerald 2016 e NCT01947946 2013, foram feitos 2 esquemas: Benralizumab 30 mg (SC) ou placebo, ou cada 4 semanas ou cada 4 semanas para as primeiras 3 doses, depois a cada 8 semanas. Para Castro 2014 e Park 2016, foram feitos 2 esquemas: Benralizumab 2mg, 20 mg ou 100 mg (SC) ou placebo a cada 4 semanas para as primeiras 3 doses, então a cada 8 semanas (total 7 doses).	Exacerbação clinicamente significativa de asma: houve menos ocorrência de exacerbação de asma no grupo que utilizou benralizumab, efeito sumário: razão de taxas 0,62, IC 95% 0,55 a 0,70. Os autores consideraram a exacerbação significativamente ativa como necessidade de uso de corticoide por mais de 3 dias. Contagem de eosinófilo: houve diminuição maior nos níveis séricos de eosinófilo no grupo que recebeu benralizumab em relação ao placebo. Efeito sumário: MD - 104,74, IC 95% -116,12 a -93,35 (2 estudos, n=2295).

Ensaio clínico incluídos:

Bleecker 2016 n = 1204; Foram feitos 2 esquemas: 1. Benralizumab 30 mg subcutâneo ou placebo a cada 4 semanas – por 48 semanas; 2. A cada 4 semanas para as 3 primeiras doses, e depois, a cada 8 semanas – por 48 semanas.

Castro 2014a n = 606; Benralizumab 2mg, 20 mg ou 100 mg (SC) ou placebo a cada 4 semanas para as primeiras 3 doses, então a cada 8 semanas (total 7 doses)

FitzGerald 2016 n = 1306, Benralizumab 30 mg (SC) ou placebo, ou cada 4 semanas ou cada 4 semanas para as primeiras 3 doses, depois a cada 8 semanas

NCT01947946 2013 n = 13 Benralizumab 30 mg (SC) ou placebo ou cada 4 semanas ou cada 4 semanas para as primeiras 3 doses depois a cada 8 semanas

Park 2016 n = 103. Benralizumab 2mg, 20 mg ou 100 mg (SC) ou placebo a cada 4 semanas para as primeiras 3 doses, então a cada 8 semanas (total 7 doses)

Síntese dos resultados

Desfecho	Comparadores	Medida de efeito	Número de participantes e de estudo	Qualidade da evidência
Exacerbação clinicamente significativa de asma (que requer corticoide sistêmico)	Placebo + corticoide inalatório + LABA versus benralizumabe	razão de taxas 0,62, IC 95% 0,55 a 0,70	2.456 (3 RCTs) Participantes com asma severa moderada não controlada com CI + LABA	Alta (avaliação grade) Revisão sistemática é de alta qualidade segunda a avaliação pela ferramenta AMSTAR
Exacerbação que requer internação hospitalar de emergência	Placebo + corticoide inalatório + LABA versus benralizumabe	razão de taxas 0,68, IC 95% 0,47 a 0,98	1.537 (2RCTs) Participantes com asma menos severa e menos potencial de exacerbação	Moderada (avaliação grade) Revisão sistemática é de alta qualidade segunda a avaliação pela ferramenta AMSTAR
Contagem de eosinófilo	Placebo + corticoide inalatório + LABA versus benralizumabe	Houve diminuição maior nos níveis séricos de eosinófilo no grupo que recebeu benralizumabe em relação ao placebo. Efeito sumário: Diferença médica (MD) -104,74, IC 95% -116,12 a -93,35.	2 estudos, n=2.295	Os estudos têm baixo risco de viés pela avaliação da ferramenta da colaboração Cochrane

O entendimento a respeito dos aspectos patofisiológicos da asma tem evoluído no sentido de reconhecê-la como uma doença heterogênea que abrange diferentes fenótipos. Propõe-se que a asma eosinofílica esteja relacionada à produção, em grande quantidade, por células linfoides inatas do tipo ILC2, das interleucinas 5 e 13 (IL-5 e IL-13). Por sua vez o estímulo aos eosinófilos depende da atividade da IL-5, que desempenha papel importante no processo inflamatório do tipo 2. Esse subgrupo é de particular interesse porque geralmente desenvolve a forma severa da doença e apresenta baixa resposta ao tratamento com corticoides inalatórios.

Benralizumabe é um anticorpo monoclonal (IgG1, kappa), antieosinofílico, humanizado, que se liga à subunidade alfa do receptor da interleucina-5 humano, expresso na superfície dos eosinófilos e basófilos, com alta afinidade e especificidade, levando à apoptose dessas células. O medicamento está registrado no Brasil, na forma de 30 mg/mL, para o tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos.

Preconiza-se, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da asma do Ministério da Saúde, que se institua tratamento de manutenção para indivíduos com asma grave que se baseiam em CI e B2CA, mas não há previsão de tratamento para indivíduos falhos a essa associação terapêutica.

A revisão sistemática apresentou 13 estudos que incluíram tanto adultos como crianças com mais de 12 anos, 5 estudos eram referentes ao benralizumabe em participantes com asma eosinofílica grave. Em 1 estudo foram incluídas crianças a partir de 12 anos, 1 estudo incluiu apenas adultos e nos 3 restantes não está claro se há inclusão de crianças. Os resultados em adolescentes não foram relatados separadamente, o que impediu que uma análise de subgrupo fosse realizada

Há evidência de alta qualidade de que indivíduos com asma eosinofílica moderada a grave e falhos a tratamentos prévios com CI e B2CA, apresentam menos exacerbações clinicamente significativas (ver Tabela 3) quando tratados com benralizumabe (30 mg, por via subcutânea) em associação a CI e B2CA em relação a grupos que recebem placebo associado aos mesmos medicamentos. Nesse grupo observou-se um efeito relativo sumário de diminuição de 38% na incidência de exacerbações clinicamente significativas (razão de taxas 0,62 IC 95% 0,55 a 0,70). A utilização do medicamento também foi associada a uma diminuição de exacerbações que requerem internações hospitalares em relação a placebo, mas a confiança nesse efeito é moderada (razão de taxas 0,68 IC 95% 0,47 a 0,98). Essas diminuições nas exacerbações foram acompanhadas por diminuições significativas dos níveis séricos de eosinófilos, em relação às medidas conduzidas na linha de base, nos grupos que utilizaram benralizumabe.

Conclusão

A revisão sistemática apresentou 13 estudos que incluíram tanto adultos como crianças com mais de 12 anos, 5 estudos eram referentes ao benralizumabe em participantes com asma eosinofílica grave.

Conclui-se que a adição de benralizumabe no tratamento de asma grave eosinofílica com CI e B2CA diminuiu as exacerbações clinicamente significativas de asma e a contagem de eosinófilos. Os estudos contidos na revisão sistemática foram avaliados como de alta qualidade metodológica, reforçando a confiança no efeito do medicamento. Os autores destacaram que os resultados em adolescentes não foram relatados separadamente, o que impediu que uma análise de subgrupo fosse realizada. Por fim, a revisão apresentou resultados com pequenas melhorias na qualidade de vida e nos testes respiratórios.

Referências

Farne H, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan S. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2017 setembro [acesso 04 de junho de 2019]; 21(9):CD010834. doi:10.1002/14651858.CD010834.pub3. Disponível em <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010834.pub3/full>

Wang F, Liu T, Lan Z, Li S, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 novembro [acesso 04 de junho de 2019] 22; 11(11):e0166833. Disponível em doi: 10.1371/journal.pone.0166833. eCollection 2016.

NIHR HSRIC. Benralizumab for uncontrolled asthma – second line. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research&Intelligence Centre. Horizon Scanning Review. 2015

Liu T, Wang F, Wang G, Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Front Med. 2018 Jun;12(3):340-349. doi: 10.1007/s11684-017-0565-0.

Anthony B. What are the benefits and harms of anti-IL-5 therapies for adults with asthma?. Cochrane Clinical Answers. 2018. [acesso 04 de junho de 2019]. DOI:10.1002/cca.1921. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cca.1921>