

CARTA DE APRESENTAÇÃO



Rio de Janeiro, 03 de maio de 2019.

Ao. Sr. Presidente da Agência Nacional de Saúde Suplementar,

O acesso à saúde e as novas tecnologias é um dos desafios sociais mais prementes que os sistemas de saúde tem enfrentado. Nesse sentido, observa-se uma forte tendência mundial de se discutir e implementar cada vez mais modelos alternativos de acesso onde as empresas fabricantes e os sistemas de saúde possam encontrar soluções para atender as demandas dos pacientes e, ao mesmo tempo, trazer uma maior eficiência e equilíbrio na razão entre preços, volumes e resultados e performances das novas tecnologias.

Nesse sentido, a GSK tem se empenhado em aumentar o acesso a seus medicamentos por meio da disponibilização de modelos de programas de compartilhamento de risco e/ou avaliação de performance. Estes programas podem ser personalizados e podem atender a diferentes demandas. Entre eles, a GSK gostaria de apresentar e, inclusive, propor à ANS os modelos e/ou serviços que já vêm suportando o acesso de mepolizumabe, conforme abaixo

1. **O Programa de Acesso baseado em resultados (*outcome based*)** que permite que a cobertura e/ou pagamento do mepolizumabe seja feita mediante a sua performance de eficácia e segurança mensurada pelos desfechos avaliados em seus respectivos ensaios pivotais. A GSK é a primeira empresa a propor esse modelo inovador e já vêm apresentando a diversas operadoras de saúde. Para tal, a GSK apoia e incentiva a dispensação do mepolizumabe por meio dos centros de referência de tratamento de asma grave, validados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), com intuito de fomentar e garantir o uso racional e adequado do medicamento para o paciente que realmente se beneficiará do produto.
2. **O Programa de Suporte ao Paciente (PSP)** objetiva fornecer informação, orientação e adesão ao tratamento. Uma equipe terceira, independente e especializada esclarece dúvidas dos pacientes relacionadas a doença e ao tratamento com mepolizumabe, orientando também sob a sua administração em centros de referências e/ou clínicas cadastradas.

Ao trabalhar em parcerias, a GSK se mantém preparada para mudar a forma de fazer negócios, objetivando, assim, a geração de valor para a sociedade. Adicionalmente a estes programas, a GSK também propõe neste documento 27% de desconto sobre o preço fábrica (PF) 18% de mepolizumabe demonstrando a sua intenção em negociar a sua incorporação e de minimizar o impacto orçamentário para as operadoras de saúde. Dessa forma, reforçamos o interesse em atuar em parceria e oferecer à ANS um modelo que atenda aos atuais desafios de acesso às novas tecnologias.

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Estrada dos Bandeirantes, 8464
22783-110 Jacarepaguá
Rio de Janeiro – Brasil
CNPJ: 33.247.743/0001-10



REVISÃO SISTEMÁTICA

mepolizumabe no tratamento
da asma eosinofílica grave

Lista de Siglas

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i> (Questionário de Controle da Asma)
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CI	Corticoide Inalatório
CO	Corticoide Oral
CS	Corticoide Sistêmico
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
HRQoL	<i>Health-related Quality of Life</i> (qualidade de vida relacionada à saúde)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL-5	Interleucina-5
LABA	<i>Long-acting beta 2-agonist</i> (Broncodilatadores de longa ação)
LAMA	<i>Long-acting muscarinic antagonists</i> (Broncodilatadores de longa ação)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PF	Preço Fábrica
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
SABA	<i>Short-acting beta 2-agonist</i> (Broncodilatadores de curta ação)
SC	via subcutânea
SGRQ	<i>Saint George's Respiratory Questionnaire</i>
SUS	Sistema Único de Saúde

Descrição da doença

Aspectos Clínicos e Epidemiológicos das Asma

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são consideradas um importante problema de saúde pública mundialmente reconhecido (BRASIL, 2016; WHO, 2018). Anualmente, as DCNT respondem pela morte de 41 milhões de pessoas (71% das mortes globais), sendo que 15 milhões de pessoas morrem prematuramente (entre 30 e 69 anos) devido a uma DCNT (WHO, 2018).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, doenças cardiovasculares, câncer, doenças respiratórias crônicas (DRC) e diabetes mellitus representam atualmente as principais causas de morbidade, incapacidade e morte em todo o mundo. As doenças respiratórias crônicas ocupam a terceira posição nesse *ranking*, respondendo por 3,9 milhões de mortes/ano (WHO, 2018). Dentre as doenças respiratórias, a asma tem representado grande sobrecarga e impacto na vida das pessoas, tanto em relação a mortes prematuras, quanto em redução de qualidade de vida (The Global Asthma Network, 2018). Dados do estudo *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2016* estimam que mais de 13 milhões de anos de vida produtiva são perdidos como resultado de limitações ligadas à asma (GBD, 2017).

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas com definição e classificação controversa. Segundo a *Global Initiative for Asthma* (GINA), a asma pode ser descrita como “uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É definida pelo histórico de sintomas respiratórios, como sibilos, falta de ar, opressão torácica e tosse, que variam com o tempo e a intensidade, juntamente com a limitação variável do fluxo aéreo expiratório” (GINA, 2018).

A asma apresenta em seu mecanismo fisiopatológico e etiológico uma complexa interação de fatores ligados a aspectos genéticos e ambientais e pode se manifestar com diversos padrões clínicos e comorbidades, o que leva a diferentes níveis de gravidade e abordagens terapêuticas distintas. Em função disso, tem sido proposta a identificação da asma segundo alguns fenótipos clínicos com base na apresentação e idade de início dos sintomas, na gravidade da doença e na presença de outras condições, como alergia e eosinofilia. Esse tipo de caracterização por fenótipos tem como principal objetivo aperfeiçoar o reconhecimento, diagnóstico e tratamento medicamentoso e não medicamentoso da condição. A caracterização fenotípica é particularmente importante para os casos de pacientes refratários às terapias convencionais, os quais podem se beneficiar de medicamentos mais focados em alvos

terapêuticos relacionados ao fenótipo do paciente (Kontakioti *et al.*, 2014; Wenzel, 2012; Fajt and Wenzel 2015; Chung, 2016).

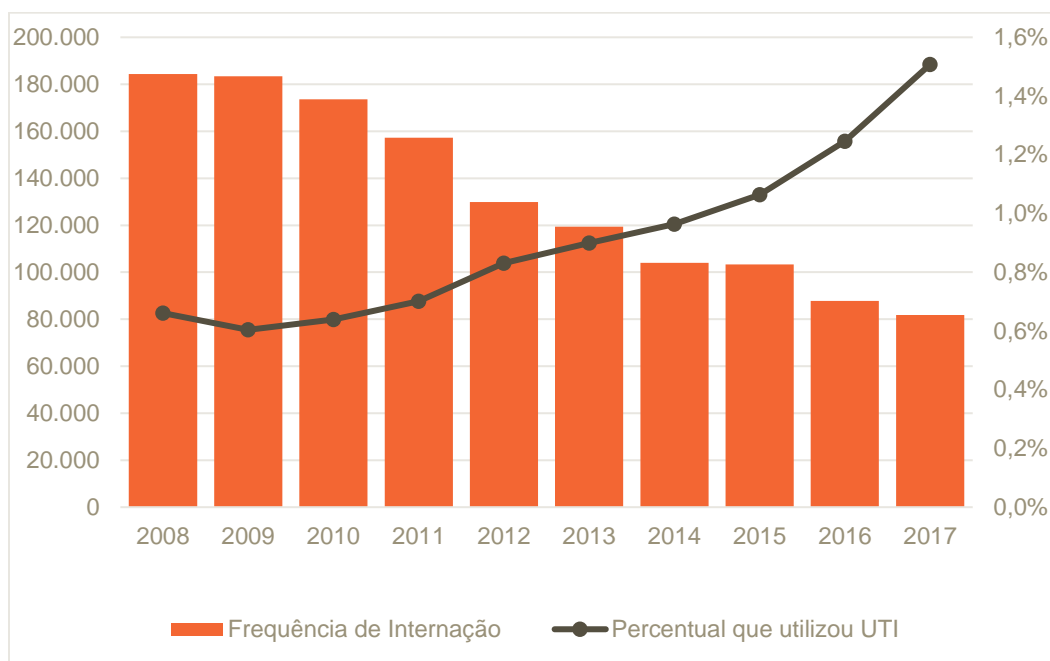
Globalmente, a asma afeta cerca de 300 milhões de pessoas, com estimativa de atingir 400 milhões de pessoas em 2025. Em países desenvolvidos, a doença atinge de 5 a 10% da população em geral e nos países em desenvolvimento a prevalência pode chegar até 25%. Nesse sentido, a asma representa um grande impacto econômico e social, sendo responsável por perda da produtividade, queda da qualidade de vida, uso de serviços de saúde ambulatoriais, hospitalizações e mortalidade, sobretudo, em grupos etários mais vulneráveis como crianças, adolescentes e gestantes (Masoli *et al.*, 2004; Silva, Silva 2013; Pawankar, 2014; Solé *et al.*, 2014; GINA, 2018).

O Brasil tem alta prevalência de asma e asma grave. Estudo com base em inquérito telefônico estimou uma prevalência de 13,3% para asma (Forno *et al.*, 2015). Em crianças, estima-se uma prevalência de 24,3%, em adolescentes, 19% (Solé *et al.*, 2014; Melo *et al.*, 2016) e 4,4% em adultos (Menezes *et al.*, 2013). Dentre os pacientes asmáticos, em torno de 5,1% apresentam a forma grave da asma, que se caracteriza por sintomas persistentes, apesar de um tratamento regular de manutenção da doença de acordo com as diretrizes atuais (Carvalho-Pinto *et al.*, 2012).

Segundo análise dos dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Sistema Único de Saúde (SIM-SUS) – DATASUS, no período de 2008 a 2015, a mortalidade média devido à asma foi de cinco pessoas por dia, somando uma média de mais de dois mil óbitos por ano (BRASIL - SIM, 2008-2015). Esse dado está de acordo com a análise de Cardoso e col. (2017) referente ao período de 2008 a 2013. Segundo esse estudo, aproximadamente 5 pacientes morrem por asma diariamente no Brasil. Adicionalmente, foi observada uma redução de 10% do total de óbitos por asma nesse mesmo período (CARDOSO, 2017).

Em relação às hospitalizações, uma análise dos dados de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) no SUS o estudo de Cardoso et al. (2017) identificou que entre 2008 e 2013 ocorreram 120.000 hospitalizações/ano e foram gastos em torno de US\$ 170 milhões. Apesar do DATASUS apresentar uma tendência de diminuição das taxas de internações por asma, ao explorar mais a fundo os dados do DATASUS foi possível observar o crescimento percentual do uso de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) **(Erro! Autoreferência de indicador não válida.)**.

Figura 1: Distribuição da frequência de internações hospitalares e distribuição percentual de internações com uso de UTI, no período de 2008 a 2017.



Fonte: Adaptado de BRASIL. AIH, 2008-2017.

Esse dado é corroborado com o estudo de Cardoso e col. (2017) que evidenciou um aumento em aproximadamente 25% na taxa de mortalidade hospitalar por asma no SUS no período analisado (Cardoso *et al.*, 2017). Esse panorama pode ser reflexo de um manejo inadequado da asma e sinaliza para uma possível lacuna na linha de tratamento, especialmente em pacientes asmáticos que não respondem às opções terapêuticas disponíveis, os quais podem evoluir para complicações relacionadas à doença.

Em relação ao setor de saúde suplementar, há pouca informação específica sobre a asma. Entretanto, recente publicação da Agência Nacional de Saúde Suplementar, evidenciou que, de 2016 para 2017, houve um aumento de 3,4% no número de procedimentos realizados pelos planos de saúde e de 6% em internações. Entre as causas selecionadas de internações, o maior volume foi atribuído a doenças do aparelho respiratório - 551,16 mil (ANS, 2017).

Além disso, em levantamento realizado no TABNET Saúde Suplementar, foi possível verificar os repasses realizados pelas operadoras para o Sistema Único de Saúde (SUS) em função de AIH por asma. De 2006 a 2016 foram computadas 26.458 AIHs referentes a beneficiários de planos de saúde que foram internados no SUS, o que gerou um valor de repasse de cerca de R\$ 22 milhões pelas operadoras de saúde ao SUS. Diante desse grande impacto da asma para o sistema de saúde brasileiro como um todo, tornam-

se imprescindíveis estratégias eficazes e individualizadas de tratamento como garantia de melhora de qualidade de vida da população.

Asma Grave

Como já apontado anteriormente, há um grupo de pacientes que não obtém o controle dos sintomas com a terapia habitual para asma. De um modo geral, o insucesso do tratamento tem sido atribuído à falta de adesão ao tratamento, à técnica inadequada de uso das medicações inalatórias e à exposição a fatores ambientais desencadeantes de exacerbações de asma, evitáveis ou não. Porém, evidências crescentes sugerem que um grupo de pacientes com asma refratária persistente, aproximadamente 5,1% dos pacientes asmáticos, podem ser refratários às terapias convencionais (Carvalho-Pinto, 2012). Nesse sentido, a asma pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada (SBPT, 2012; GINA, 2018). A falta de controle adequado dos sintomas da asma provoca grande impacto na vida dos pacientes, e está fortemente associada com o aumento do risco de exacerbações (GINA, 2018).

A Iniciativa Global para Asma (GINA) classifica a doença em diferentes níveis de gravidade, de acordo com uma análise retrospectiva do tratamento necessário para que o paciente atinja o controle dos sintomas e das exacerbações. O nível de gravidade pode ser alterado ao longo do tempo e o tratamento precisa acompanhar essas mudanças. Segundo a GINA, a asma leve pode ser controlada nos *steps* 1 e 2 de tratamento, a asma moderada necessita de terapias compreendidas no *step* 3 e na asma grave o paciente necessita de tratamento dos *steps* 4 e 5 para evitar o descontrole ou, ainda, esse paciente pode não obter o controle apesar do tratamento empregado (GINA, 2018). Essas etapas de tratamento de asma estão discutidas no próximo item do presente texto.

Os pacientes com asma grave necessitam de maior utilização dos serviços de saúde, incluindo internações hospitalares, de forma desproporcional em relação à população de todos os pacientes com asma. Tais pacientes respondem pela maior parte da morbidade, mortalidade, uso de recursos médicos e custos diretos e indiretos relativos ao manejo da asma (Katia Cardoso *et al.*, 2017; Hekking Cardoso *et al.*, 2015). Estimativas sugerem que os custos com o tratamento de pacientes com asma grave são quase três vezes maiores do que daqueles com asma moderada e cinco vezes maiores do que os custos com asma leve (Serra-Batllés Cardoso *et al.*, 1998).

Exacerbações por asma

As exacerbações representam uma piora dos sintomas da asma, e normalmente requerem um aumento da intensidade do tratamento medicamentoso ou, em casos mais graves, internações hospitalares, podendo até mesmo levar o paciente ao óbito. As exacerbações impactam na qualidade de vida dos pacientes, bem como na sua capacidade de desempenhar as suas atividades habituais.

Um estudo realizado com 112 pacientes do Reino Unido demonstrou que aqueles que experimentaram uma exacerbação no período do estudo (4 semanas) reportaram na última visita um decréscimo clinicamente significativo da pontuação de todos os domínios do questionário mAQLQ (*mini Asthma Quality of Life Questionnaire*) em comparação com os pacientes que não sofreram exacerbações no período. Já a avaliação dos pacientes pelo questionário EQ-5D (um questionário genérico de qualidade de vida) demonstrou o declínio da HRQoL daqueles que sofreram exacerbações ao longo das 4 semanas, demonstrando o impacto das exacerbações na HRQoL dos pacientes (Lloyd *et al.*, 2007).

Miller e colaboradores (2007) demonstraram em um estudo prospectivo de 1,5 anos com 2.780 pacientes que a chance de futuras exacerbações pode chegar a ser seis vezes maior nos pacientes que sofreram exacerbações graves recentes por asma comparando com os pacientes sem exacerbações graves recentes (odds ratio = 6,33; IC 95% 4,57 - 8,76). Os autores consideraram como exacerbações graves aquelas que levaram o paciente a procurar por um serviço de emergência ou geraram uma hospitalização nos três meses anteriores ao estudo (Miller *et al.*, 2007).

As exacerbações por asma também estão relacionadas com a mortalidade pela doença. Em estudo realizado em Auckland, foi demonstrado que a ocorrência de um episódio de exacerbação prévio está relacionada com o aumento do risco de morte. Além disso, identificou-se como grupo de alto risco aquele com um histórico de ataque anterior que ameaçou a vida e uma internação hospitalar recente (Rea *et al.*, 1986).

Considerando os dados apresentados, tanto o controle dos sintomas da asma como a prevenção das exacerbações são desfechos-alvo considerados importantes para os tratamentos clínicos dos pacientes com asma grave e asma difícil de tratar (Lloyd *et al.*, 2007; Miller *et al.*, 2007). Nos estudos de mepolizumabe foram consideradas como exacerbações clinicamente significativas os eventos de piora dos sintomas da asma que acarretaram em uso de corticoides orais ou aumento significativo da dose do tratamento com corticoide oral já utilizado por pelo menos 3 dias ou em uma visita a emergência ou internação hospitalar (Ortega *et al.*, 2014).

Tratamento recomendado para asma grave

Em função de não haver cura para a asma grave, o tratamento visa obter e manter o controle dos sintomas. Nesse sentido, a diretriz internacional da Iniciativa Global para a Asma (GINA, do inglês *Global Initiative for Asthma*) propõe uma abordagem passo-a-passo do paciente com asma. Este manejo deve ser ajustado em um ciclo contínuo que envolve avaliação, ajuste do tratamento e revisão da resposta (GINA, 2018). A Figura 2 apresenta este passo-a-passo.

Juntamente ao tratamento medicamentoso, as medidas de controle ambiental e educação em saúde sobre a doença são medidas adjuvantes de importância e configuram, portanto, o tratamento não medicamentoso recomendado imprescindível ao controle da doença (GINA, 2018; Lazarus, 2010; Mcclafferty, 2014; BRASIL, 2013)

A asma é inicialmente tratada com corticoides inalatórios. Caso os corticoides inalatórios isolados não controlem os sintomas, são associados os medicamentos beta agonistas de longa duração ou agonistas muscarínicos de ação prolongada. Aos primeiros sinais e sintomas da crise de asma, os broncodilatadores de ação rápida, como por exemplo o salbutamol, podem ser administrados precocemente (Figura 2).

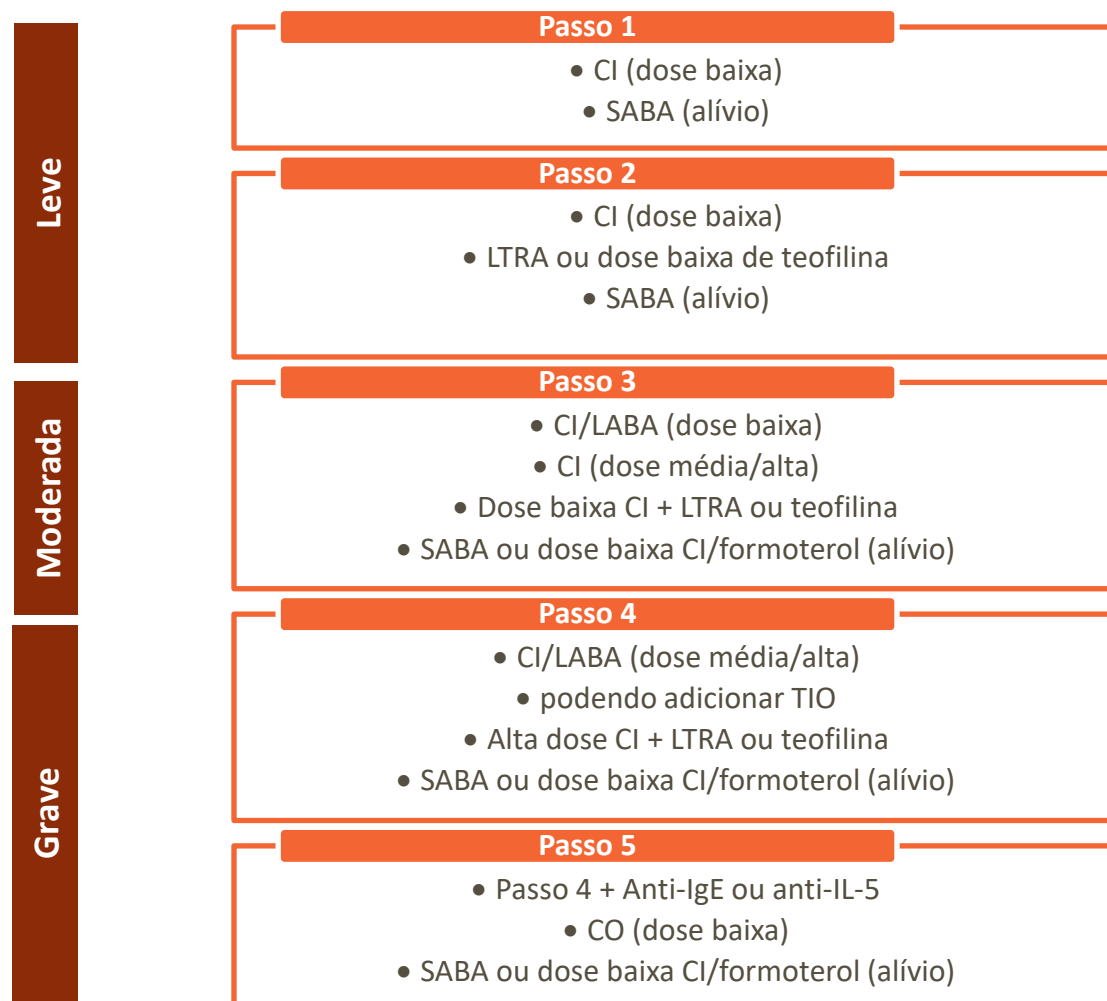
Para os pacientes que permanecem com limitações das atividades diárias e exacerbações frequentes mesmo estando no estágio 4 de tratamento do GINA (doses médias a altas de ICS/LABA e/ou outros medicamentos de controle), deve-se considerar o ajuste da terapia para o estágio 5 (GINA, 2018). Pacientes no estágio 5, dependendo do fenótipo da doença e das manifestações clínicas possuem como opções terapêuticas (Figura 2) (Treveo, Deshane, 2014; Braunstahl *et al.*, 2013; Hilvering, Xue, Pavord, 2015):

- corticoides orais sistêmicos para serem utilizados na dose mais baixa possível, que seja efetiva;
- tiotrópio – broncodilatador de manutenção indicado como terapia adicional em pacientes adultos tratados com dose de ICS/LABA (≥ 800 μg de budesonida por dia ou equivalente) e que experimentaram uma ou mais exacerbações no último ano;
- omalizumabe – indicado para pacientes com asma grave alérgica, mediada por Ig-E, com casos de inflamação de vias aéreas mediadas por T Helper tipo 2 (Th2);
- Inibidores de interleucina 5 - novas terapias, denominadas “tratamentos alvo”, que visam novos caminhos na resposta para obter melhor controle dos sintomas nos asmáticos com doença grave.

Entre os novos moduladores de citocinas, destaca-se o mepolizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-interleucina 5 (anti-IL5), cuja ação terapêutica ocorre por redução da eosinofilia sérica. Os ensaios clínicos randomizados (ECR), evidenciaram a redução das exacerbações por asma, a redução das hospitalizações e do uso de corticoide oral, bem como a melhora da função pulmonar, do controle da

asma e da qualidade de vida do paciente (Menzella *et al.*, 2015; Hilvering, Xue, Pavord, 2015; Ortega *et al.*, 2014; Flood-Page *et al.*, 2003a; Flood-Page *et al.*, 2003b; Flood-Page *et al.*, 2007).

Figura 2: Abordagem passo-a-passo do paciente, proposta pela diretriz internacional *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2018).



Anti-Ig-E: anti-imunoglobulina E; Anti-IL-5: anti-interleucina-5; CI: Corticoide Inalatório; CO: Corticoide Oral; LABA: do inglês *Long-acting beta 2-agonist* (Broncodilatadores de longa ação); LTRA: Antileucotrienos; SABA: do inglês *Short-acting beta 2-agonist* (Broncodilatadores de curta ação); TIO: Tiotrópio

Fonte: Elaboração Própria, 2018.

Descrição da tecnologia

Mepolizumabe (Nucala)

Nucala é um anticorpo monoclonal humanizado indicado para o tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave. Atua inibindo seletivamente a inflamação eosinofílica das vias aéreas, tendo como alvo a interleucina 5 humana (IL-5), principal citocina responsável pela funcionalidade pró-inflamatória dos eosinófilos (Parvord *et al.*, 2012). Este medicamento é produzido e comercializado pela GSK.

Indicação Clínica

É indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos ≥ 18 anos de idade, conforme aprovação regulatória no Brasil. Em função da inibição seletiva da inflamação eosinofílica, mepolizumabe associado à terapia padrão resultou em importantes ganhos terapêuticos como redução das exacerbações de asma, melhora da qualidade de vida e redução do uso de corticoide oral (NUCALA - bula).


Forma de Apresentação

Nucala é apresentado na forma de pó liofilizado para solução injetável (subcutânea), em embalagem com 1 frasco-ampola contendo 100 mg de mepolizumabe (100 mg/mL após a reconstituição) (NUCALA - bula). As imagens abaixo apresentam a forma de reconstituição de Nucala.

1


Reconstitua Nucala utilizando 1,2mL de água para injeção, preferencialmente com seringa de 2 a 3ml e agulha de 21 gauge. A solução reconstituída conterá uma concentração de 100mg/mL.

A seringa e a água estéril não acompanham o produto.
Figura 2 - Reconstituição de Nucala.
Adaptada da referência 10.



2

O jato de água para injeção estéril deve ser direcionado para o centro do pó liofilizado. O frasco-ampola deverá descansar em temperatura ambiente durante a reconstituição. Gire-o gentilmente com movimento circulares por 10 segundos, em intervalos de 15 segundos, até que o pó esteja dissolvido.



Figuras 3,4 e 5 - Reconstituição de Nucala. Adaptada da referência 10.

Não agite a solução reconstituída durante o procedimento, pois isso pode causar precipitação ou espuma. Geralmente a reconstituição é concluída em 5 minutos após a adição da água estéril, podendo, contudo, demorar mais.

3

Em caso de uso de um dispositivo mecânico (*swirler*) para reconstituição, o processo pode ser realizado girando-se o frasco-ampola a 450 rpm por não mais que 10 minutos ou 1000 rpm, por não mais que 5 minutos.

4

Antes do uso, inspecione visualmente a solução reconstituída para avaliar a presença de material particulado e limpidez. A solução deve ser de transparente a opalescente, de incolor a amarelo ou marrom pálido, e estar livre de partículas visíveis. Caso sejam observados materiais particulados ou aparência turva ou leitosa, a solução não deve ser utilizada. É aceitável a presença de bolhas de ar.




Figura 6 - Reconstituição de Nucala. Adaptada da referência 10.

5

Se não utilizada imediatamente após o preparo, a solução reconstituída de Nucala:

- Deve ser armazenada a uma temperatura abaixo de 30°C;
- Deve ser descartada se não for utilizada no prazo de 8 horas após a reconstituição;
- Não deve ser misturada com outros medicamentos;
- Não deve ser congelada.




Figura 7 - Frasco de Nucala. Adaptada da referência 10.

Posologia

A dose recomendada é de 100 mg de Nucala administradas por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 4 semanas. Não há recomendação de ajuste de dose em pacientes de 65 anos ou mais e não é provável que haja necessidade de ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática (NUCALA - bula).

Nucala possibilita administração mais conveniente, pois sua posologia, com uma única injeção subcutânea a cada quatro semanas e uma dose fixa de 100 mg, dispensa a necessidade de cálculo ou ajuste de dose. Esta característica torna o impacto orçamentário previsível dado que se torna possível calcular o custo do tratamento sem fatores de variação como dosagem de biomarcadores ou peso.

Avaliação por Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Com base nas evidências disponíveis, já houve recomendações favoráveis ao uso do mepolizumabe como uma opção para o tratamento da asma eosinofílica refratária em adultos realizada pelas principais Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), pelo Canadá (CADTH), Austrália (PBAC), Alemanha entre outros importantes países.

Evidências Científicas de mepolizumabe

Revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso de mepolizumabe como terapia complementar em pacientes com asma eosinofílica grave. A busca e seleção de estudos foi orientada pela pergunta seguinte:

“O uso do mepolizumabe é seguro e eficaz no tratamento de pacientes adultos com asma eosinofílica grave?”

O estudo foi conduzido utilizando as recomendações do checklist PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - Principais Itens para Relatar em Revisões Sistemáticas e Metanálises) (Moher *et al.*, 2009).

Os seguintes tipos de estudos foram selecionados: revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) de fase III, ECR em andamento com análises interinas já realizadas, estudos clínicos de extensão de fase IIIb e ECR de fase IV.

Materiais e métodos

O acrônimo PICOS (*Patient or population, intervention, comparison, outcome, study type* – em português, paciente ou população, intervenção, comparador, desfecho, tipo de estudo) foi utilizado para estruturar a questão de pesquisa no formato de estratégia de busca (

Quadro 1).

Quadro 1: Pergunta estruturada para definição dos critérios de elegibilidade dos estudos.

População	Pacientes adultos com asma eosinofílica grave
Intervenção (tecnologia)	Mepolizumabe por pelo menos 12 semanas
Comparadores	Tratamentos anti-IL5 , placebo
Desfechos	<p>Primário: redução das exacerbações graves e/ou clinicamente significativas da asma, tanto em frequência quanto em duração, as quais necessitaram de busca por serviço de emergência e/ou hospitalização e/ou redução de corticoide.</p> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none">• Melhora da capacidade funcional pulmonar VEF1;• Melhora da qualidade de vida;• Redução do consumo de outros medicamentos para a asma, como corticoide oral;• Redução de visitas às unidades de pronto-atendimento;• Redução de internações;• Mortalidade pela doença;• Redução da contagem de eosinófilos no sangue periférico;• Redução da contagem de eosinófilos em vias aéreas;• Ocorrência de efeitos colaterais e indesejáveis.

Tipo de estudo

- Revisões sistemáticas e metanálises;
- Ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) de fase III;
- Ensaios clínicos IIIb;
- ECR em andamento com análises interinas já realizadas;
- Ensaios clínicos de fase IV.

As buscas foram conduzidas até 04 de janeiro de 2019 nas seguintes bases de dados: ClinicalTrials.gov, Cochrane Library (incluindo a base de registro de ensaios clínicos), Google Scholar, Medline (via Pubmed), Scopus/Embase.

Os termos foram selecionados a partir da pergunta estruturada: asma (*asthma, severe asthma, refractory asthma, eosinophilic asthma*); mepolizumabe (*mepolizumab, Nucala, anti-IL-5*). Foram utilizados filtros para seleção de ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) de fase III, ECR em andamento com análises interinas já realizadas, ensaio clínico de fase IIIb – extensão, ECR de fase IV, revisões sistemáticas e metanálises. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma. Resumos de congressos e estudos que não estavam disponíveis em formato completo foram excluídos. O apêndice A1 apresenta as estratégias de busca detalhadas para cada base de dados.

Os títulos e resumos dos registros recuperados foram inseridos no programa de gerenciamento de referência Mendeley para seleção de estudos, e as duplicatas foram removidas. Os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis foram avaliados considerando os critérios de elegibilidade (Quadro 1). Todos os estudos que inicialmente satisfizeram os critérios de inclusão, mas na avaliação do documento completo, não atenderam a esses critérios, estão apresentados no apêndice A2 - "Estudos excluídos", juntamente com as justificativas para a exclusão. O processo de triagem e os resultados foram reportados de acordo com o checklist PRISMA – apêndice A3 (Moher *et al.*, 2009).

As seguintes informações foram extraídas dos ensaios clínicos: autor, ano, desenho e duração do estudo, critérios de inclusão de pacientes, tratamentos, tamanho da amostra, desfechos avaliados, resultados, fonte de financiamento para o estudo. Das revisões sistemáticas e metanálises foram extraídos os dados que seguem: autor, ano, título, objetivo da revisão, estudos clínicos incluídos, tamanho da amostra, desfechos analisados, resultados, conclusões, fonte de financiamento para o estudo.

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi conduzida pela aplicação dos critérios baseados no AMSTAR 2 (*A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*) (Shea *et al.*, 2017). As avaliações completas e detalhadas da qualidade de cada revisão sistemática incluída podem ser encontradas no apêndice A4.

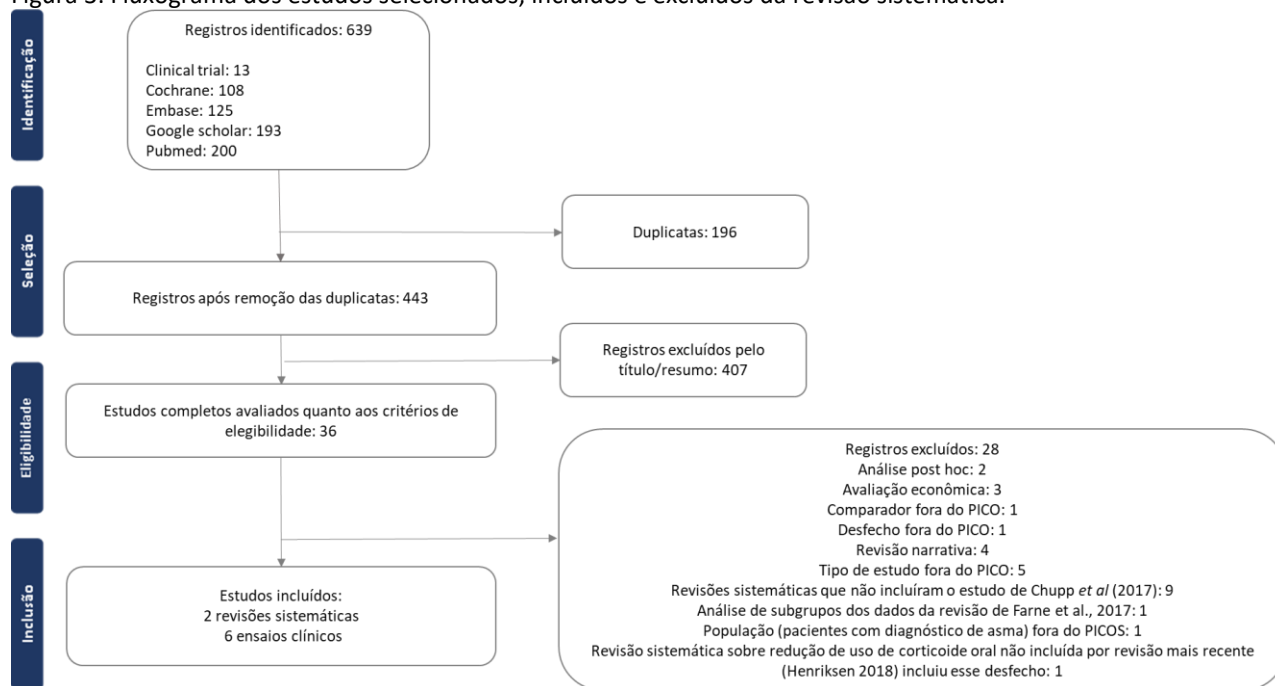
A qualidade metodológica dos ensaios clínicos controlados foi avaliada com a aplicação da ferramenta de risco de viés da Cochrane utilizando, para isso o *software Review Manager*. Foram utilizadas as cinco considerações do GRADE (limitações metodológicas do estudo, consistência de efeito, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação) para avaliar a qualidade do conjunto de evidências. Os resultados estão descritos e discutidos de modo narrativo.

Resultados

Após utilizar a estratégia de busca descrita no apêndice A1, 639 registros foram encontrados, dos quais 196 estavam duplicados. Após a avaliação dos títulos e resumos (443), 36 artigos prosseguiram para etapa de leitura dos textos completos. Dentre esses estudos, 2 revisões sistemáticas (Farne *et al.*, 2017; Henriksen *et al.*, 2018) e 6 ensaios clínicos (Bel *et al.*, 2014; Chupp *et al.*, 2017; Khatri *et al.*, 2018; Kurosawa, Sutoh, 2018; Lugogo *et al.*, 2016; Ortega *et al.*, 2014) foram incluídos por atenderem aos critérios de inclusão pré-estabelecidos (Figura 3).

Os estudos excluídos pela leitura completa e as justificativas para a exclusão encontram-se no apêndice A2 e o checklist PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) no apêndice A3.

Figura 3: Fluxograma dos estudos selecionados, incluídos e excluídos da revisão sistemática.



Fonte: Elaboração própria.

Os estudos clínicos apresentaram tempo de seguimento de 24 a 52 semanas de duração e os principais desfechos avaliados nesse período foram:

- Taxa anual de exacerbações por asma ou taxa de exacerbações graves (exacerbações que necessitaram de visita a emergências ou hospitalização);
- Qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL), medida pelo Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória, cuja sigla é oriunda da expressão em inglês *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ);
- Controle da asma medido pelo *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5);
- Eventos adversos relacionados ao tratamento;
- Função pulmonar medida pelo VEF1;
- Contagem de eosinófilos no sangue periférico;
- Redução na dose de corticoide oral;
- Questionário de resposta global ao tratamento preenchido pelos médicos assistentes (preenchimento conforme uma escala de 7 pontos, na qual 1 indica melhora significativa e 7 indica que não houve melhora significativa);
- Imunogenicidade.

Revisões sistemáticas

Na sequência estão descritas as principais características e resultados das revisões sistemáticas selecionadas (Erro! Autoreferência de indicador não válida.:).

Henriksen *et al.*, 2018

Henriksen e col. realizaram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e os eventos adversos do mepolizumabe e do reslizumabe no tratamento da asma grave eosinofílica. Além disso, os autores realizaram uma comparação indireta entre os medicamentos. A busca dos estudos foi realizada em junho de 2017.

Os anti-IL-5, quando comparados com placebo, reduziram a taxa de exacerbação nos pacientes, redução maior do que a mínima diferença clinicamente importante (qualidade da evidência moderada, com baixa heterogeneidade entre os estudos $I^2 = 0$). Somente um estudo avaliou o desfecho de redução $\geq 50\%$ no tratamento com corticosteroide oral que favoreceu o anti-IL-5, no caso o mepolizumabe, de forma estatística e clinicamente significativa em relação ao placebo. Na comparação entre os dois

medicamentos, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre o mepolizumabe e o reslizumabe em nenhum dos desfechos avaliados.

A revisão apresentou uma boa qualidade metodológica (13/16), com duas limitações, de acordo com o checklist AMSTAR 2: os autores não relataram os patrocinadores dos estudos incluídos, nem relataram se foi realizada alguma análise de viés de publicação em sua revisão, embora tenham feito uma comparação dos estudos incluídos em sua revisão com os estudos incluídos na revisão Cochrane de Farne 2017, sendo que a grande maioria dos estudos incluídos coincidiu nas duas revisões.

Farne *et al.*, 2017 (Cochrane)

A recente revisão sistemática de Farne e colaboradores (2017), elaborado pela Colaboração Cochrane, comparou terapias cujo alvo é a via de sinalização da IL-5 com placebo, em associação com o tratamento padrão para asma (CI com ou sem um segundo medicamento de controle). A revisão incluiu ensaios clínicos e teve como desfecho primário avaliar as exacerbações de asma clinicamente significativas, definidas como tratamento por pelo menos 3 dias com corticoide sistêmico, com ou sem admissão hospitalar. Foram avaliadas ainda exacerbações que necessitaram de admissão hospitalar, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL), controle da asma, função pulmonar, eventos adversos clinicamente significativos (que possam resultar em descontinuação da intervenção ou saída do estudo). A revisão considerou a população de adultos e crianças com diagnóstico de asma, com especial atenção àqueles com asma eosinofílica refratária aos tratamentos existentes. Neste dossiê, serão descritos apenas os resultados referentes à comparação de mepolizumabe com placebo (PL), ressaltando-se que ambos foram em associação à terapia padrão (TP).

Foram incluídos 4 ensaios que realizaram a comparação de interesse de mepolizumabe versus placebo (associados à terapia padrão) envolvendo um total de 1.809 participantes (Chupp *et al.*, 2017; Haldar *et al.*, 2009; Ortega *et al.*, 2014; Pavord *et al.*, 2012). Os quatro estudos incluídos tiveram apenas participantes com asma grave eosinofílica, definida em todos eles como necessidade de uso de CI em alta dose associado a um segundo medicamento de controle, além de histórico de pelo menos duas exacerbações nos 12 meses anteriores à entrada no estudo. Eosinofilia foi definida como contagem sérica de eosinófilos de ≥ 150 células por μL no momento da triagem ou ≥ 300 células por μL em algum exame no ano anterior à entrada no estudo (Chupp 2017; Ortega 2014), ou uma contagem de $\geq 3\%$ de eosinófilos no escarro (Haldar *et al.*, 2009) e/ou contagem de eosinófilos no sangue de ≥ 300 células por μL e/ou concentração de óxido nítrico exalado ≥ 50 partes por bilhão (Pavord *et al.*, 2012).

Os autores avaliaram separadamente, por meio de metanálises, os dados dos estudos que avaliaram mepolizumabe em formulação subcutânea (SC) daqueles que utilizaram como intervenção

mepolizumabe intravenoso (IV). No entanto, a única formulação que foi lançada do mepolizumabe foi a SC em função da maior comodidade ao paciente e, dessa maneira, os resultados serão focados na apresentação que está disponível no mercado (SC).

Dois estudos compararam a formulação SC de mepolizumabe com placebo (Chupp *et al.*, 2017 e Ortega *et al.*, 2014), com um total de 936 participantes com asma grave eosinofílica. Os autores avaliaram que a confiança em ambos os estudos é alta, dado o número de participantes e a robustez da metodologia. Com relação ao desfecho primário da revisão - exacerbações clinicamente significativas com ou sem hospitalização - a metanálise realizada produziu um efeito estatisticamente significativo favorecendo mepolizumabe em relação ao placebo (razão de taxas 0,45 (em inglês, rate ratio), intervalo de confiança de 95% (IC): 0,36 a 0,55). Ou seja, os pacientes em uso de MEPOLIZUMABE+TP apresentaram um número significativamente menor de exacerbações clinicamente significativas. Adicionalmente, a metanálise mostrou que a taxa de exacerbações que requerem tratamento de emergência ou hospitalização nos dois estudos foi significativamente menor no grupo com MEPOLIZUMABE (razão de taxas 0,36, IC 95%: 0,20 a 0,66); bem como a taxa de exacerbações que necessitaram de hospitalização que também favoreceu mepolizumabe em comparação ao placebo (razão de taxas 0,31, IC 95%: 0,13 a 0,73).

A metanálise mostrou ainda um efeito estatisticamente significativo a favor de MEPOLIZUMABE versus placebo no controle da doença através do ACQ (diferença média -0,42; IC de 95%: -0,56 a -0,28), mas não atingiu a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) de 0,5 pontos no ACQ. Entretanto, houve melhora estatisticamente e clinicamente significativa na qualidade de vida por meio do SGRQ (diferença média: -7,40, 95% IC: -9,50 a -5,29) (a MDCI é de -4 pontos no SGRQ). O SGRQ é um questionário de 50 itens com questões que abrangem três domínios: sintomas, atividade e impactos (psicossociais). O ACQ tem entre cinco e sete itens (há três variações) focadas em sintomas da asma e limitação do fluxo respiratório. Um aumento estatisticamente significativo de 110 mL no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) pré-broncodilatador (ou pré-dose) foi observado para MEPOLIZUMABE (diferença média 0,11 L; 95% IC: 0,06 a 0,17).

Quanto aos desfechos de segurança, de forma geral, a metanálise mostrou que houve menos eventos adversos graves (EAG) com MEPOLIZUMABE em relação ao PL (razão e taxas 0,63; IC 95%: 0,41 a 0,97). O estudo reporta que não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas intervenções com relação aos eventos adversos clinicamente significativos (razão de taxas: 0,45; IC 95% 0,11 a 1,80).

A revisão sistemática de Farne seguiu toda a metodologia da Cochrane e atingiu a pontuação mais alta do questionário AMSTAR-2, sendo uma revisão de alta qualidade metodológica.

Erro! Autoreferência de indicador não válida.: Descrição das revisões sistemáticas.

Título, autor, ano	Objetivo	ECR incluídos	N	Desfechos analisados	Conclusões e fonte de financiamento
<i>Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma – a systematic review and meta-analysis</i> Henriken <i>et al.</i> , 2018	Avaliar a eficácia e os efeitos adversos, e realizar comparação indireta entre mepolizumabe e reslizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave.	Chupp, 2017	551	- Taxa de exacerbação - Tratamento de manutenção com corticosteroides orais - Função pulmonar FEV1 - Controle da asma - Qualidade de vida - Eventos adversos graves - Taxa de abandono - Atestado médico (dias por ano) - Contagem de eosinófilos - Eventos adversos	Conclusões: O mepolizumabe e o reslizumabe demonstraram resultados significativos e clinicamente relevantes na taxa de exacerbação e na redução de corticosteroides orais. No estudo de comparação indireta não foram observadas diferenças significativas entre os medicamentos em relação à eficácia e segurança. Fonte de financiamento: sem apoio financeiro.
		Ortega, 2014	576		
		Pavord, 2012	621		
<i>Anti-IL5 therapies for asthma</i> Farne <i>et al.</i> , 2017 COCHRANE	Comparar o efeito das terapias anti IL-5, incluindo mepolizumabe, com placebo em exacerbações, medidas de QVRS e função pulmonar em adultos e crianças com asma crônica e especificamente naqueles com asma eosinofílica refratária aos tratamentos existentes.	Chupp, 2017	551	Primário: Exacerbações clinicamente significativas; Secundário: - Exacerbação que necessitou de internação; - QVRS medida pelo ACQ, AQLQ e SGRQ - Função pulmonar (VEF1) - EAG; - EA clinicamente significativos - Contagem de eosinófilos no sangue periférico	Os autores concluíram que os estudos atualmente disponíveis suportam com evidências o uso da terapia anti-IL-5 em adultos com asma grave eosinofílica e controle inadequado. Esses tratamentos, segundo os autores parecem reduzir à metade a taxa de exacerbações por asma nesse paciente. Não foram identificados aspectos relevantes com segurança relacionadas ao uso de mepolizumabe. Os autores também relataram que em relação ao uso do medicamento na população pediátrica, em desfechos de QVRS e função pulmonar as evidências ainda são limitadas. Fonte de financiamento: sem apoio financeiro.
		Ortega, 2014	576		
		Pavord, 2012	621		
		Haldar, 2009	61		

*Exacerbações que necessitaram de visita a emergências ou hospitalização

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; CO: Corticoide Oral; CS: Corticoide Sistêmico; CVF: Capacidade Vital Forçada; EA: Eventos Adversos; EAG: Eventos Adversos Graves; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; FEF 25-75: fluxo expiratório forçado 25-75%; IL-5: Interleucina 5; IV: Intravenoso; PEF: *peak expiratory flow* (Pico de Fluxo Expiratório); QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde, do inglês *Health-related quality of Life* (HRQoL); SC: subcutâneo; SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; VEF1: Volume Expiratório Forçado em 1 segundo.

Ensaio clínico

Na sequência estão descritas as principais características e resultados dos ensaios clínicos selecionados
(Erro! Autoreferência de indicador não válida.; Resultado por **desfecho**

A avaliação da qualidade das evidências por desfecho (exacerbação da asma, qualidade de vida, função pulmonar e eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento) foi realizada pelo

estudo de Farne e col. (2017), e, portanto, não foi necessário proceder nova análise (Figura 5).

Figura 6: Sumário dos achados da comparação de mepolizumabe subcutâneo versus placebo por desfecho.

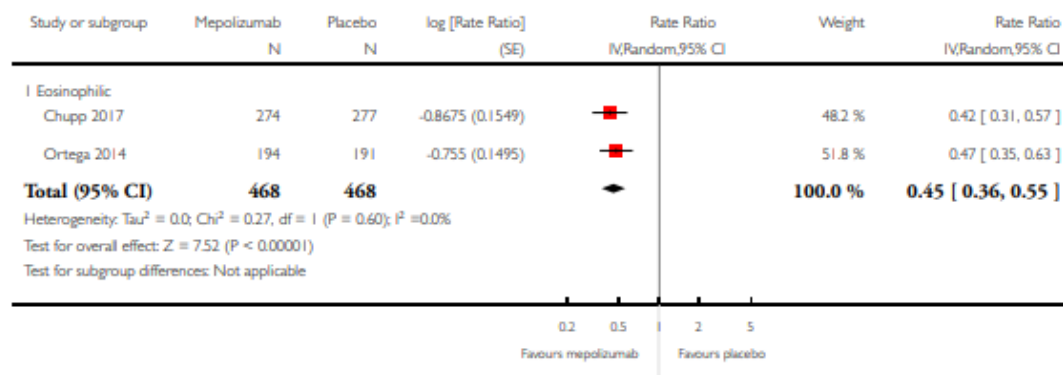
Mepolizumab (SC) compared to placebo for asthma						
Patient or population: people with asthma Setting: community Intervention: mepolizumab (SC) Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with mepolizumab (SC)				
Rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean rate in the placebo group was 1.48 events per participant per year ^a	The mean rate in the intervention group was 0.81 fewer events per participant per year (95% CI 0.66 fewer to 0.94 fewer)	Rate ratio 0.45 (0.36 to 0.55)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Rate of exacerbations requiring emergency department treatment or admission Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean rate in the placebo group was 0.15 events per patient per year ^b	The mean rate in the intervention group was 0.10 fewer events per participant per year (95% CI 0.05 fewer to 0.12 fewer)	Rate ratio 0.36 (0.20 to 0.66)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Health-related quality of life (ACQ) Scale from: 0 to 6 (lower is better) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -0.4 to -0.5 units	The mean in the intervention group was -0.42 units fewer (-0.56 fewer to -0.28 fewer)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference
Health-related quality of life (SGRQ) Scale from: 0 to 100 (lower is better) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -7.9 to -9.0 units	The mean change in the intervention group was -7.4 units fewer (-9.5 fewer to -5.29 fewer)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 4 is considered the minimum clinically significant difference
Pre-bronchodilator FEV ₁ (L) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from 0.086 L (\pm 0.031 L) to 0.120 L (0.047 to 0.192 L)	The mean difference from placebo was a further 0.11 L (0.06 L to 0.17 L)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events leading to discontinuation Follow-up: range 24 to 32 weeks	15 per 1000	7 per 1000 (2 to 27)	Risk ratio 0.45 (0.11 to 1.80)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	
^a The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). ACQ: Asthma Control Questionnaire; CI: confidence interval; FEV ₁ : forced expiratory volume in 1 second; RR: risk ratio; SC: subcutaneous; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect Moderate quality: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different Low quality: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect Very low quality: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect						
^a Rounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 1.21 and 1.74. ^b Rounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 0.10 and 0.20. ^c The mean difference (-0.42) is smaller than the minimum clinically significant difference (a reduction of 0.5 points). ^d The 95% CI crosses the line of no effect, thus we downgraded the quality of evidence to moderate because of imprecision.						

Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Exacerbação da asma

A taxa de exacerbação clinicamente significativa é definida como aquela em que há a necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos (2 vezes a dose já utilizada por pelo menos 3 dias para pacientes que fazem uso de CO de manutenção e em qualquer dose para pacientes que não fazem uso de CO de manutenção) e/ou visita à emergência e/ou hospitalização. No estudo de Farne e col. (2017), para avaliar o efeito do mepolizumabe para esse desfecho, foram utilizados os estudos de Ortega e col. (2014) e Chupp e col. (2017). Como resultado, o mepolizumabe produziu um efeito estatisticamente significativo quando comparado ao placebo (Razão de taxas 0,45, IC 95% 0,36 a 0,55) (Farne *et al.*, 2017) (Figura 6). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

Figura 7: Comparação de mepolizumabe subcutâneo versus placebo, desfecho exacerbação da asma com necessidade de uso de corticosteroide sistêmico.



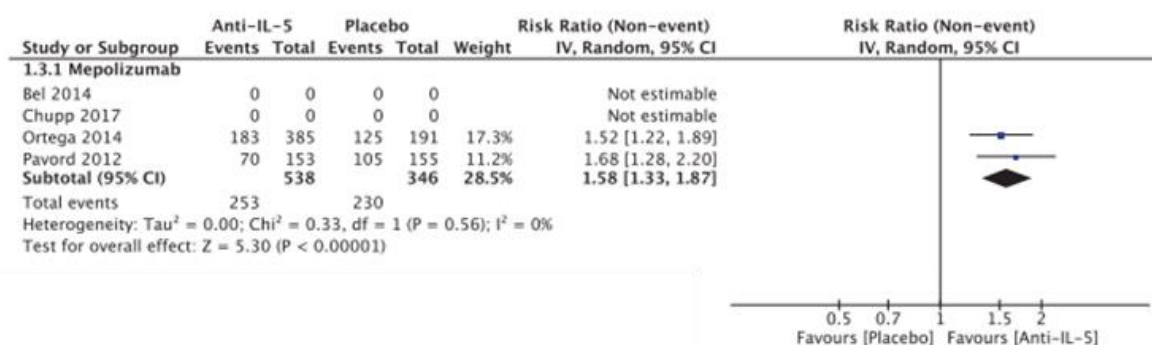
Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Na metanálise de Henriksen e col. (2018), três estudos foram incluídos para avaliar exacerbação: Pavord e col. (2012), Ortega e col. (2014) e Chupp e col. (2017). A razão de taxas de exacerbações anuais foi de 0,47 (IC 95% 0,40 a 0,56) a favor do grupo mepolizumabe. Para proceder a análise de pacientes que tiveram zero exacerbações, foram considerados os estudos de Ortega (2014) e Chupp (2017). A melhora relativa foi de 1,58 (IC 95% 1,33 a 1,87) na porcentagem de pacientes com 0 exacerbações em favor do mepolizumabe (Henriksen *et al.*, 2018) (Figuras 7 e 8).

Figura 7: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho taxa de exacerbação anual.

Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

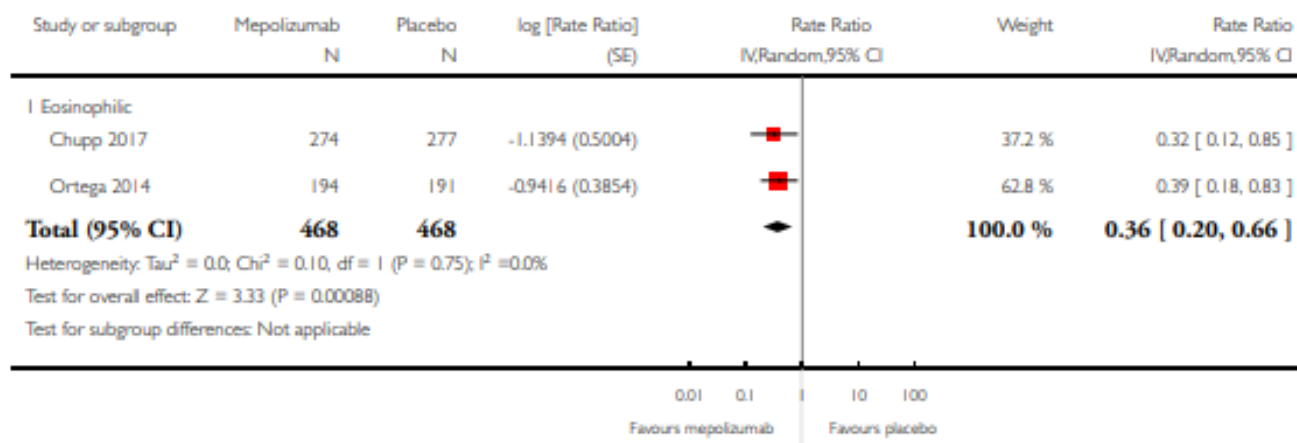
Figura 8: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho porcentagem de pacientes que tiveram zero exacerbações.



Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

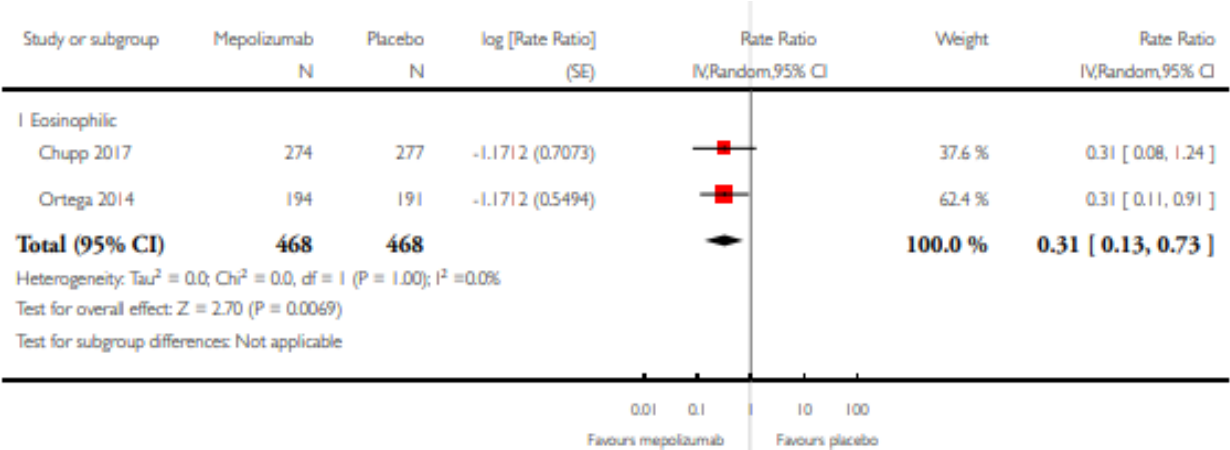
No estudo de Farne e col. (2017), para avaliar a taxa de exacerbações que exigem hospitalização ou visita à emergência, Farne e colaboradores (2017) utilizaram os estudos de Ortega (2014) e Chupp (2017). A taxa de exacerbações com necessidade de hospitalização ou visita à foi significativamente menor no grupo mepolizumabe (Razão de taxas de 0,36; IC 95%: 0,20 a 0,66) em comparação ao placebo, e a taxa de exacerbações que necessitaram hospitalização igualmente foi inferior no grupo mepolizumabe (Razão de taxas de 0,31; IC 95%: 0,13 a 0,73) (Figuras 9 e 10) (Farne *et al.*, 2017). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

Figura 9: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho taxa de exacerbações com necessidade de hospitalização ou visita à emergência



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Figura 10: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho taxa de exacerbações com necessidade de hospitalização



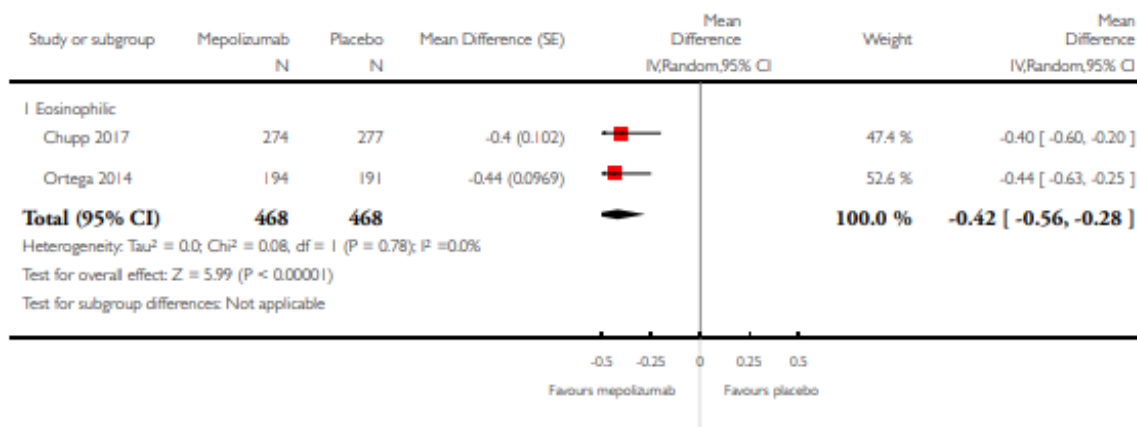
Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Qualidade de vida relacionada à saúde e controle da asma

Na metanálise de Farne e col. (2017), dois estudos (Chupp *et al.*, 2017; Ortega *et al.*, 2014) contribuíram com dados de qualidade de vida relacionada à saúde mensurados pelo instrumento ACQ - *Asthma Control Questionnaire* (Questionário de Controle da Asma). O efeito do mepolizumabe foi estatisticamente significativo em comparação ao placebo no controle da doença (diferença média -0,42; IC 95% -0,56 a -0,28), mas não atingiu a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) de 0,5 pontos no ACQ. A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada moderada (Figura 5).

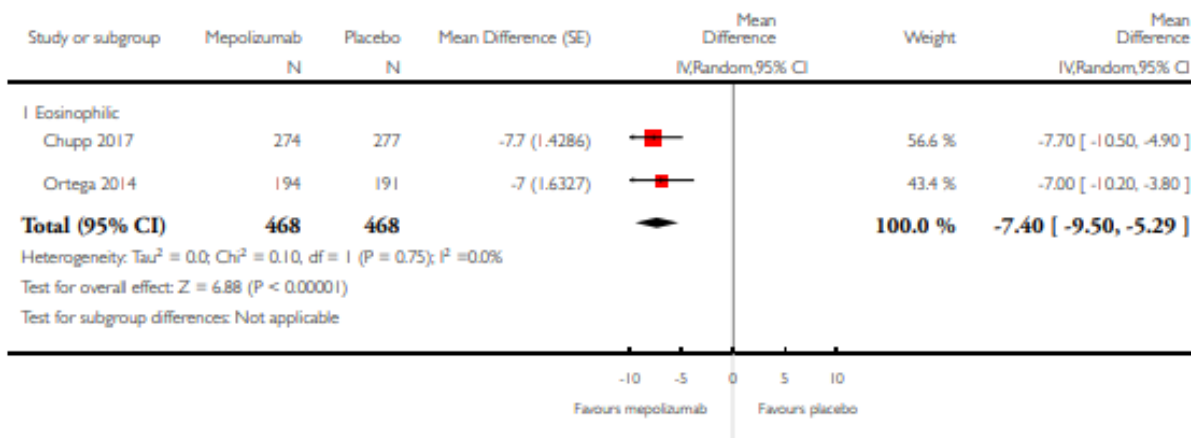
Entretanto, houve melhora estatisticamente e clinicamente significativa (MDCI) na qualidade de vida avaliada por meio do SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) (diferença média: -7,40, 95% IC: -9,50 a -5,29) (a MDCI é de -4 pontos no SGRQ). O SGRQ é um questionário de 50 itens com questões que abrangem três domínios: sintomas, atividade e impactos (psicossociais). O ACQ tem entre cinco e sete itens (há três variações) focadas em sintomas da asma e limitação do fluxo respiratório (Farne *et al.*, 2017) (Figuras 11 e 12). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

Figura 11: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento ACQ.



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Figura 12: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento SGRQ.

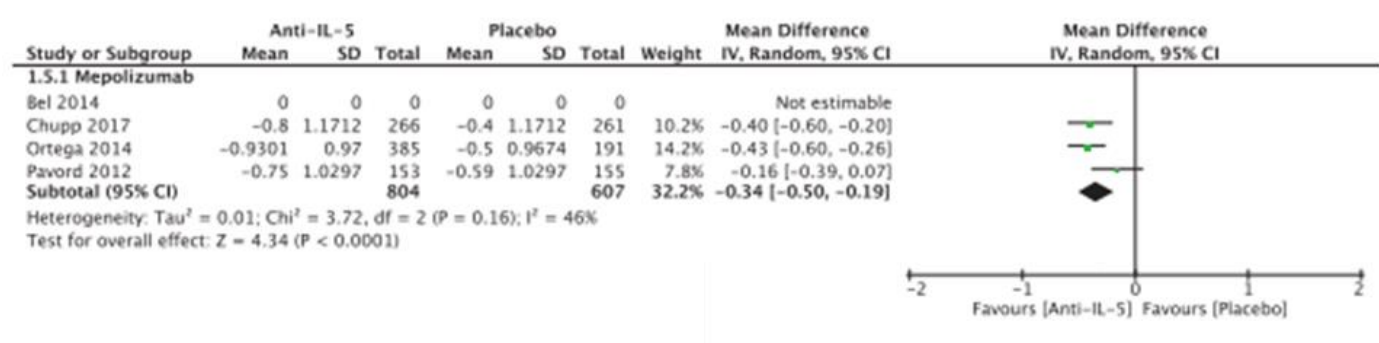


Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Dados de três estudos que utilizaram o ACQ foram metanalisados por Herinksen para avaliar o controle da asma: Pavord e col. (2012); Ortega e col. (2014); Chupp e col. (2017). Foi observada uma mudança de -0,29 pontos (IC 95% -0,36 a -0,23) no grupo mepolizumabe comparado ao placebo; entretanto essa mudança foi inferior ao efeito mínimo clinicamente importante de 0,5 pontos (Henriksen *et al.*, 2018) Ainda na avaliação de Henriksen e col. (2018), a qualidade de vida foi analisada a partir de três

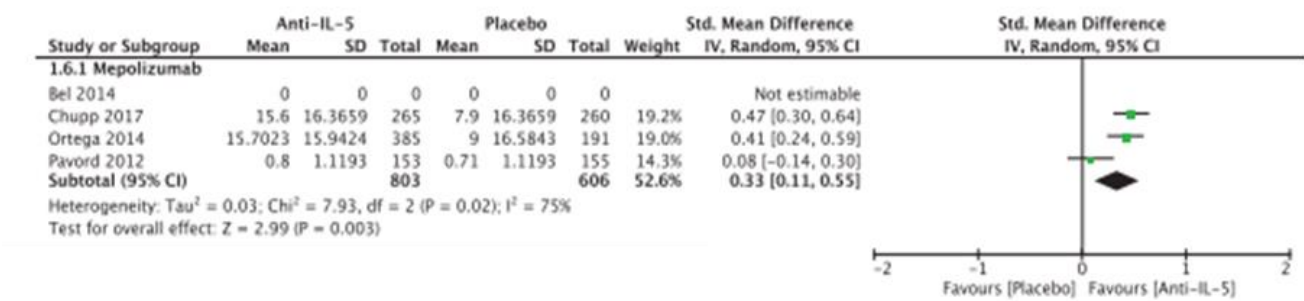
estudos que utilizaram o SGRQ (Ortega *et al.*, 2014; Bel *et al.*, 2014; Chupp *et al.*, 2017) e um estudo que utilizou o Questionário de Qualidade de Vida em Asma (AQLQ) (Pavord *et al.*, 2012). Como resultado, foi observada uma diferença média significativa de 0,33 (IC 95% 0,11 a 0,55) no grupo mepolizumabe (Henriksen *et al.*, 2018) (Figuras 13 e 14).

Figura 13: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento ACQ.



Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Figura 14: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento SGRQ.



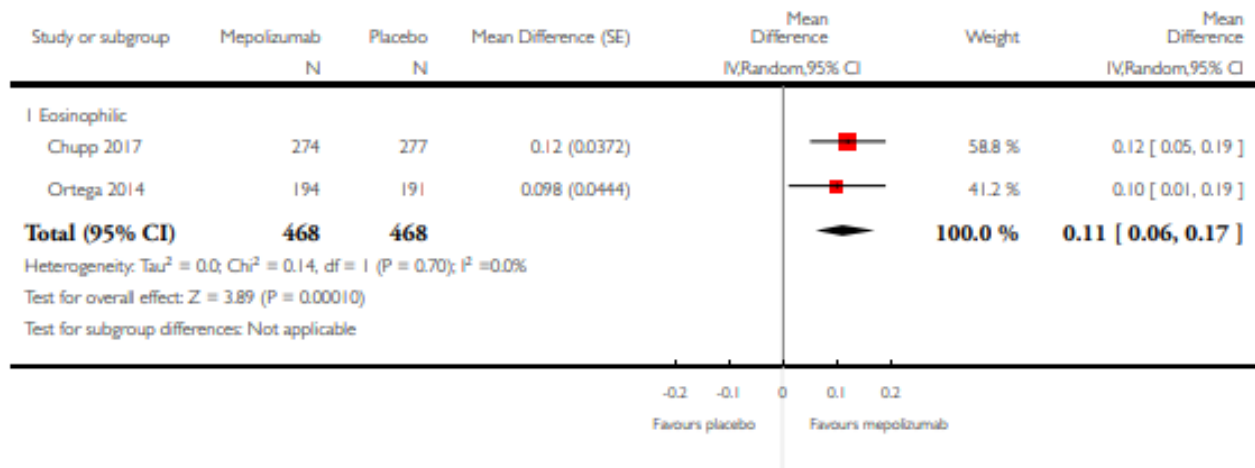
Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Medidas da função pulmonar

Na metanálise de Farne e colaboradores, dois estudos (Ortega, 2014; Chupp, 2017) contribuíram para avaliação do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1). Como resultado, houve um aumento estatisticamente significativo de 110 mL no VEF₁ pré-broncodilatador (ou pré-dose) com a utilização do

mepolizumabe (diferença média 0,11 L; 95% IC: 0,06 a 0,17) (Farne *et al.*, 2017) (Figura 15). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

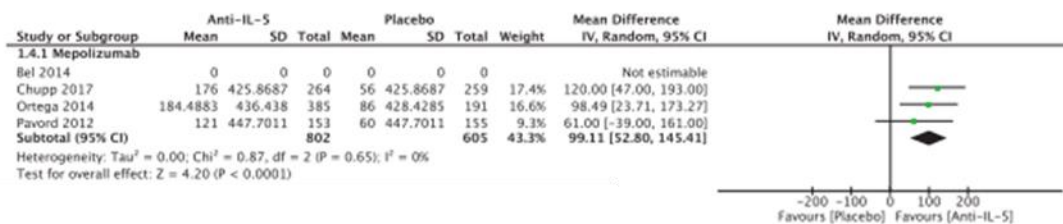
Figura 15: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho VEF₁ pré-broncodilatador.



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Na avaliação da função pulmonar, Henriksen e col. (2018) consideraram 4 estudos com o mepolizumabe: Pavord, 2012; Ortega, 2014; Bel, 2014; Chupp, 2017. Como resultado, houve uma diferença absoluta de VEF₁ de 99,11 ml (IC95%: 52,80 a 145,41) em favor do mepolizumabe comparado ao placebo (Henriksen *et al.*, 2018) (Figura 16).

Figura 16: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho VEF1.

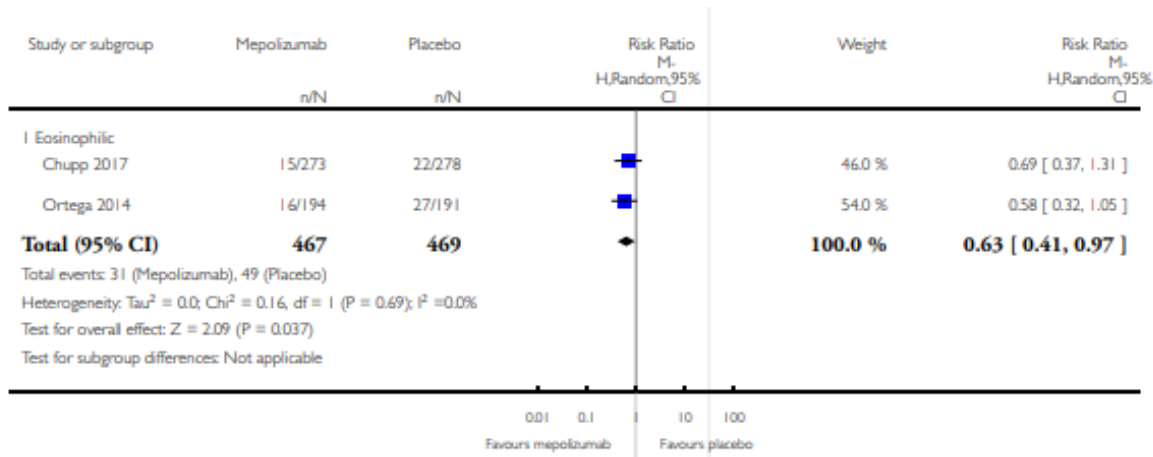


Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Eventos adversos graves

Quanto aos desfechos de segurança, de forma geral, a metanálise de Farne mostrou que houve menos eventos adversos graves (EAG) com o uso de mepolizumabe em relação ao placebo (razão de risco 0,63; IC 95% 0,41 a 0,97) (Farne *et al.*, 2017).

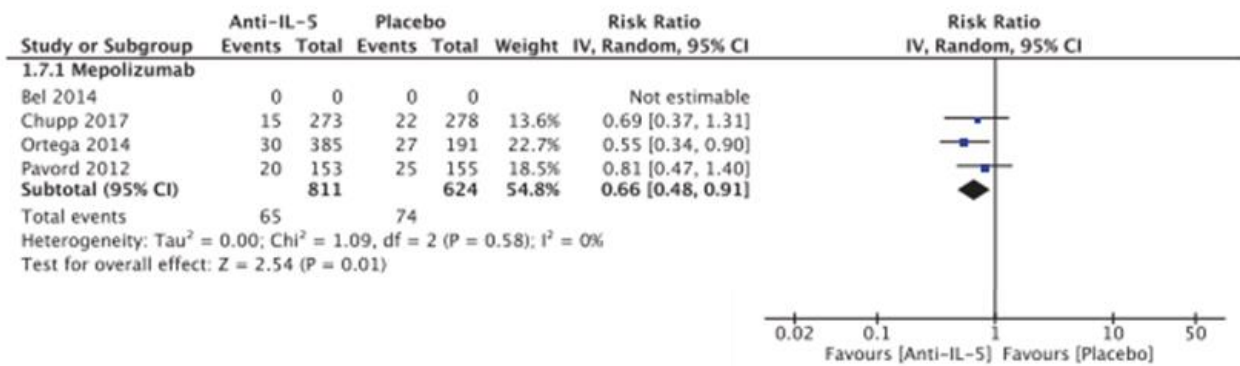
Figura 17: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho eventos adversos graves.



Fonte: Farne *et al.*, 2017

Na metanálise de Henriksen e col. (2018), foram analisados 4 estudos para avaliação de eventos adversos graves: Pavord, 2012; Ortega, 2014; Bel, 2014; Chupp, 2017. Foi observado um efeito positivo do mepolizumabe, com redução de eventos adversos graves (Redução de razão de risco de 0,66; IC 95%: 0,48 a 0,91) (Henriksen *et al.*, 2018) (Figura 18).

Figura 18: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho eventos adversos graves.

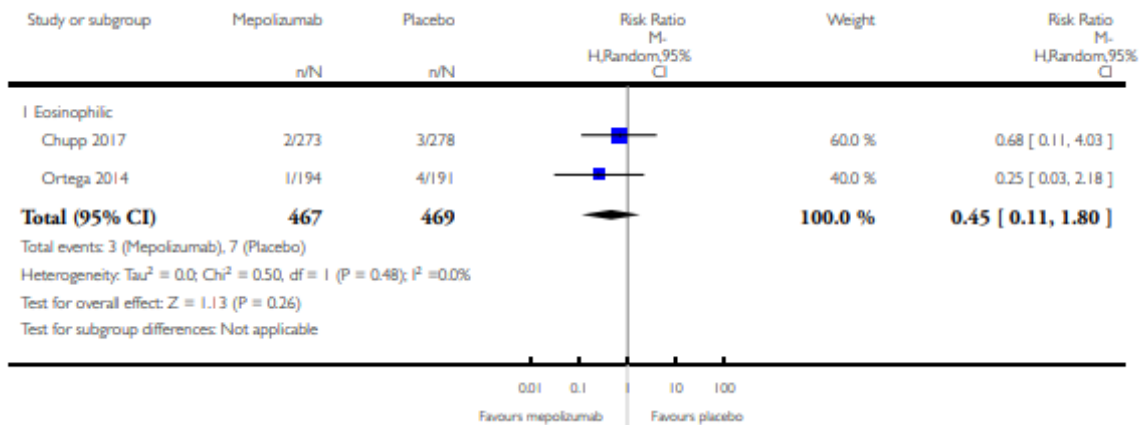


Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Eventos adversos clinicamente significativos

O estudo de Farne reportou que não houve diferença estatisticamente significativa entre mepolizumabe e placebo quanto aos eventos adversos clinicamente significativos, definidos como aqueles que levam os participantes a interromper a intervenção (Razão de taxas: 0,45; IC 95% 0,11 a 1,80) (Farne *et al.*, 2017) (Figura 19). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada moderada (Figura 5).

Figura 19: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho eventos clinicamente significativos.



Fonte: Farne *et al.*, 2017

Tratamento com corticosteroide oral (OCS)

Para avaliar a necessidade de uso de corticosteroide oral, a metanálise de Henriksen e col. (2018) considerou apenas o estudo de Bel e col. (2014). Como resultado, foi observada uma redução mediana de OCS de 50% (IC 95% 20 a 75) em comparação com 0% de redução (IC 95% -20 a 33.3) no grupo placebo. Os autores realizaram uma análise do percentual de pacientes que apresentaram redução de $\geq 50\%$ no tratamento com OCS. A diferença relativa encontrada foi de 1,61 (IC 95%: 1,07 a 2,41) a favor do mepolizumabe (22/66 no grupo placebo experimentaram uma redução de $\geq 50\%$ na OCS em comparação com 37/69 no grupo de mepolizumabe). Em relação a descontinuação do uso de OCS, no grupo do mepolizumabe, 10 dos 69 doentes foram descontinuados, enquanto 5 dos 66 foram descontinuados no grupo placebo, o que representou uma diferença relativa de 1,91 (IC 95% 0,69 a 5,30) a favor do grupo mepolizumabe. Isso representou 6,9% (IC95% -2,3 - 32,6%) a favor do mepolizumabe (Henriksen *et al.*, 2018).

). A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos controlados está apresentada na Figura 4. Segundo essa avaliação, os três estudos clínicos (Ortega *et al.*, 2014; Bel *et al.*, 2014; Chupp *et al.*, 2017) controlados

apresentaram baixo risco de viés. Os demais estudos clínicos não apresentaram braço controle, e, portanto, não foram avaliados com a ferramenta Cochrane.

Figura 4: Risco de viés dos três ensaios clínicos controlados.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bel et al. 2014	+	+	+	+	+	+	+
Chupp et al. 2017	+	+	+	+	+	+	+
Ortega et al. 2014	+	+	+	+	+	+	+

Fonte: Elaboração própria.

Khatri *et al.*, 2018

O estudo de Khatri e colaboradores (2018), denominado COLUMBA, tem como objetivo avaliar a segurança e eficácia de mepolizumabe a longo prazo em pacientes com asma eosinofílica grave. Trata-se de um estudo multicêntrico, aberto, realizado em pacientes que participaram previamente no estudo DREAM (Pavord *et al.*, 2012). Durante o estudo, todos os pacientes receberam mepolizumabe 100 mg por via subcutânea (SC), de 4 em 4 semanas, independentemente do regime de tratamento anterior, até atingir um critério para não utilizar mais o medicamento, definido pelo protocolo. O estudo incluiu 347 pacientes para uma média de 3,5 anos de acompanhamento (máximo: 4,5 anos; total da exposição: 1.201 pacientes-ano). Os desfechos de segurança avaliados pelo estudo incluíram a frequência de EAs, EAs graves e EAs de interesse especial. Os desfechos de eficácia incluíram taxa de exacerbação anualizada, alterações desde o

início do estudo no escore do Questionário de Controle da Asma (ACQ) -5 e contagem de eosinófilos no sangue. A imunogenicidade também foi avaliada.

Os EAs durante o tratamento foram relatados em 94% dos pacientes (taxa ajustada por exposição: 3.688 eventos/1000 pacientes-ano). Os EA mais relatados no tratamento foram infecção do trato respiratório, cefaleia, bronquite e piora da asma. Setenta e nove (23%) pacientes apresentaram ≥ 1 SAE durante o tratamento; houve 6 mortes, porém nenhuma foi avaliada como relacionada ao mepolizumabe. Para doentes com mais de 156 semanas de inclusão no estudo, a taxa de exacerbação foi de 0,74 eventos/ano (semanas 0-156), uma redução de 56% em relação ao período de ausência de tratamento entre o fim do estudo DREAM e início do COLUMBA. Em todos os pacientes, na primeira avaliação pós-linha de base, a pontuação média do ACQ-5 foi reduzida em 0,47 pontos e a contagem de eosinófilos no sangue em 78%, com melhorias semelhantes mantidas durante todo o estudo. Os perfis de segurança, imunogenicidade e eficácia foram duradouros e semelhantes aos ensaios clínicos controlados por placebo anteriores.

- EA: 326 (94%) dos 347 pacientes relataram pelo menos um evento adverso durante o tratamento com mepolizumabe, sendo os eventos mais relatados: infecção do trato respiratório (n=231 [67%]), cefaleia (n=99 [29%]); piora da asma (n=94 [27%]) e bronquite (n=73 [21%]).

- EAG: 79 (23%) pacientes tiveram um EAG durante o tratamento a longo prazo com mepolizumabe. Seis óbitos foram relatados: um paciente teve morte súbita; um paciente morreu de parada respiratória; um paciente morreu de obesidade mórbida, asma crônica e apneia do sono; um paciente morreu de infarto do miocárdio; um paciente morreu de insuficiência cardíaca aguda; e um paciente morreu de uma exacerbação grave da asma. Nenhum EAG foi relacionado ao tratamento.

Chupp *et al.*, 2017

O estudo de Chupp e colaboradores (2017), denominado MUSCA, avaliou a eficácia de mepolizumabe na qualidade de vida de pacientes com asma eosinofílica grave. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, triplo cego (pacientes, pesquisadores e avaliadores foram cegados; nenhum deles sabia para qual tratamento o paciente estava alocado), controlado por placebo e foi o primeiro ensaio que investigou a eficácia de mepolizumabe tendo a qualidade de vida como desfecho primário.

830 pacientes foram recrutados em 146 hospitais em 19 países de todo o mundo entre dezembro de 2014 e novembro de 2015. Os critérios de inclusão foram: pacientes deveriam ter idade ≥ 12 anos com diagnóstico de asma eosinofílica grave, dependentes de corticoterapia inalatória associada a outros medicamentos para controle da doença e terem apresentado pelo menos dois episódios de exacerbação da asma nos últimos 12 meses. Foram excluídos pacientes com história atual ou prévia de tabagismo. Do total

de pacientes recrutados, 556 foram randomizados ou para o tratamento com mepolizumabe subcutâneo na dose de 100mg (n=276) ou para o grupo placebo (n=280). Em ambos os grupos, os tratamentos foram associados à terapia padrão. O medicamento foi administrado a cada quatro semanas, durante 24 semanas (dose final na 20ª semana).

Chupp e colaboradores (2017) avaliaram como desfecho primário a qualidade de vida relacionada à saúde medida pela mudança média do *baseline* até a semana 24 da pontuação do St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Outros desfechos avaliados foram a função pulmonar, mensurado pela mudança média do VEF₁ pré-broncodilatador, mudança média do baseline na pontuação do ACQ-5, da Capacidade Vital Forçada pré e pós broncodilatador, do fluxo expiratório forçado pré-broncodilatador e a proporção de respondentes do SGRQ, isto é, pacientes que atingiram uma redução maior ou igual a quatro pontos do baseline no SGRQ. Os resultados foram avaliados por intenção de tratar.

O grupo que recebeu mepolizumabe apresentou significativa melhora na qualidade de vida em comparação ao placebo. Outros desfechos clínicos também foram avaliados, como função pulmonar medida pela mudança do VEF₁ pré-dose de broncodilatador, controle da asma medido pelo ACQ-5, taxa anual de exacerbações graves e taxa anual de exacerbações clinicamente significativas, evidenciando o benefício clínico de mepolizumabe. Para a taxa de hospitalização anual, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Quanto ao perfil de segurança, os efeitos adversos foram mais comuns no grupo placebo do que no mepolizumabe, não havendo relato de óbitos durante o estudo.

- EA: 192 (70%) dos 273 pacientes no grupo mepolizumabe e 207 (74%) dos 278 do grupo placebo relataram pelo menos um evento adverso, sendo que os eventos mais relatados foram: cefaleia (n=45 (16%) no grupo do mepolizumabe versus 59 (21%) no placebo); nasofaringite (31 (11%) versus 46 (17%) no placebo).

- EAG: 15 (5%) e 22 (8%) pacientes tiveram um EAG com mepolizumabe e placebo respectivamente; dos quais 12 foram relacionados à asma, 3 (1%) no grupo mepolizumabe versus 9 (3%) no placebo.

Bel et al., 2014

O estudo denominado SIRIUS (*Steroid Reduction with Mepolizumab Study*) comparou o efeito de mepolizumabe 100 mg SC *versus* placebo associados à terapia padrão na redução do uso de corticoide oral em pacientes com asma eosinofílica grave. Trata-se de um ECR, duplo cego, multicêntrico. Foram inicialmente selecionados 135 pacientes com idade entre 16 e 70 anos. Os pacientes elegíveis tinham histórico de pelo menos seis meses de tratamento de manutenção com corticoide sistêmico (5 a 35 mg de prednisona por dia ou equivalente) e apresentavam inflamação eosinofílica, determinada pelo nível de

eosinófilos no sangue de ≥ 300 células/ μL no período de 12 meses anteriores ao recrutamento ou ≥ 150 células/ μL durante a fase de otimização do estudo. Todos os pacientes eram tratados com dose alta de CI associado a outro medicamento de controle.

O estudo foi dividido em quatro fases: otimização, indução, redução e manutenção. A fase inicial do estudo foi chamada de fase de otimização, desenhada para determinar a menor dose de corticoide associada ao controle adequado da doença. Nesta fase, a dose de corticoide oral dos pacientes foi reduzida gradualmente até ocorrer uma primeira exacerbação ou um aumento de 0,5 pontos no ACQ, e então, os pacientes foram randomizados para receberem MEPOLIZUMABE 100 mg SC ou placebo SC (associados à terapia padrão de manutenção com dose alta de CI associado a outro medicamento de controle) a cada 4 semanas. Na fase de indução subsequente, os pacientes continuaram recebendo a dose de corticoide oral otimizada na fase inicial mais o medicamento de estudo designado na randomização. Posteriormente, realizou-se a redução da dose de corticoide oral de forma gradativa e, na fase final de manutenção, não houve redução adicional da dose do corticoide oral.

O objetivo primário do estudo foi avaliar, nas semanas 20 a 24 (fase de manutenção), o percentual de redução da dose diária de corticoide oral comparada a dose determinada na fase de otimização (mínima dose para manter o controle da asma). Para mensurar este objetivo, foram consideradas as seguintes categorias de redução de dose nos resultados: 90 a 100% de redução, 75 a menos de 90%, 50 a menos de 75%, mais de 0 a menos de 50%, sem redução da dose de corticoide oral, falta de controle da asma nas semanas 20 a 24 ou saída do tratamento.

Na randomização, 69 pacientes foram alocados para receber 100mg de mepolizumabe por via SC e 66 pacientes para receber placebo. As características biológicas e clínicas dos pacientes nos dois grupos foram semelhantes à exceção da maior seleção de mulheres no grupo que recebeu mepolizumabe ($n=44$; 64%) *versus* placebo ($n=30$; 45%, $p=0,04$). Não foram apontadas limitações no estudo em decorrência desta diferença. No grupo do mepolizumabe, 3(4%) pacientes saíram do estudo por eventos adversos relatados, enquanto que no grupo placebo 4 pacientes (6%) foram perdidos, sendo 3 por relatos de eventos adversos e um que se retirou do estudo, restando 128 pacientes que completaram a pesquisa. Todos os desfechos foram analisados por intenção de tratar.

Pacientes recebendo MEPOLIZUMABE 100 mg SC tiveram maiores reduções de dose diária de corticoide oral em comparação ao grupo que recebeu placebo: redução de 90 a 100% na dose (23% *versus* 11%) e redução de 70% a menos de 90% (17% *versus* 8%). A razão de chances (odds ratio, OR) de uma redução na categoria de dose de corticoide oral foi 2,39 vezes maior no grupo de MEPO 100 mg SC do que no grupo placebo (IC 95%, 1,25 a 4,56; $p=0,008$). Mais pacientes do grupo placebo não apresentaram

redução de dose de CO, tiveram descontrole da asma ou saíram do estudo em comparação ao grupo que recebeu MEPO 100 mg SC (56% versus 36%).

A mediana de redução percentual em relação ao *baseline* na dose diária de corticoide oral foi de 50% (IC 95%, 20 a 75; $p=0,007$) entre os pacientes no grupo de MEPO 100 mg SC, comparado com o grupo placebo que não apresentou redução ($p=0,007$). Adicionalmente, o tratamento com MEPO 100 mg SC foi estatisticamente superior em relação ao placebo em todos os desfechos secundários, exceto para o desfecho de redução de 100% da dose. Ou seja, mepolizumabe foi superior tanto para o percentual de pacientes que obtiveram redução $\geq 50\%$ da dose de CO (54% vs. 33%; OR 2,26, IC 95%: 1,10 a 4,65, $p=0,03$) quanto para aqueles que tiveram redução de dose para 5 mg ou menos de prednisona (54% vs. 32%; OR 2,45, IC 95%: 1,12 a 5,37, $p=0,02$), respectivamente.

A taxa anual de exacerbações clinicamente significativas foi de 1,44 para o grupo MEPO 100 mg SC e 2,12 para o grupo que recebeu placebo, ou seja, MEPO 100 mg SC resultou em redução estatisticamente significativa das exacerbações (rate ratio [RR] 0,68; IC 95%, 0,47 a 0,99; $p=0,04$), apesar da redução do uso de corticoide oral neste grupo. Na semana 24, observou-se ainda melhora na qualidade de vida com MEPO 100 mg SC através da redução na pontuação do SGRQ de -5,8 pontos comparado ao grupo que recebeu placebo (IC 95%, -10,6 a -1,0; $p=0,02$). Mepolizumabe resultou também em melhora no controle da doença, com redução de -0,52 pontos no ACQ-5 na semana 24 (IC 95%, -0,87 a -0,17, $p=0,004$). Mepolizumabe reduziu significativamente a contagem de eosinófilos ao longo do estudo ($p<0,001$). O VEF1 manteve-se estável durante o estudo.

Quanto ao perfil de segurança, assim como nos outros ECR não houve diferenças significativas quando se compararam os dois grupos avaliados.

- EA: eventos não relacionados à asma ocorreram em 83% ($n=57$) no grupo mepolizumabe versus 91% ($n=61$) no placebo. Os EA mais frequentes foram cefaleia e nasofaringite. Foram relatadas reações sistêmicas por quatro pacientes no grupo mepolizumabe e três pacientes no grupo placebo. Seis pacientes tiveram reações no local da injeção, quatro no grupo mepolizumabe e dois no grupo placebo.

- EAG: os EAG mais comuns foram exacerbações por asma que necessitaram de hospitalização ($n=7$) e pneumonia ($n=3$). Todos ocorreram no grupo placebo. Houve também um óbito (2%) no grupo placebo por hemorragia gastrointestinal e aspiração. No grupo mepolizumabe não foram relatados óbitos. Durante o tratamento foram relatados 12 EAG no grupo placebo (18%) e um evento no grupo mepolizumabe (1%).

Ortega *et al.*, 2014

O MENSA (*Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma*) foi um ECR de fase III, multicêntrico, duplo-cego e duplo simulado, com duração de 32 semanas (fase de tratamento) e mais

um período de *follow-up* de 8 semanas (fase de segurança). O estudo avaliou a eficácia de mepolizumabe (MEPO) em pacientes de 12 a 82 anos com asma eosinofílica grave e, para isso, foram randomizados para um dos três braços disponíveis: MEPO 75 mg IV, MEPO 100 mg SC ou placebo, sendo todos administrados a cada quatro semanas. A terapia padrão foi administrada em todos os grupos. Como parte do desenho duplo-simulado, o grupo MEPO SC recebeu também placebo IV, o grupo MEPO IV recebeu também placebo SC e o grupo placebo teve administração IV e SC.

Os critérios de elegibilidade foram: pacientes elegíveis tinham entre 12 e 82 anos, diagnóstico clínico de asma realizado por um médico e um $VEF_1 < 80\%$ do valor predito (no caso de pacientes adultos) ou um $VEF_1 < 90\%$ do valor predito ou uma razão $VEF_1/CVF < 0,8$ (para adolescentes < 18 anos). A eosinofilia foi considerada como contagem de eosinófilos no sangue periférico ≥ 150 células/ μL no início do estudo ou ≥ 300 células/ μL em algum momento no ano anterior ao estudo.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia de mepolizumabe na redução das exacerbações clinicamente significativas (aquelas que levaram ao uso ou aumento significativo da dose de corticoide sistêmico por pelo menos 3 dias, hospitalização ou visita à emergência). Avaliou-se ainda a qualidade de vida dos pacientes por meio do questionário SGRQ, o controle da asma por meio do questionário ACQ-5, função pulmonar e segurança. Apesar das diferentes apresentações de mepolizumabe, neste documento será descrito somente os resultados da apresentação SC visto que esta foi a formulação de Nucala, que obteve aprovação regulatória no Brasil.

Após avaliação de elegibilidade e recrutamento de pacientes ($n=580$), 4 pacientes não receberam tratamento, restando 576 pacientes que foram divididos em 194 pacientes para o grupo mepolizumabe SC, sendo que 9 (5%) pacientes não continuaram (4 se retiraram, 1 apresentou reações adversas, 2 tiveram falha terapêutica e houve 2 perdas de seguimento), resultando em 185 pacientes; 191 pacientes no grupo do mepolizumabe IV, dos quais 16 (8%) não seguiram no estudo (9 se retiraram, 1 houve falha terapêutica, 3 por violação do protocolo, 1 foi excluído por médico assistente e 2 outros por perda de seguimento), restando assim 175 pacientes; 191 pacientes foram alocados no grupo placebo, 12 (6%) pacientes não continuaram no estudo (5 se retiraram, 4 tiveram reações adversas, 1 apresentou falha terapêutica e 2 foram excluídos por médicos da equipe), assim este grupo seguiu com 179 pacientes. Todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose da intervenção foram incluídos em uma análise por intenção de tratar ($n=539$).

Mepolizumabe SC apresentou resultados significativamente superiores ao placebo em todos os desfechos estudados. As taxas anuais de exacerbações clinicamente significativas estimadas por paciente foram 0,83 para MEPO 100 mg SC e 1,74 para o grupo placebo. Dessa forma, comparado ao placebo, a redução relativa na taxa de exacerbações para o grupo MEPO 100 mg SC foi de 53% (intervalo de confiança

[IC] 95%: 36 a 65%, $p<0,001$) e, para as exacerbações que resultaram em visita à emergência ou hospitalização, a redução em relação ao placebo foi de 61% ($p=0,02$). Na semana 32, o aumento médio do VEF₁ pré-broncodilatador em relação ao *baseline* foi 98 ml maior nos pacientes recebendo MEPO 100 mg SC do que naqueles recebendo placebo ($p=0,03$). Já o aumento médio do VEF₁ pós-broncodilatador em relação ao *baseline* foi 138 ml maior nos pacientes recebendo MEPO 100 mg SC ($p=0,004$) comparado ao placebo.

Observou-se também melhora significativa na qualidade de vida conforme demonstrado pela redução relativa na pontuação do SGRQ de 7,0 pontos a mais com MEPO 100 mg SC em comparação ao grupo com placebo ($p<0,001$), atingindo a mínima diferença clinicamente importante (MCID) de -4 pontos. Identificou-se ainda melhora no controle da asma expressa pela redução de 0,44 pontos na pontuação do ACQ-5 para o grupo de MEPO 100 mg SC comparado ao grupo placebo ($p<0,001$). Além disso, MEPO 100 mg SC reduziu em 86% a contagem de eosinófilos no sangue.

Seguem dados sobre eventos adversos:

- EA: a incidência geral de EA durante o tratamento foi similar entre os grupos: mepolizumabe SC=78%; mepolizumabe IV=84%; placebo=83%. Os mais comuns foram nasofaringite e cefaleia. Os EA considerados como relacionados ao tratamento ocorreram com uma frequência de 20% no grupo mepolizumabe SC; 17% no grupo mepolizumabe IV e 16% no grupo placebo. A incidência de reação local foi de 9% no grupo MEPOLIZUMABE SC e 3% em cada um dos demais grupos.

- EAG: a incidência de EAG, incluindo aqueles relacionados com a asma foi de 7% no grupo MEPOLIZUMABE IV, 8% no grupo MEPOLIZUMABE SC e 14% no placebo. Em relação a imunogenicidade, foram encontrados anticorpos anti-mepolizumabe em 19 pacientes, 4% no grupo MEPOLIZUMABE IV; 5% no grupo MEPOLIZUMABE SC e 2% no grupo placebo. Nenhum desses pacientes tiveram anticorpos neutralizantes para o mepolizumabe.

Adicionalmente, Shimoda e col. (2017) realizaram uma análise *post-hoc* dos pacientes japoneses que participaram do estudo MENSA (Ortega et al., 2014). Como resultado, o mepolizumabe se mostrou eficaz e bem tolerado nesse subgrupo de pacientes japoneses, produzindo respostas semelhantes à população geral do estudo MENSA.

Ortega e colaboradores (2016) conduziram outra análise *post-hoc* dos estudos DREAM (Pavord et al., 2012) e MENSA (Ortega et al., 2014). Nessa análise, os autores demonstraram uma relação estreita entre a contagem inicial de eosinófilos no sangue e a eficácia clínica do mepolizumabe em pacientes com asma eosinofílica grave e com histórico de exacerbações. Como conclusão, os autores sugerem a utilização deste biomarcador para selecionar pacientes com maior probabilidade de atingir importantes resultados de asma com mepolizumabe.

O estudo publicado por Lugogo et al. (2016), também denominado COSMOS, foi um estudo de fase IIIb, caracterizado como um ensaio clínico “open-label” de extensão (conduzido entre maio de 2013 e março de 2015) de dois ECR duplo-cegos, controlados com placebo: o MENSA (ORTEGA, 2014) e o SIRIUS (BEL, 2014). Foi realizado em 139 centros em 19 países do mundo todo.

O objetivo foi avaliar o perfil de segurança (eventos adversos de qualquer natureza) de longo prazo de mepolizumabe administrado por via SC na dose de 100mg a cada 4 semanas por 52 semanas. O tratamento foi administrado em 651 pacientes com asma grave eosinofílica, que haviam completado os ECR supracitados e que continuavam em uso da terapia padrão, isto é, corticoterapia oral ou inalatória além de um controlador adicional. Os pacientes foram avaliados e receberam MEPOLIZUMABE 100mg SC independente do grupo de tratamento recebido nos estudos anteriores: MEPO (64%) ou placebo (36%). Ao fim do estudo COSMOS, a mediana de exposição cumulativa a MEPO foi de 17,6 meses (1-22 meses).

Além dos desfechos de segurança, o estudo COSMOS avaliou ainda desfechos de eficácia, como a taxa anual de exacerbações pela doença necessitando ou não de visita a serviço de emergência e/ou hospitalização, controle da asma medido pelo ACQ-5, durabilidade (manutenção da resposta clínica), redução (em mg) na dose de corticoide oral, VEF₁, contagem de eosinófilos periféricos e imunogenicidade pela mensuração de anticorpos anti-mepolizumabe, inclusive neutralizantes.

No estudo COSMOS, os pesquisadores optaram por não realizar análises estatísticas comparativas entre os desfechos avaliados, pois não havia um braço controle atual, isto é, o grupo que poderia ser considerado controle (pacientes que receberam placebo nos estudos anteriores) também passaram a receber a intervenção investigada. Nesse sentido, qualquer comparação deveria ser interpretada com cautela. Os autores relatam que a grande contribuição do ensaio foi demonstrar as evidências de mundo real do uso de mepolizumabe em longo prazo.

Ao longo do estudo, 311 (48%) pacientes apresentaram exacerbação da asma durante o tratamento, representando uma taxa anual de 0,93. Dentre estes, 59 (9%) necessitaram de hospitalização ou visita à emergência, e 39 (6%) necessitaram apenas de hospitalização. A baixa prevalência de exacerbações que necessitaram de hospitalização ou visita à emergência foi consistente com o observado para o tratamento com MEPO durante os estudos MENSA e SIRIUS. Além disso, as taxas de exacerbação foram similares entre os grupos que haviam recebido MEPO ou placebo nos estudos clínicos: 0,90 (0,78–1,04) versus 0,99 (0,83–1,18), respectivamente.

Com relação ao ACQ-5 e ao VEF₁, as melhoras observadas nos estudos clínicos para o grupo que havia recebido MEPO manteve-se nas 52 semanas do estudo COSMOS. No grupo que havia recebido placebo, para ambos os desfechos a melhora observada na primeira avaliação pós-*baseline* se manteve até a semana 52. A contagem de eosinófilos no grupo que havia recebido MEPO se manteve nas 52 semanas do estudo de extensão, enquanto que, no grupo que havia recebido o placebo no estudo anterior, a contagem de eosinófilos reduziu de uma média de 280 (0,926) células/ μ L no *baseline* para uma média de 60 (0,886) células/ μ L na semana 4. Após a descontinuação do tratamento com MEPO (última dose na semana 48), observou-se aumento na pontuação do ACQ-5 reportada na semana 60, indicando piora no controle da asma em relação ao da semana 52.

O estudo demonstrou ainda, por meio de uma avaliação *post hoc*, que o tratamento com mepolizumabe apresentou resposta durável durante o estudo aberto de extensão. Nos pacientes que continuaram a receber MEPO depois do estudo MENSA, a taxa anual de exacerbação permaneceu baixa tanto no ensaio clínico citado quanto na extensão. Nos pacientes que recebiam placebo no MENSA e passaram a receber MEPO na extensão, a taxa anual de exacerbação reduziu após uso de mepolizumabe. A redução da dose de CO alcançada com MEPO durante o SIRIUS (10,0 mg/dia no *baseline* a 2,5 mg/dia no final do estudo) foi mantida na extensão. Nos pacientes que receberam placebo no SIRIUS, a dose média de CO foi reduzida de 12,3 mg/dia no *baseline* para 10,0 mg/dia no final do SIRIUS; e foi reduzida novamente para 5,0 mg/dia nas 52 semanas de tratamento com MEPO no estudo aberto de extensão.

Kurosawa & Sutoh, 2019

Kurosawa e Sutoh conduziram um estudo aberto, com duração de 48 semanas, em pacientes japoneses com asma eosinofílica grave, no período entre junho de 2016 e janeiro de 2018. Dos 32 pacientes incluídos, 9 (28%) estavam há pelo menos 6 meses em uso de manutenção de corticosteroide sistêmico oral (CO) antes de entrar no estudo e 6 (19%) tinham doença respiratória exacerbada por aspirina. Pacientes com histórico de pobre adesão ao tratamento e pacientes fumantes foram excluídos do estudo. Todos os pacientes receberam mepolizumabe por injeção subcutânea na semana 0 do estudo, em seguida, a cada 4 semanas até a semana 44.

Durante as 48 semanas de estudo, nenhum paciente abandonou o tratamento com mepolizumabe devido à ocorrência de eventos adversos (desfecho primário) e todos os pacientes permaneceram em tratamento sem a ocorrência de exacerbações graves relacionadas à asma, definida com piora da asma necessitando de corticosteroide sistêmico ou visita ao pronto-socorro e/ou hospitalização. A porcentagem do valor previsto de FEV₁ aumentou de forma estatisticamente significativa, mas o estudo não esclarece se

esse pequeno aumento foi clinicamente relevante. Os 9 pacientes anteriormente em uso de manutenção de CO puderam interromper seu uso, sem a ocorrência de exacerbação. A contagem sanguínea de eosinófilos foi reduzida, com redução sustentada na semana 48. O nível sanguíneo de quimiocina do timo regulada por ativação (TARC), avaliado como possível marcador específico para o tratamento com mepolizumabe na asma eosinofílica grave, não se alterou durante o estudo.

Erro! Autoreferência de indicador não válida.: Descrição dos ensaios clínicos.

Autor, ano, fonte de financiamento	Desenho	CrITÉRIOS de inclusão de pacientes	Tratamentos	N	Desfechos avaliados	Duração do estudo
Kurosawa & Sutoh, 2019 Financ: Nenhum recurso recebido.	Estudo aberto de comparação “antes e depois” em pacientes japoneses	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes diagnosticados com asma brônquica; ≥ 2 exacerbações da asma no ano anterior (tratadas com corticosteroide sistêmico, oral ou intravenoso, por mais de 3 dias; ou necessitando de visita ao pronto-socorro e/ou hospitalização), em uso de CI em dose alta (fluticasona ≥ 500µg ou equivalente) +β2LA por 12 meses antes do estudo e com contagem sanguínea de eosinófilos ≥ 150 células/µL no momento da triagem ou ≥ 300 células/µL em algum momento no ano anterior 	Mepolizumabe (SC) administrados a cada 4 semanas, a partir da semana 0 até a semana 44, em adição ao tratamento padrão, ajustado de acordo com a decisão médica	32	Primário: Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos Secundários: <ul style="list-style-type: none"> Ocorrência de exacerbações graves* VEF₁ Contagem sanguínea de eosinófilos Descontinuação do CO Níveis sanguíneos de quimiocina do timo regulada por ativação (TARC) 	48 semanas
Chupp et al., 2017 (MUSCA) Financ: GSK	ECR Fase IIIb, multicêntrico	<ul style="list-style-type: none"> Idade ≥ 12 anos; Diagnóstico de asma grave eosinofílica; História de pelo menos duas exacerbações que necessitaram de tratamento nos últimos 12 meses, apesar do uso regular de altas doses de CI associado a outros medicamentos de controle. 	Mepolizumabe 100 mg (SC) Placebo (SC)	274 277	<u>Primário:</u> Efeitos na QVRS <u>Secundários:</u> VEF ₁ , CVF, FEF 25-75, exacerbações, segurança	24 semanas
Lugogo et al., 2016 (COSMOS) Financ: GSK	Ensaio clínico aberto, fase IIIb, extensão dos estudos MENSA (Ortega, 2014) e SIRIUS (Bel, 2014),	<ul style="list-style-type: none"> Idade ≥ 12 anos; Ter completado os estudos MENSA ou SIRIUS; Tratamento com CI e outro medicamento de controle durante o estudo. 	Uso prévio de mepolizumabe (SC) Uso prévio de placebo (SC)	368 217	<u>Primário:</u> perfil de segurança <u>Secundários:</u> <ul style="list-style-type: none"> Taxa anual de exacerbações; Dose de corticoide oral; Pontuação do ACQ-5; VEF₁; Contagem de eosinófilos periféricos; 	52 semanas

Autor, ano, fonte de financiamento	Desenho	Critérios de inclusão de pacientes	Tratamentos	N	Desfechos avaliados	Duração do estudo
	multicêntrico				<ul style="list-style-type: none"> Imunogenicidade. 	
Khatri et al., 2018 (COLUMBA) Financ: GSK	Estudo aberto de longo prazo	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico de asma grave eosinofílica; Participantes do estudo DREAM (Pavord, 2012). 	Mepolizumabe 100 mg (SC)	347	<p><u>Primário:</u> frequência de todos os eventos adversos, incluindo os graves e eventos de interesse (reações sistêmicas, reação no local da injeção, infecções oportunistas, neoplasias malignas e distúrbios cardíacos).</p> <p><u>Secundários:</u> parâmetros de eletrocardiograma, dados laboratoriais, sinais vitais e imunogenicidade a mepolizumabe.</p>	Média de 3,5 anos, máximo de 4,5 anos
Bel et al., 2014 (SIRIUS) Financ: GSK	ECR fase III, multicêntrico	<ul style="list-style-type: none"> Ao menos 6 meses de tratamento: CS (5 a 35 mg/dia de prednisona ou equivalente); Tratamento em altas doses de CI associado a outro controle; Inflamação eosinofílica definida como eosinófilos ≥ 300 células/μL no ano anterior ao estudo ou ≥ 150 células/μL na fase inicial do estudo. 	Mepolizumabe 100 mg (SC) Placebo (SC)	66 62	<p><u>Primário:</u> dose de glicocorticoide</p> <p><u>Secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dose diária de corticoide oral; Taxa anual de exacerbações; Pico de Fluxo Expiratório (PFE) e VEF₁; Pontuação em ACQ-5 e SGRQ; Segurança e imunogenicidade. 	24 semanas
Ortega et al., 2014 (MENSA) Financ: GSK	ECR fase III, multicêntrico	<ul style="list-style-type: none"> Idade ≥ 12 anos; Diagnóstico médico de asma; Contagem de eosinófilos ≥ 150 células/μL no sangue periférico na fase de triagem do estudo ou ≥ 300 células/μL no ano anterior; VEF₁ $< 80\%$ do valor predito (adultos) ou $< 90\%$ do valor predito ou uma razão VEF₁/CVF $< 0,8$ (adolescentes < 18 anos); Os pacientes deveriam ter um ou mais dos seguintes testes: reversibilidade de VEF₁ $> 12\%$; 	Mepolizumabe 100 mg (SC) Mepolizumabe 75 mg (IV) Placebo (IV e SC)	194 191 179	<p><u>Primário:</u> taxa anual de exacerbação.</p> <p><u>Secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Taxa anual de exacerbações graves*; Pico de Fluxo Expiratório (PFE) matutino; VEF₁ 	32 semanas

Autor, ano, fonte de financiamento	Desenho	Crítérios de inclusão de pacientes	Tratamentos	N	Desfechos avaliados	Duração do estudo
		<p>resultados positivos na provocação com metacolina ou manitol na visita 1 ou 2 ou no ano anterior e variabilidade do VEF₁ ($\geq 20\%$) entre duas visitas nos últimos 12 meses;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos duas exacerbações por asma no ano anterior, tratadas com CS, apesar do tratamento com pelo menos 880 µg de propionato de fluticasona ou o equivalente para inalações por dia e pelo menos 3 meses de tratamento com um controlador adicional. 			<ul style="list-style-type: none"> • Pontuação total do SGRQ; • Pontuação total do ACQ-5; • Questionário de resposta global preenchido pelos médicos assistentes; • Contagem de eosinófilos no sangue periférico e • Segurança. 	

*Exacerbação grave definida com piora da asma necessitando de corticosteroide sistêmico (VO ou IV) ou visita à emergência e/ou hospitalização.

Resultado por **desfecho**

A avaliação da qualidade das evidências por desfecho (exacerbação da asma, qualidade de vida, função pulmonar e eventos adversos que

levaram a descontinuação do tratamento) foi realizada pelo estudo de Farne e col. (2017), e, portanto, não foi necessário proceder nova análise (Figura 5).

Figura 6: Sumário dos achados da comparação de mepolizumabe subcutâneo versus placebo por desfecho.

Mepolizumab (SC) compared to placebo for asthma

Patient or population: people with asthma

Setting: community

Intervention: mepolizumab (SC)

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with mepolizumab (SC)				
Rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean rate in the placebo group was 1.48 events per participant per year ^a	The mean rate in the intervention group was 0.81 fewer events per participant per year (95% CI 0.66 fewer to 0.94 fewer)	Rate ratio 0.45 (0.36 to 0.55)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Rate of exacerbations requiring emergency department treatment or admission Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean rate in the placebo group was 0.15 events per patient per year ^b	The mean rate in the intervention group was 0.10 fewer events per participant per year (95% CI 0.05 fewer to 0.12 fewer)	Rate ratio 0.36 (0.20 to 0.66)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Health-related quality of life (ACQ) Scale from: 0 to 6 (lower is better) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -0.4 to -0.5 units	The mean in the intervention group was -0.42 units fewer (-0.56 fewer to -0.28 fewer)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference
Health-related quality of life (SGRQ) Scale from: 0 to 100 (lower is better) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -7.9 to -9.0 units	The mean change in the intervention group was -7.4 units fewer (-9.5 fewer to -5.29 fewer)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 4 is considered the minimum clinically significant difference
Pre-bronchodilator FEV ₁ (L) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from 0.086 L (\pm 0.031 L) to 0.120 L (0.047 to 0.192 L)	The mean difference from placebo was a further 0.11 L (0.06 L to 0.17 L)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events leading to discontinuation Follow-up: range 24 to 32 weeks	15 per 1000	7 per 1000 (2 to 27)	Risk ratio 0.45 (0.11 to 1.80)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

ACQ: Asthma Control Questionnaire; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; RR: risk ratio; SC: subcutaneous; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^aRounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 1.21 and 1.74.

^bRounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 0.10 and 0.20.

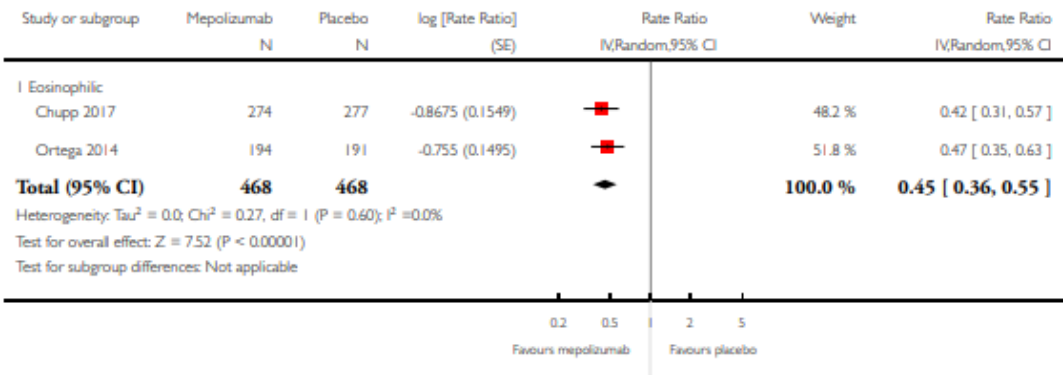
^cThe mean difference (-0.42) is smaller than the minimum clinically significant difference (a reduction of 0.5 points).

Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Exacerbação da asma

A taxa de exacerbação clinicamente significativa é definida como aquela em que há a necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos (2 vezes a dose já utilizada por pelo menos 3 dias para pacientes que fazem uso de CO de manutenção e em qualquer dose para pacientes que não fazem uso de CO de manutenção) e/ou visita à emergência e/ou hospitalização . No estudo de Farne e col. (2017), para avaliar o efeito do mepolizumabe para esse desfecho, foram utilizados os estudos de Ortega e col. (2014) e Chupp e col. (2017). Como resultado, o mepolizumabe produziu um efeito estatisticamente significativo quando comparado ao placebo (Razão de taxas 0,45, IC 95% 0,36 a 0,55) (Farne *et al.*, 2017) (Figura 6). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

Figura 7: Comparação de mepolizumabe subcutâneo versus placebo, desfecho exacerbação da asma com necessidade de uso de corticosteroide sistêmico.



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

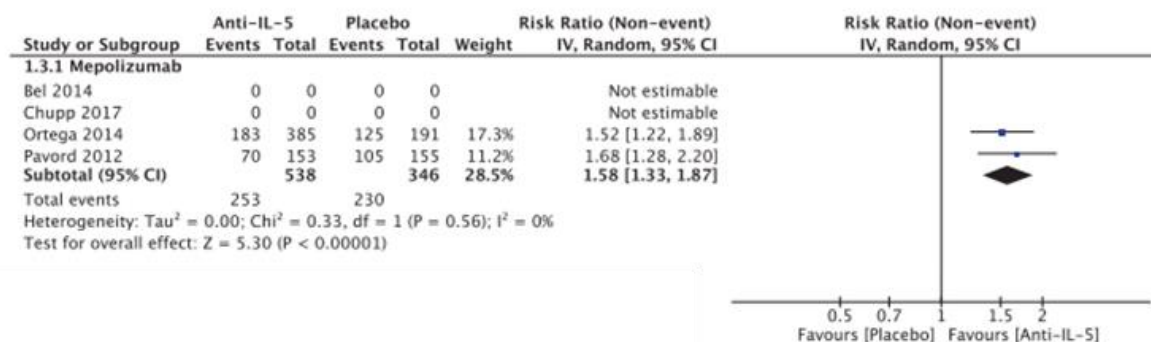
Na metanálise de Henriksen e col. (2018), três estudos foram incluídos para avaliar exacerbação: Pavord e col. (2012), Ortega e col. (2014) e Chupp e col. (2017). A razão de taxas de exacerbações anuais foi de 0,47 (IC 95% 0,40 a 0,56) a favor do grupo mepolizumabe. Para proceder a análise de pacientes

que tiveram zero exacerbações, foram considerados os estudos de Ortega (2014) e Chupp (2017). A melhora relativa foi de 1,58 (IC 95% 1,33 a 1,87) na porcentagem de pacientes com 0 exacerbações em favor do mepolizumabe (Henriksen *et al.*, 2018) (Figuras 7 e 8).

Figura 7: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho taxa de exacerbação anual.

Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

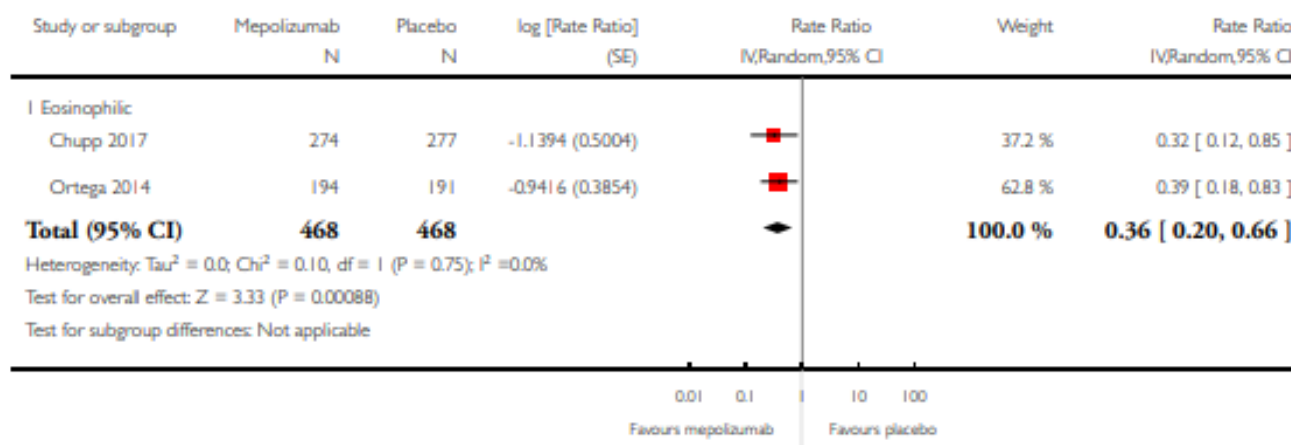
Figura 8: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho porcentagem de pacientes que tiveram zero exacerbações.



Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

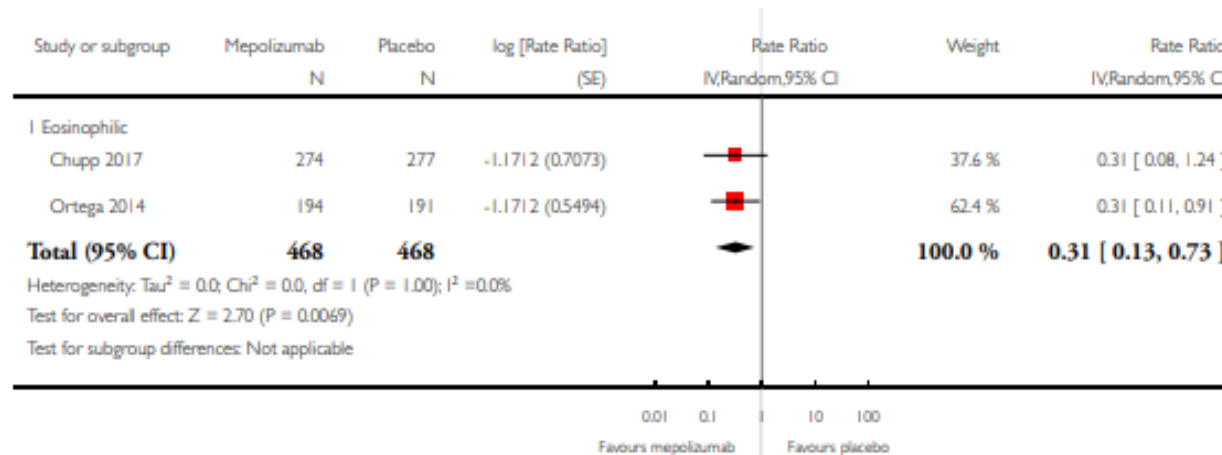
No estudo de Farne e col. (2017), para avaliar a taxa de exacerbações que exigem hospitalização ou visita à emergência, Farne e colaboradores (2017) utilizaram os estudos de Ortega (2014) e Chupp (2017). A taxa de exacerbações com necessidade de hospitalização ou visita à foi significativamente menor no grupo mepolizumabe (Razão de taxas de 0,36; IC 95%: 0,20 a 0,66) em comparação ao placebo, e a taxa de exacerbações que necessitaram hospitalização igualmente foi inferior no grupo mepolizumabe (Razão de taxas de 0,31; IC 95%: 0,13 a 0,73) (Figuras 9 e 10) (Farne *et al.*, 2017). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

Figura 9: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho taxa de exacerbações com necessidade de hospitalização ou visita à emergência



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Figura 10: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho taxa de exacerbações com necessidade de hospitalização



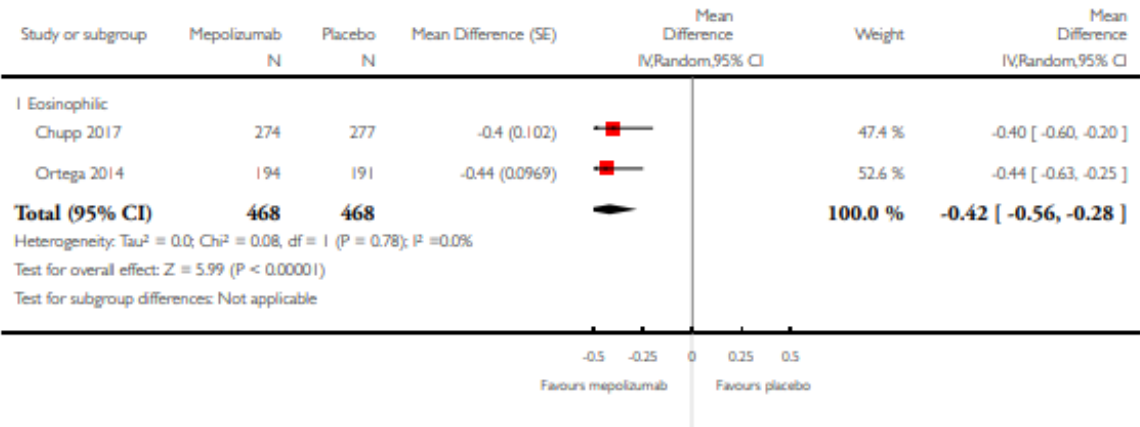
Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Qualidade de vida relacionada à saúde e controle da asma

Na metanálise de Farne e col. (2017), dois estudos (Chupp *et al.*, 2017; Ortega *et al.*, 2014) contribuíram com dados de qualidade de vida relacionada à saúde mensurados pelo instrumento ACQ - *Asthma Control Questionnaire* (Questionário de Controle da Asma). O efeito do mepolizumabe foi estatisticamente significativo em comparação ao placebo no controle da doença (diferença média -0,42; IC 95% -0,56 a -0,28), mas não atingiu a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) de 0,5 pontos no ACQ. A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada moderada (Figura 5).

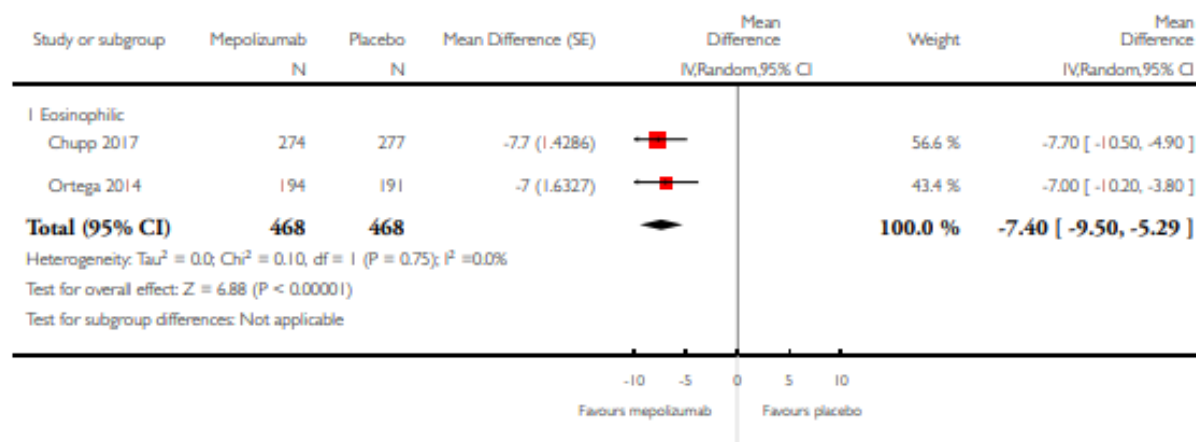
Entretanto, houve melhora estatisticamente e clinicamente significativa (MDCI) na qualidade de vida avaliada por meio do SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) (diferença média: -7,40, 95% IC: -9,50 a -5,29) (a MDCI é de -4 pontos no SGRQ). O SGRQ é um questionário de 50 itens com questões que abrangem três domínios: sintomas, atividade e impactos (psicossociais). O ACQ tem entre cinco e sete itens (há três variações) focadas em sintomas da asma e limitação do fluxo respiratório (Farne *et al.*, 2017) (Figuras 11 e 12). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

Figura 11: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento ACQ.



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

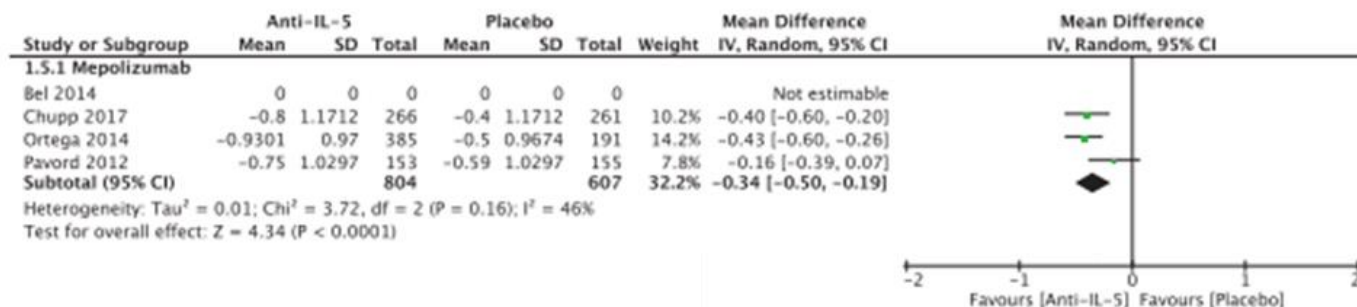
Figura 12: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento SGRQ.



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

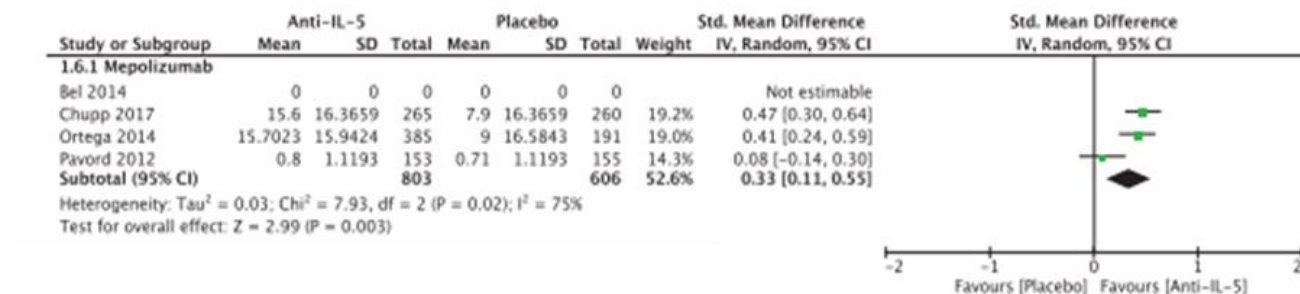
Dados de três estudos que utilizaram o ACQ foram metanalisados por Herinksen para avaliar o controle da asma: Pavord e col. (2012); Ortega e col. (2014); Chupp e col. (2017). Foi observada uma mudança de -0,29 pontos (IC 95% -0,36 a -0,23) no grupo mepolizumabe comparado ao placebo; entretanto essa mudança foi inferior ao efeito mínimo clinicamente importante de 0,5 pontos (Henriksen *et al.*, 2018) Ainda na avaliação de Henriksen e col. (2018), a qualidade de vida foi analisada a partir de três estudos que utilizaram o SGRQ (Ortega *et al.*, 2014; Bel *et al.*, 2014; Chupp *et al.*, 2017) e um estudo que utilizou o Questionário de Qualidade de Vida em Asma (AQLQ) (Pavord *et al.*, 2012). Como resultado, foi observada uma diferença média significativa de 0,33 (IC 95% 0,11 a 0,55) no grupo mepolizumabe (Henriksen *et al.*, 2018) (Figuras 13 e 14).

Figura 13: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento ACQ.



Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Figura 14: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento SGRQ.



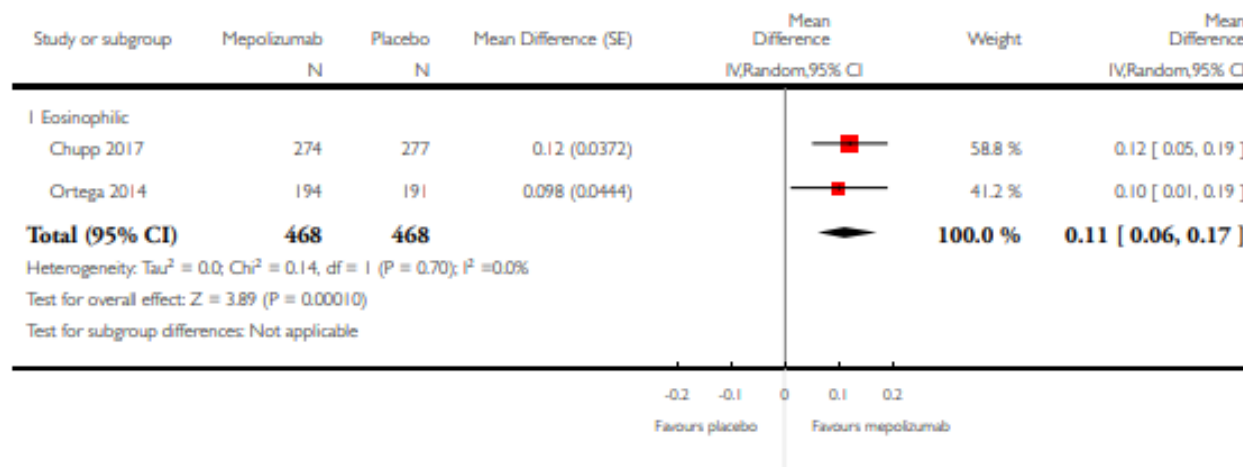
Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Medidas da função pulmonar

Na metanálise de Farne e colaboradores, dois estudos (Ortega, 2014; Chupp, 2017) contribuíram para avaliação do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁). Como resultado, houve um aumento estatisticamente significativo de 110 mL no VEF₁ pré-broncodilatador (ou pré-dose) com a utilização

do mepolizumabe (diferença média 0,11 L; 95% IC: 0,06 a 0,17) (Farne *et al.*, 2017) (Figura 15). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

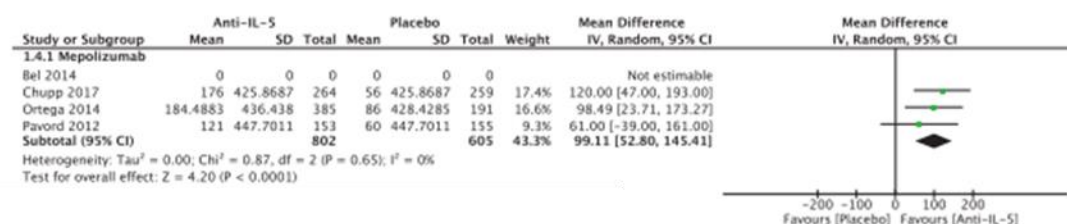
Figura 15: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho VEF₁ pré-broncodilatador.



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Na avaliação da função pulmonar, Henriksen e col. (2018) consideraram 4 estudos com o mepolizumabe: Pavord, 2012; Ortega, 2014; Bel, 2014; Chupp, 2017. Como resultado, houve uma diferença absoluta de VEF₁ de 99,11 ml (IC95%: 52,80 a 145,41) em favor do mepolizumabe comparado ao placebo (Henriksen *et al.*, 2018) (Figura 16).

Figura 16: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho VEF₁.

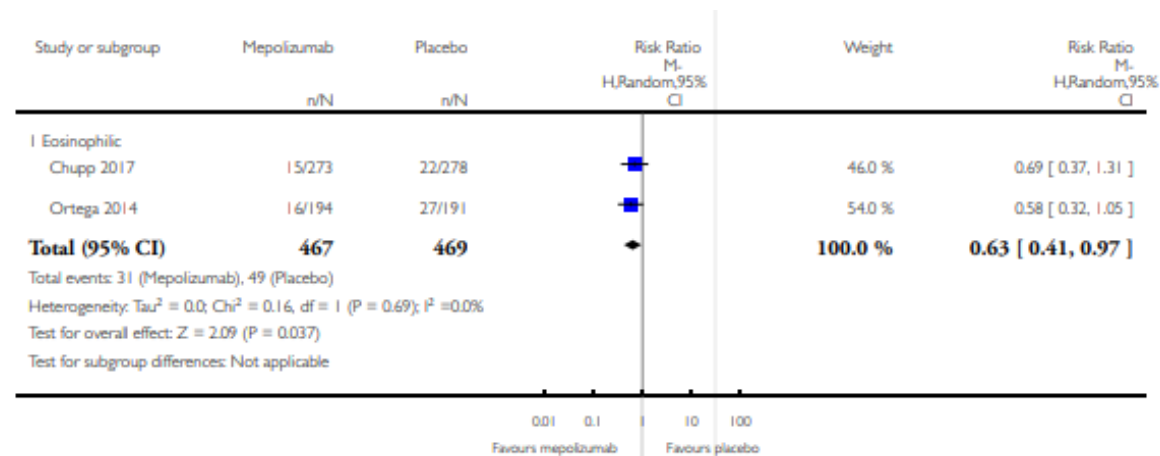


Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Eventos adversos graves

Quanto aos desfechos de segurança, de forma geral, a metanálise de Farne mostrou que houve menos eventos adversos graves (EAG) com o uso de mepolizumabe em relação ao placebo (razão de risco 0,63; IC 95% 0,41 a 0,97) (Farne *et al.*, 2017).

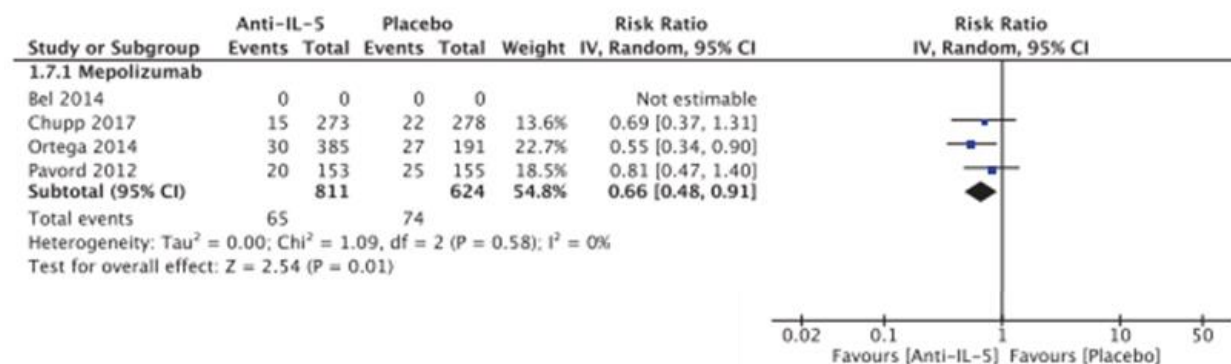
Figura 17: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho eventos adversos graves.



Fonte: Farne *et al.*, 2017

Na metanálise de Henriksen e col. (2018), foram analisados 4 estudos para avaliação de eventos adversos graves: Pavord, 2012; Ortega, 2014; Bel, 2014; Chupp, 2017. Foi observado um efeito positivo do mepolizumabe, com redução de eventos adversos graves (Redução de razão de risco de 0,66; IC 95%: 0,48 a 0,91) (Henriksen *et al.*, 2018) (Figura 18).

Figura 18: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho eventos adversos graves.

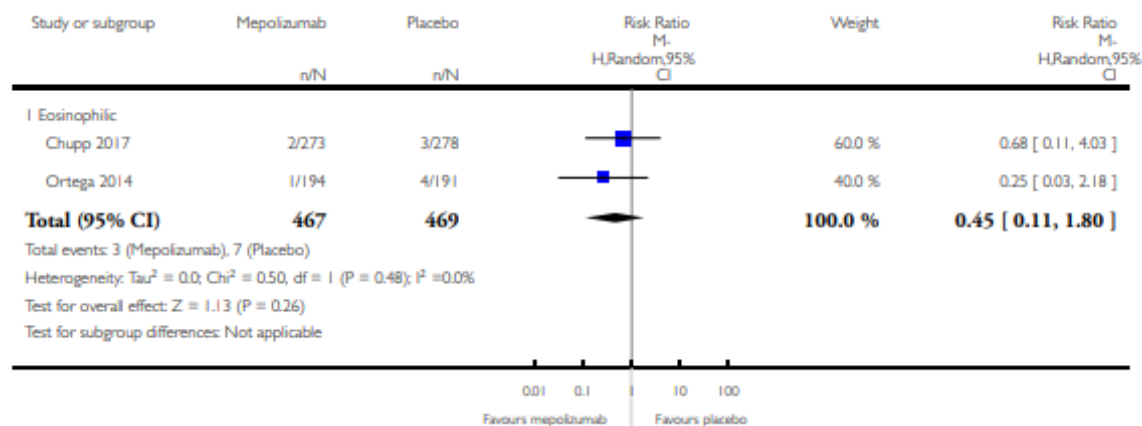


Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Eventos adversos clinicamente significativos

O estudo de Farne reportou que não houve diferença estatisticamente significativa entre mepolizumabe e placebo quanto aos eventos adversos clinicamente significativos, definidos como aqueles que levam os participantes a interromper a intervenção (Razão de taxas: 0,45; IC 95% 0,11 a 1,80) (Farne *et al.*, 2017) (Figura 19). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada moderada (Figura 5).

Figura 19: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho eventos clinicamente significativos.



Fonte: Farne *et al.*, 2017

Tratamento com corticosteroide oral (OCS)

Para avaliar a necessidade de uso de corticosteroide oral, a metanálise de Henriksen e col. (2018) considerou apenas o estudo de Bel e col. (2014). Como resultado, foi observada uma redução mediana de OCS de 50% (IC 95% 20 a 75) em comparação com 0% de redução (IC 95% -20 a 33.3) no grupo placebo. Os autores realizaram uma análise do percentual de pacientes que apresentaram redução de $\geq 50\%$ no tratamento com OCS. A diferença relativa encontrada foi de 1,61 (IC 95%: 1,07 a 2,41) a favor do mepolizumabe (22/66 no grupo placebo experimentaram uma redução de $\geq 50\%$ na OCS em comparação com 37/69 no grupo de mepolizumabe). Em relação a descontinuação do uso de OCS, no grupo do mepolizumabe, 10 dos 69 doentes foram descontinuados, enquanto 5 dos 66 foram descontinuados no grupo placebo, o que representou uma diferença relativa de 1,91 (IC 95% 0,69 a 5,30) a favor do grupo mepolizumabe. Isso representou 6,9% (IC95% -2,3 - 32,6%) a favor do mepolizumabe (Henriksen *et al.*, 2018).

. Principais resultados dos estudos clínicos incluídos na revisão.

Autor, ano Semana de avaliação do desfecho	Tratamento	Características dos pacientes incluídos		Principais Resultados						
		Idade em anos - Média (DP ou Mín- máx)	Gênero Feminino N (%)	Taxa anual de exacerbação ^a	Taxa anual de exacerbações graves ^b	Pontuação SGRQ - Mudança média ^c (EP)	Pontuação ACQ-5 Mudança média (EP)	Redução da dose de CO N (%)		VEF ₁ pré-BD Mudança média ^e em mL (DP)
								Redução de dose	Não redução ^d	
Kurosawa <i>et al.</i> , 2019 Semana 48	Mepo (SC)	68 (27-87) - mediana	16 (50%)	—	0	—	—	100% (9 em 9) pararam de receber CO		72,3 ± 9,1 % (média ± DP) do valor previsto
	Valores <i>baseline</i>			—	≥ 2 no ano anterior	—		9 (28%) pacientes utilizavam CO de manutenção		69,4 ± 11,8 % Do valor previsto p < 0.05
Khatri <i>et al.</i> , 2018	Mepo (SC)	52,2 (10,7)	224 (65%)	0,68	—	—	0,40 (semana 188) a 0,66 (semana 124)	—		44 mL (semana 200)
Chupp <i>et al.</i> , 2017 Semana 24	Mepo (SC)	49,8 (14,0)	149 (54%)	0,51	0,03	- 15,6 (1,0)	- 0,8 (0,1)	—		176 mL (26)
	Placebo	52,1 (12,9)	176 (64%)	1,21	0,1	- 7,9 (1,0)	- 0,4 (0,1)	—		56 mL (26)
	Diferença	—	—	RR = 0,42	RR = 0,32	-7,7	- 0,4	—		120 mL

	(IC 95%)			[0,31 a 0,56]	[0,12 a 0,90]	[-10,5 a -4,9]	[- 0,6 a - 0,2]		[47 a 192]
	p-valor	NI, porém não significativa		p<0,0001	p=0,031	p<0,0001	p<0,0001	–	p=0,001
Bel <i>et al.</i> , 2014 Semana 24	Mepo (SC)	50 (16–74)	44 (64%)	1,44	–	–	–	44 (64%) 25 (36%)	–
	Placebo	50 (28–70)	30 (45%)	2,12	–	–	–	29 (44%) 37 (56%)	–
	Diferença (IC 95%)	–	–	0,68 [0,47 a 0,99]	–	- 5,8 [-10,6 a -1,0]	- 0,52 [- 0,87 a -0,17]	OR = 2,39 [1,25 – 4,56]	114 ml
	p-valor	–	p=0,04	p=0,04	–	p=0,02	p=0,004	p = 0,008	p = 0,15
Ortega <i>et al.</i> , 2014 Semana 32	Mepo (SC)	51 (12–81)	116 (60%)	0,83	0,08	-16,0 (±1,1)	-0,94 (±0,07)	–	183 (± 31)
	Placebo	49 (12–76)	107 (56%)	1,74	0,20	- 9,0 (±1,2)	-0,50 (±0,07)	–	86 (± 31)
	Diferença (IC 95%)	–	–	0,53 [36 a 65]	61% ^e [17% a 82%]	-7,0 [-10,2 a -3,8]	-0,44 [-0,63 a -0,25]	–	98 [11 a 184]
	p-valor	NI, porém não significativa		p <0,001	p = 0,02	p < 0,001	p < 0,001	–	p = 0,03
Lugogo <i>et al.</i> , 2016 Semana 52	Mepo prévio	51.6 (14.1)	235 (57%)	0,90 [0,78 a 1,04]	33 (8%) ^f	–	0,04 (0,96)	18 (32%) pararam de receber CO	-13 (374)
	Placebo prévio	50,4 (13,4)	125 (53%)	0,99 [0,83 a 1,18]	26 (11%) ^f	–	-0,30 (1,00)	16 (28%) pararam de receber CO	100 (448)
	Diferença (IC 95%)	Diferenças na pontuação inicial de ACQ-5, VEF ₁ e EOS devem-se aos tratamentos recebidos previamente nos estudos MENSA e SIRIUS.		–	–	–	–	–	–
	p-valor			–	–	–	–	–	–

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; BD: broncodilatador; CO: Corticoide Oral; CS: Corticoide Sistêmico; EOS: eosinófilos medidos no sangue periférico; EP: Erro Padrão; NI: não informado; SC: subcutâneo; SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; VEF1: Volume Expiratório Forçado em 1 segundo

^aTaxa de exacerbações clinicamente relevantes = aquelas que necessitaram de CO, visitas à emergência ou internações hospitalares; ^bTaxa de exacerbações graves = aquelas que resultaram em visitas à emergência ou internações hospitalares; ^c média dos mínimos quadrados; ^d Pacientes nos quais não houve redução de dose de CO, ou manteve-se a falta de controle ou perda de seguimento.

^e percentual de redução comparado com o grupo placebo; ^f N(%) de pacientes que tiveram exacerbações que necessitaram de visitas à emergência ou internações hospitalares; ^g População por intenção de tratar

(ITT). O estudo não reportou por grupos de tratamento, pois o dado está disponível nas referências 28 e 32; ^h Resultados para pacientes com EOS ≥ 150 células/ μ L; ⁱ Resultados de SGRQ foram reportados apenas pelo MENSA.

Resultado por desfecho

A avaliação da qualidade das evidências por desfecho (exacerbação da asma, qualidade de vida, função pulmonar e eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento) foi realizada pelo estudo de Farne e col. (2017), e, portanto, não foi necessário proceder nova análise (Figura 5).

Figura 6: Sumário dos achados da comparação de mepolizumabe subcutâneo versus placebo por desfecho.

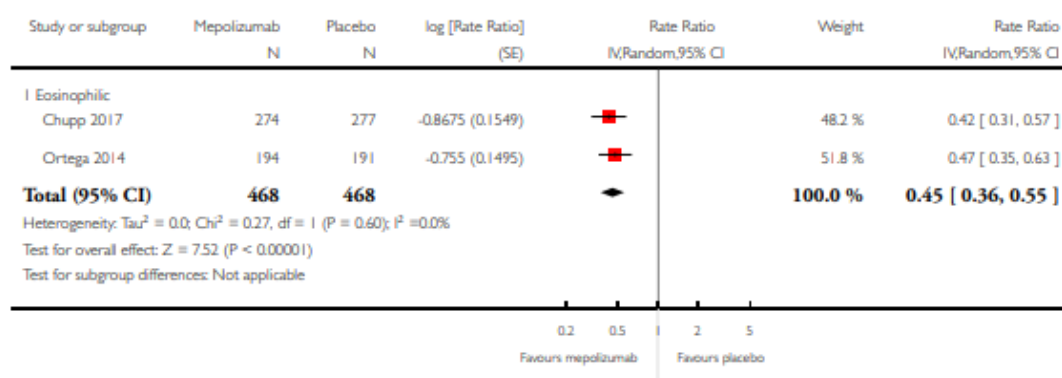
Mepolizumab (SC) compared to placebo for asthma						
Patient or population: people with asthma Setting: community Intervention: mepolizumab (SC) Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with mepolizumab (SC)				
Rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean rate in the placebo group was 1.48 events per participant per year ^a	The mean rate in the intervention group was 0.81 fewer events per participant per year (95% CI 0.66 fewer to 0.94 fewer)	Rate ratio 0.45 (0.36 to 0.55)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Rate of exacerbations requiring emergency department treatment or admission Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean rate in the placebo group was 0.15 events per patient per year ^b	The mean rate in the intervention group was 0.10 fewer events per participant per year (95% CI 0.05 fewer to 0.12 fewer)	Rate ratio 0.36 (0.20 to 0.66)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Health-related quality of life (ACQ) Scale from: 0 to 6 (lower is better) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -0.4 to -0.5 units	The mean in the intervention group was -0.42 units fewer (-0.56 fewer to -0.28 fewer)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference
Health-related quality of life (SGRQ) Scale from: 0 to 100 (lower is better) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -7.9 to -9.0 units	The mean change in the intervention group was -7.4 units fewer (-9.5 fewer to -5.29 fewer)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 4 is considered the minimum clinically significant difference
Pre-bronchodilator FEV ₁ (L) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from 0.086 L (± 0.031 L) to 0.120 L (0.047 to 0.192 L)	The mean difference from placebo was a further 0.11 L (0.06 L to 0.17 L)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events leading to discontinuation Follow-up: range 24 to 32 weeks	15 per 1000	7 per 1000 (2 to 27)	Risk ratio 0.45 (0.11 to 1.80)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	
*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).						
ACQ: Asthma Control Questionnaire; CI: confidence interval; FEV ₁ : forced expiratory volume in 1 second; RR: risk ratio; SC: subcutaneous; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect Moderate quality: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different Low quality: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect Very low quality: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect						
^a Rounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 1.21 and 1.74.						
^b Rounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 0.10 and 0.20.						
^c The mean difference (-0.42) is smaller than the minimum clinically significant difference (a reduction of 0.5 points).						
^d The 95% CI crosses the line of no effect, thus we downgraded the quality of evidence to moderate because of imprecision.						

Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Exacerbação da asma

A taxa de exacerbação clinicamente significativa é definida como aquela em que há a necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos (2 vezes a dose já utilizada por pelo menos 3 dias para pacientes que fazem uso de CO de manutenção e em qualquer dose para pacientes que não fazem uso de CO de manutenção) e/ou visita à emergência e/ou hospitalização. No estudo de Farne e col. (2017), para avaliar o efeito do mepolizumabe para esse desfecho, foram utilizados os estudos de Ortega e col. (2014) e Chupp e col. (2017). Como resultado, o mepolizumabe produziu um efeito estatisticamente significativo quando comparado ao placebo (Razão de taxas 0,45, IC 95% 0,36 a 0,55) (Farne *et al.*, 2017) (Figura 6). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

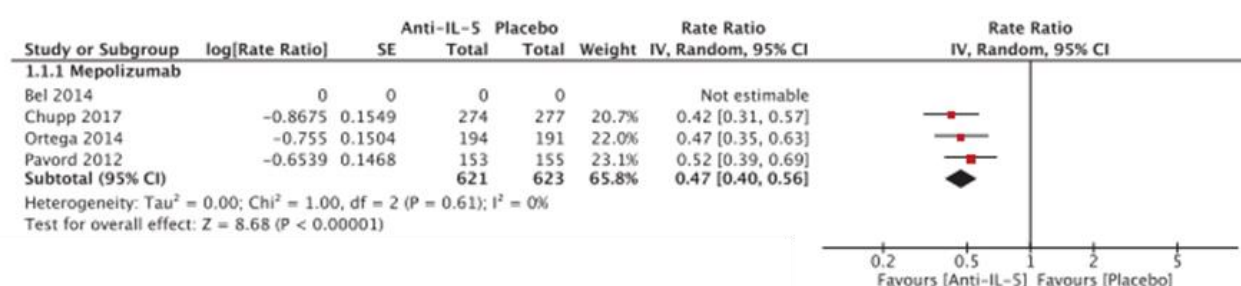
Figura 7: Comparação de mepolizumabe subcutâneo versus placebo, desfecho exacerbação da asma com necessidade de uso de corticosteroide sistêmico.



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

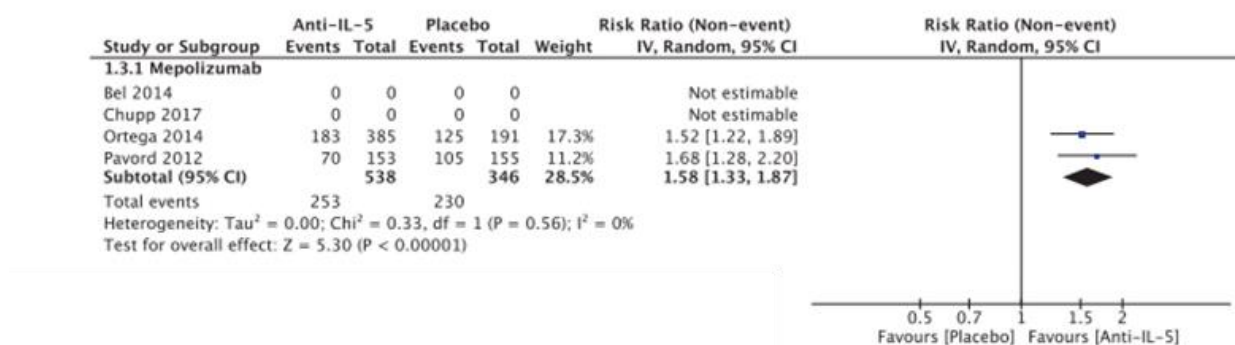
Na metanálise de Henriksen e col. (2018), três estudos foram incluídos para avaliar exacerbação: Pavord e col. (2012), Ortega e col. (2014) e Chupp e col. (2017). A razão de taxas de exacerbações anuais foi de 0,47 (IC 95% 0,40 a 0,56) a favor do grupo mepolizumabe. Para proceder a análise de pacientes que tiveram zero exacerbações, foram considerados os estudos de Ortega (2014) e Chupp (2017). A melhora relativa foi de 1,58 (IC 95% 1,33 a 1,87) na porcentagem de pacientes com 0 exacerbações em favor do mepolizumabe (Henriksen *et al.*, 2018) (Figuras 7 e 8).

Figura 7: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho taxa de exacerbação anual.



Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

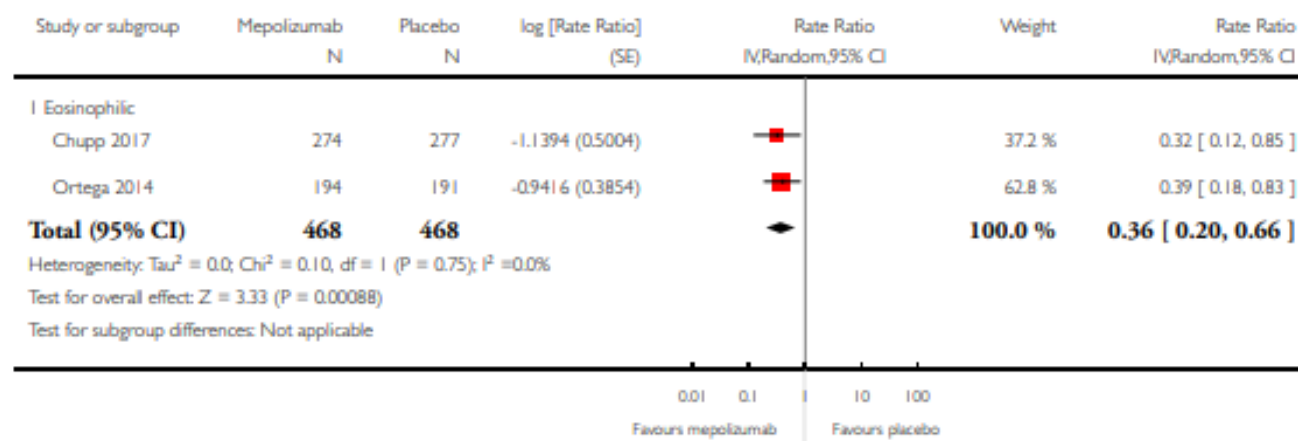
Figura 8: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho porcentagem de pacientes que tiveram zero exacerbações.



Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

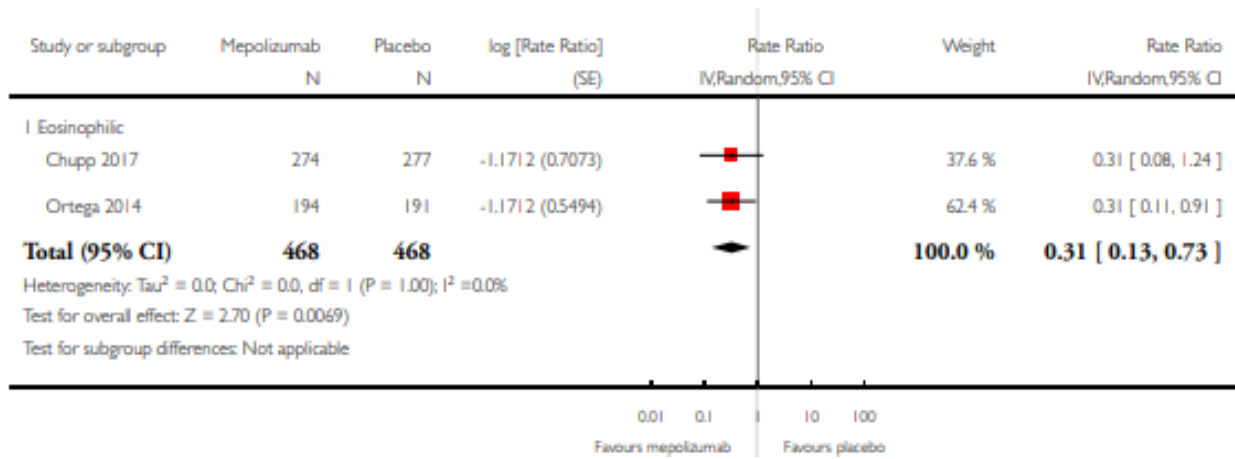
No estudo de Farne e col. (2017), para avaliar a taxa de exacerbações que exigem hospitalização ou visita à emergência, Farne e colaboradores (2017) utilizaram os estudos de Ortega (2014) e Chupp (2017). A taxa de exacerbações com necessidade de hospitalização ou visita à foi significativamente menor no grupo mepolizumabe (Razão de taxas de 0,36; IC 95%: 0,20 a 0,66) em comparação ao placebo, e a taxa de exacerbações que necessitaram hospitalização igualmente foi inferior no grupo mepolizumabe (Razão de taxas de 0,31; IC 95%: 0,13 a 0,73) (Figuras 9 e 10) (Farne *et al.*, 2017). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

Figura 9: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho taxa de exacerbações com necessidade de hospitalização ou visita à emergência



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Figura 10: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho taxa de exacerbações com necessidade de hospitalização



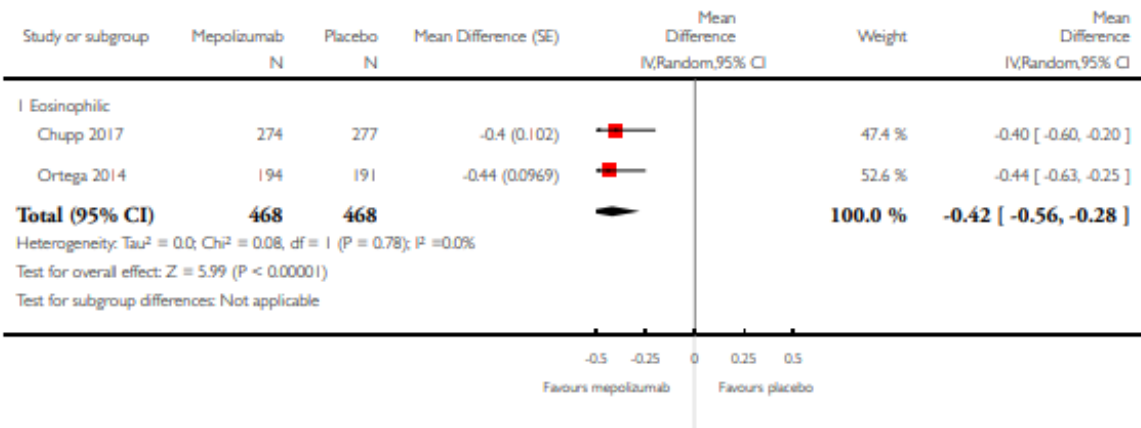
Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Qualidade de vida relacionada à saúde e controle da asma

Na metanálise de Farne e col. (2017), dois estudos (Chupp *et al.*, 2017; Ortega *et al.*, 2014) contribuíram com dados de qualidade de vida relacionada à saúde mensurados pelo instrumento ACQ - *Asthma Control Questionnaire* (Questionário de Controle da Asma). O efeito do mepolizumabe foi estatisticamente significativo em comparação ao placebo no controle da doença (diferença média -0,42; IC 95% -0,56 a -0,28), mas não atingiu a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) de 0,5 pontos no ACQ. A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada moderada (Figura 5).

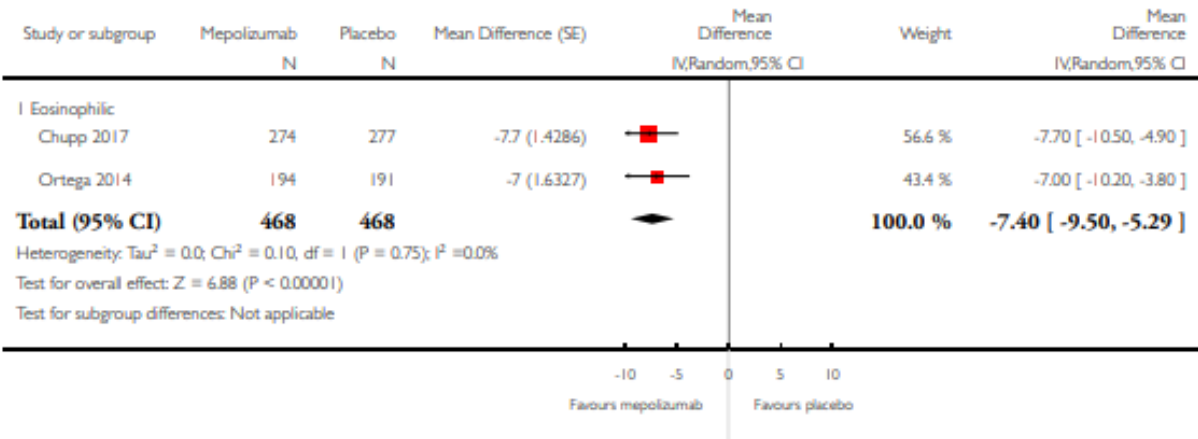
Entretanto, houve melhora estatisticamente e clinicamente significativa (MDCI) na qualidade de vida avaliada por meio do SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) (diferença média: -7,40, 95% IC: -9,50 a -5,29) (a MDCI é de -4 pontos no SGRQ). O SGRQ é um questionário de 50 itens com questões que abrangem três domínios: sintomas, atividade e impactos (psicossociais). O ACQ tem entre cinco e sete itens (há três variações) focadas em sintomas da asma e limitação do fluxo respiratório (Farne *et al.*, 2017) (Figuras 11 e 12). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

Figura 11: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento ACQ.



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

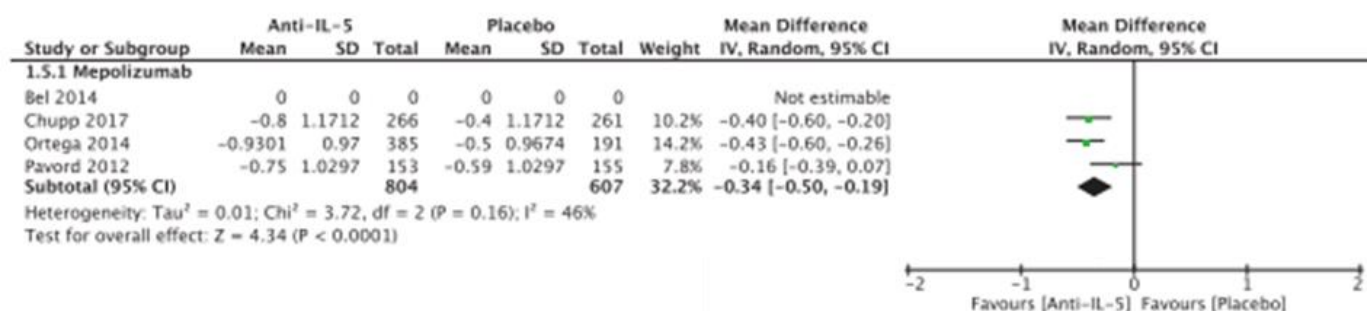
Figura 12: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento SGRQ.



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

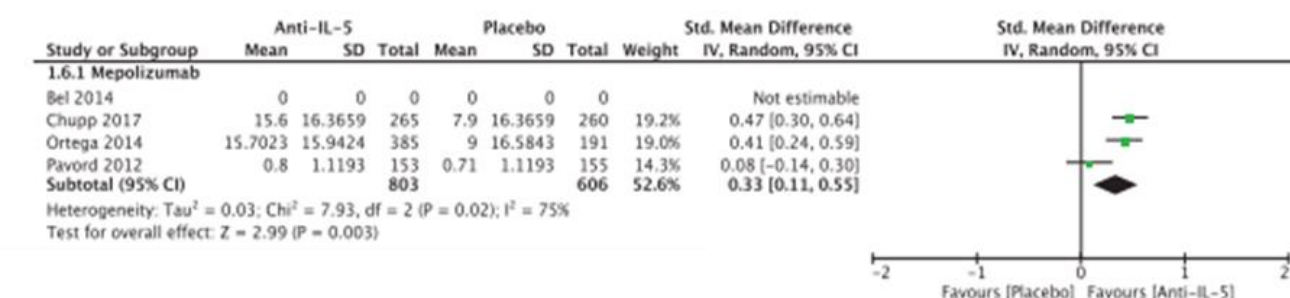
Dados de três estudos que utilizaram o ACQ foram metanalisados por Henriksen para avaliar o controle da asma: Pavord e col. (2012); Ortega e col. (2014); Chupp e col. (2017). Foi observada uma mudança de -0,29 pontos (IC 95% -0,36 a -0,23) no grupo mepolizumabe comparado ao placebo; entretanto essa mudança foi inferior ao efeito mínimo clinicamente importante de 0,5 pontos (Henriksen *et al.*, 2018) Ainda na avaliação de Henriksen e col. (2018), a qualidade de vida foi analisada a partir de três estudos que utilizaram o SGRQ (Ortega *et al.*, 2014; Bel *et al.*, 2014; Chupp *et al.*, 2017) e um estudo que utilizou o Questionário de Qualidade de Vida em Asma (AQLQ) (Pavord *et al.*, 2012). Como resultado, foi observada uma diferença média significativa de 0,33 (IC 95% 0,11 a 0,55) no grupo mepolizumabe (Henriksen *et al.*, 2018) (Figuras 13 e 14).

Figura 13: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento ACQ.



Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Figura 14: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho qualidade de vida avaliada pelo instrumento SGRQ.

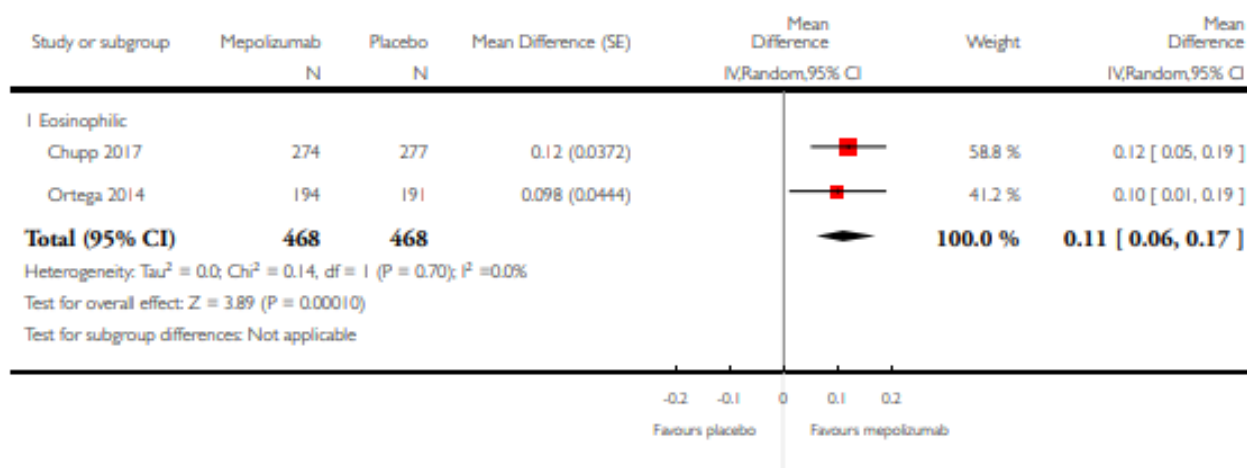


Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Medidas da função pulmonar

Na metanálise de Farne e colaboradores, dois estudos (Ortega, 2014; Chupp, 2017) contribuíram para avaliação do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁). Como resultado, houve um aumento estatisticamente significativo de 110 mL no VEF₁ pré-broncodilatador (ou pré-dose) com a utilização do mepolizumabe (diferença média 0,11 L; 95% IC: 0,06 a 0,17) (Farne *et al.*, 2017) (Figura 15). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada alta (Figura 5).

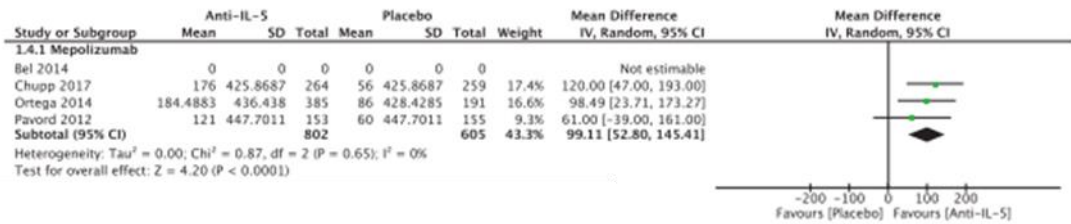
Figura 15: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho VEF₁ pré-broncodilatador.



Fonte: Farne *et al.*, 2017 - Cochrane

Na avaliação da função pulmonar, Henriksen e col. (2018) consideraram 4 estudos com o mepolizumabe: Pavord, 2012; Ortega, 2014; Bel, 2014; Chupp, 2017. Como resultado, houve uma diferença absoluta de VEF₁ de 99,11 ml (IC95%: 52,80 a 145,41) em favor do mepolizumabe comparado ao placebo (Henriksen *et al.*, 2018) (Figura 16).

Figura 16: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho VEF1.

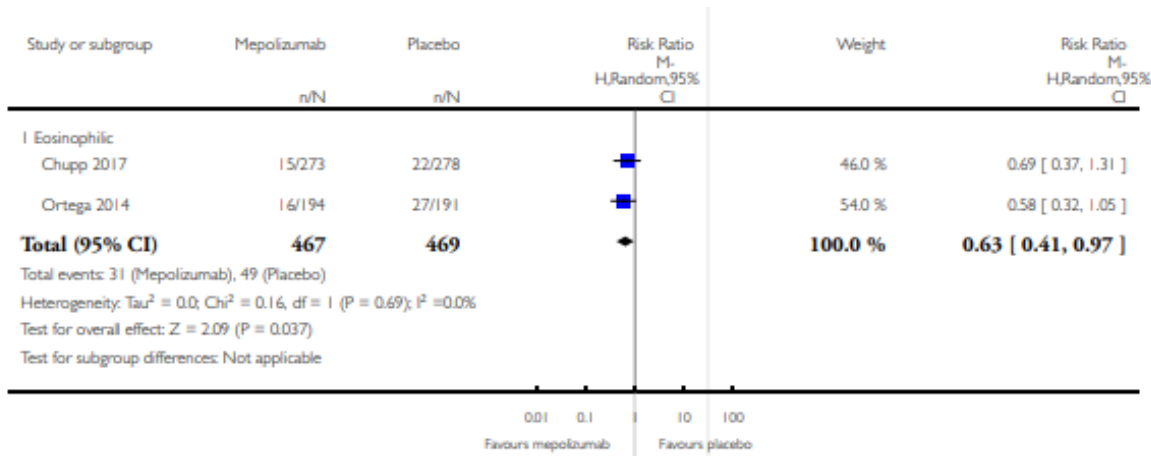


Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Eventos adversos graves

Quanto aos desfechos de segurança, de forma geral, a metanálise de Farne mostrou que houve menos eventos adversos graves (EAG) com o uso de mepolizumabe em relação ao placebo (razão de risco 0,63; IC 95% 0,41 a 0,97) (Farne *et al.*, 2017).

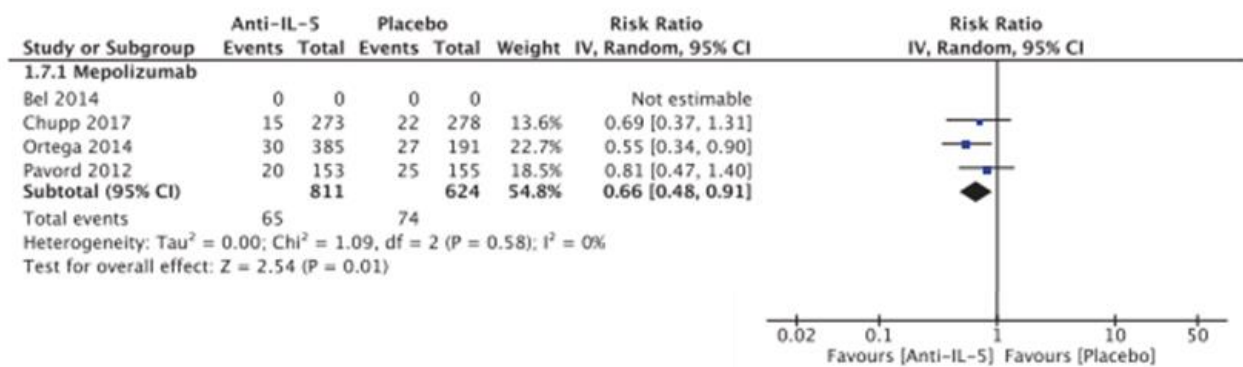
Figura 17: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho eventos adversos graves.



Fonte: Farne *et al.*, 2017

Na metanálise de Henriksen e col. (2018), foram analisados 4 estudos para avaliação de eventos adversos graves: Pavord, 2012; Ortega, 2014; Bel, 2014; Chupp, 2017. Foi observado um efeito positivo do mepolizumabe, com redução de eventos adversos graves (Redução de razão de risco de 0,66; IC 95%: 0,48 a 0,91) (Henriksen *et al.*, 2018) (Figura 18).

Figura 18: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho eventos adversos graves.

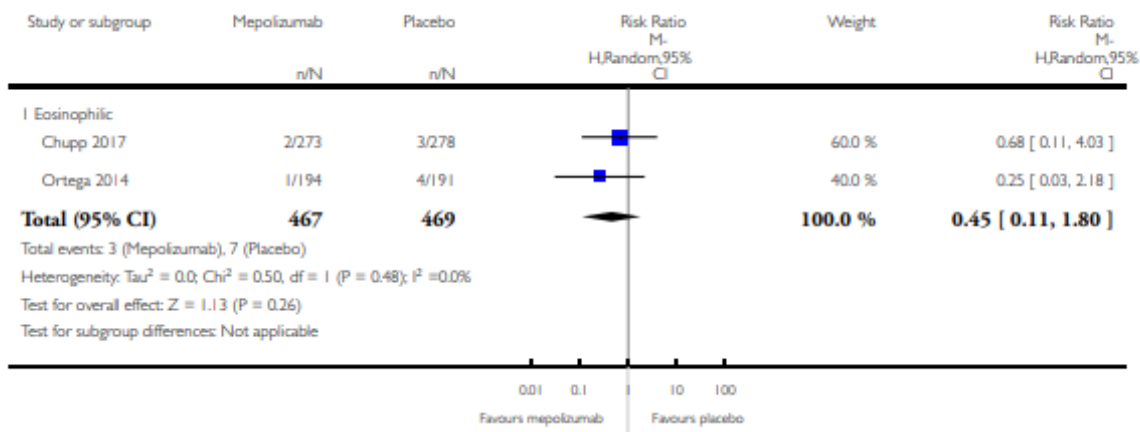


Fonte: Henriksen *et al.*, 2018

Eventos adversos clinicamente significativos

O estudo de Farne reportou que não houve diferença estatisticamente significativa entre mepolizumabe e placebo quanto aos eventos adversos clinicamente significativos, definidos como aqueles que levam os participantes a interromper a intervenção (Razão de taxas: 0,45; IC 95% 0,11 a 1,80) (Farne *et al.*, 2017) (Figura 19). A qualidade da evidência pela avaliação GRADE foi considerada moderada (Figura 5).

Figura 19: Comparação de mepolizumabe versus placebo, desfecho eventos clinicamente significativos.



Fonte: Farne *et al.*, 2017

Tratamento com corticosteroide oral (OCS)

Para avaliar a necessidade de uso de corticosteroide oral, a metanálise de Henriksen e col. (2018) considerou apenas o estudo de Bel e col. (2014). Como resultado, foi observada uma redução mediana de OCS de 50% (IC 95% 20 a 75) em comparação com 0% de redução (IC 95% -20 a 33.3) no grupo placebo. Os autores

realizaram uma análise do percentual de pacientes que apresentaram redução de $\geq 50\%$ no tratamento com OCS. A diferença relativa encontrada foi de 1,61 (IC 95%: 1,07 a 2,41) a favor do mepolizumabe (22/66 no grupo placebo experimentaram uma redução de $\geq 50\%$ na OCS em comparação com 37/69 no grupo de mepolizumabe). Em relação a descontinuação do uso de OCS, no grupo do mepolizumabe, 10 dos 69 doentes foram descontinuados, enquanto 5 dos 66 foram descontinuados no grupo placebo, o que representou uma diferença relativa de 1,91 (IC 95% 0,69 a 5,30) a favor do grupo mepolizumabe. Isso representou 6,9% (IC95% -2,3 - 32,6%) a favor do mepolizumabe (Henriksen *et al.*, 2018).

Considerações Finais

O presente documento teve como objetivo solicitar a incorporação do Nucala (mepolizumabe) ao rol de procedimentos e eventos em saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

De um modo geral, pacientes com asma eosinofílica grave que não se mantêm clínica e/ou funcionalmente controlados, ainda que em uso de altas doses de corticosteroides inalatórios e uso frequente de corticosteroides sistêmicos, representam um grande impacto social e econômico. Em função disso, nos últimos anos, diversas opções terapêuticas têm sido desenvolvidas com foco nesse subtipo de asma com o intuito de reduzir as exacerbações e o uso corticosteroides em asmáticos e de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

O progresso recente na terapia da asma grave tem sido evidenciado com a introdução de tratamentos biológicos como terapia adicional à etapa 5 das diretrizes da GINA. Esses tratamentos biológicos têm sido direcionados para população-alvo que realmente poderá se beneficiar com o tratamento.

O mepolizumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal contra a IL-5 aprovado para uso em 2015 no FDA e em 2017 no Brasil. Os estudos apresentados ao longo do dossiê técnico demonstraram que este medicamento é eficaz em reduzir as exacerbações da asma, em melhorar a função pulmonar, o controle da asma e a qualidade de vida e em reduzir o uso de corticosteroides orais.

Esses resultados foram baseados em 2 revisões sistemáticas de três estudos controlados randomizados, os quais apresentaram baixo risco de viés pela avaliação com a ferramenta Cochrane. A qualidade das evidências foi considerada alta para os desfechos de exacerbação clinicamente significativa, exacerbação que exigem hospitalização ou visita à emergência, qualidade de vida avaliada por meio do SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) e função pulmonar e considerada moderada para controle da asma mensurada pelo instrumento ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) e eventos adversos clinicamente significativos. Todos esses três ensaios randomizados controlados mostraram boa tolerância ao mepolizumabe e eventos adversos mínimos.

Estudos de extensão e análises *post hoc* dos ensaios clínicos randomizados confirmaram manutenção de eficácia e o perfil de segurança do mepolizumabe em pacientes com asma eosinofílica grave.

Como conclusão, o tratamento com mepolizumabe é uma nova estratégia terapêutica comprovadamente segura, eficaz e efetiva na redução das exacerbações e hospitalizações, além de melhorar o controle da asma e a qualidade de vida dos pacientes. Desse modo, o medicamento pode oferecer benefícios reais a pacientes asmáticos selecionados com base em critérios bem definidos.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Mapa Assistencial da Saúde Suplementar. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/numeros-do-setor/4502-planos-de-saude-realizaram-1-5-bilhao-de-procedimentos-em-2017> Acesso em: 06/07/2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Sala de Situação. Dados do setor. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/sala-de-situacao> Acesso em: 08/08/2018.

ALBERS, FC, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *Journal of Asthma*, 55(2), 152-160, 2018.

ATS. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe

Asthma. Disponível em: <https://www.thoracic.org/statements/resources/allergy-asthma/severe-asthma-full.pdf>

BEL EH MD, WENZEL SE, THOMPSON PJ, et al., SIRIUS Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1189-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291

BRASIL. Asma - Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT). Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013. Ministério da Saúde. BRASIL. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-asma-livro-2013.pdf>. Acesso em 15/05/2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Contas Nacionais. 2016a. Disponível em IBGE <https://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita.html> Acesso em 26/07/2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>. Acesso em 26/07/2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. BRASIL: Complete mortality table - men - 2016c. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2016/xls/home ns.xls Acesso em: 01/02/2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. BRASIL: Complete mortality table – women - 2016b. Disponível em ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2016/xls/mulheres.xls Acesso em: 01/02/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Vigilante Brasil 2016 Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://www.ans.gov.br/images/Vigilante_Saude_Suplementar.pdf Acesso em: 11/09/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf Acesso em 26/07/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS) – DATASUS. Frequência e valor total de internações – 2008 a 2017. Acesso em 06 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM-SUS) – DATASUS. Mortalidade por asma – 2008 a 2015. Acesso em 02 fev. 2018.

BRAUNSTAHL GJ, CHEN CW, MAYKUT R, et al. The XpeRience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013 Aug; 107(8):1141-51.

BRITISH THORACIC SOCIETY/ SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. 2012.

CARDOSO TA, RONCADA C, SILVA ERD, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):163-168.

CARVALHO-PINTO RM, CUKIER A, ANGELINI L, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respiratory medicine*, 106(1), 47-56, 2012.

CHUNG KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med*. 2016 Feb;279(2):192-204. doi: 10.1111/joim.12382.

CHUPP GL, BRADFORD ES, ALBERS FC et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017 May;5(5):390-400. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.

CMED. 2018. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-12-11.pdf/b8009394-afa1-417e-b9aa-8c56ff4898d0

EDMONDS ML, CAMARGO CA, POLLACK C V, ROWE BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002308.

FAJT ML, WENZEL S. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):299-310; quiz 311. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871.

FARNE HA, WILSON A, POWELL C, BAX L, MILAN SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 9. Art. No.: CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub3.

FLOOD-PAGE P, MENZIES-GOW A, KAY A, ROBINSON D. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003a; 167: 199–204.

FLOOD-PAGE P, MENZIES-GOW A, PHIPPS S, YING S, WANGOO A, LUDWIG M. et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003; 112: 1029-1036.

FLOOD-PAGE P, SWENSON C, FAIFERMAN I, MATTHEWS J, WILLIAMS M, BRANNICK L. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1062–1071.

FORNO E, GOGNA M, CEPEDA A, YAÑEZ A, SOLÉ D, COOPER P, et al. Asthma in Latin America. *Thorax*. 2015; 70(9):898-905.

GBD Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151–1210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.

GBD Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151–1210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.

GINA. The global initiative for asthma. GINA report, global strategy for asthma management and prevention 2018. Available from: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. Disponível em: <http://globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>

HEKKING PP, WENER RR, AMELINK M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.

HENRIKSEN DP, BODTGER U, SIDENIUS K, MALTBAEK N, PEDERSEN L, MADSEN H, ANDERSSON EA, NORGAARD 7, MADSEN LK, CHAWES BL. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma—a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J*. 2018 Nov 7;5(1):1536097.

HILVERING B, XUE L, PAVORD ID. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2015 Aug;9(4):135-45. doi: 10.1177/1753465815581279.

JONES PW, QUIRK FH, BAVEYSTOCK CM, LITTLEJOHNS P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(6):1321-1327. doi:10.1164/ajrccm/145.6.1321

KATIAL RK, BENSCH GW, BUSSE WW, CHIPPS BE, DENSON JL, GERBER AN, et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: the role of biologic therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2S):S1-S14.

KHATRI S, MOORE W, GIBSON PG, LEIGH R, BOURDIN A, MASPERO J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2018).

KONTAKIOTI E, DOMVRI K, PAPAKOSTA D, DANIILIDIS M. HLA and asthma phenotypes/endotypes: a review. *Hum Immunol*. 2014 Aug;75(8):930-9. doi: 10.1016/j.humimm.2014.06.022.

KUROSAWA M, SUTOH E. Prospective Open-Label Study of 48-Week Subcutaneous Administration of Mepolizumab in Japanese Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; Vol. 29(1):1-26.

LAZARUS SC. Emergency Treatment of Asthma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):755-64. doi: 10.1056/NEJMcp1003469.

LLOYD A, PRICE D, BROWN R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Prim Care Respir J*. 2007;16(1):22-27.

LUGOGO N, DOMINGO C, CHANEZ P, LEIGH R, GILSON MJ, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther*. 2016 Sep;38(9):2058-2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.

MARCHIORO J., et al. Nível de controle da asma e sua relação com o uso de medicação em asmáticos no Brasil. *J Bras Pneumol*.;40(5):487-494, 2014.

MASOLI M, FABIAN D, HOLT S, BEASLEY R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469-78.

MCCLAFFERTY H. An overview of integrative therapies in asthma treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 Oct;14(10):464. doi: 10.1007/s11882-014-0464-2.

MELO J, MORENO A, FERRIANI V, ARAUJO AC, VIANNA E, et al. University and public health system partnership: A real-life intervention to improve asthma management. *J Asthma.* 2016; Oct:1-8.

MENEZES, A.M.B. et al. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol.* Dez 2015; 18 SUPPL 2: 204-213 Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18s2/1980-5497-rbepid-18-s2-00204.pdf> Acesso em: 07/05/2018.

MENZELLA F, LUSUARDI M, GALEONE C, TADDEI S, ZUCCHI L. Profile of anti-IL-5 mAb mepolizumab in the treatment of severe refractory asthma and hypereosinophilic diseases. *J Asthma Allergy.* 2015 Oct 8;8:105-14. doi: 10.2147/JAA.S40244.

MILLER MK, LEE JH, MILLER DP, WENZEL SE; TENOR Study Group. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med.* 2007 Mar;101(3):481-9.

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097.

NASCIMENTO, O.; PALONI, E.; DOS SANTOS, F. M.; et al. Cost of Asthma Exacerbations on the Private Healthcare System in Brazil. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;197:A4850.

NRAD. National Report for Asthma Deaths. 2014. Disponível em <https://www.asthma.org.uk/get-involved/campaigns/publications/national-review-of-asthma-deaths/>

NUCALA. Bula do produto. Disponível em https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/pt_BR/campaigns/br-nucala-bula-b.pdf

ORTEGA HG, LIU MC, PAVORD ID, BRUSSELLE GG, FITZGERALD JM, et al, the MENSA Investigators*. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1198-1207; doi: 10.1056/NEJMoa1403290.

ORTEGA HG, YANCEY SW, MAYER B, GUNSOY NB, KEENE OK, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30031-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30031-5).

ORTEGA, H. et al. Long-Term Safety of Mepolizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma: The COLUMBA Study. *Am J Respir Crit Care Med*;197:A1367, 2018.

PAVORD I, KORN S, HOWARTH P, BLEECKER E, BUHL R, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-659.

PAWANKAR R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):12.

REA, HH. et al. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax*, 41: 833-9, 1986.

SBPT. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. *J Bras Pneumol.* v.38, Suplemento 1, p.S1-S46 Abril 2012.

SERRA-BATLLES, J.; PLAZA, V.; MOREJÓN, E. et. al. Costs of asthma according to the degree of severity *Eur Respir J* 1998; 12: 1322–1326 DOI: 10.1183/09031936.98.12061322

SHEA BEVERLEY J, REEVES BARNABY C, WELLS GEORGE, THUKU MICERE, HAMEL CANDYCE, MORAN JULIAN et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both *BMJ* 2017; 358 :j4008

SHIMODA T, ODAJIMA H, OKAMASA A, KAWASE M, KOMATSUBARA M, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma. *Allergol Int.* 2017 Jul;66(3):445-451. doi:10.1016/j.alit.2016.11.006.

SILVA EM, SILVA GA. Asthma-related mortality in the city of Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2009: a multicausal analysis. *Cad Saude Publica.* 2013 Apr;29(4):667-80.

SOLÉ D, CAMELO-NUNES IC, WANDALSEN GF, MALLOZI MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(1):114-25.

TREVOR JL, DESHANE JS. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy.* 2014 Jul;69(7):817-27. doi: 10.1111/all.12412.

WATSON L, TURK F, JAMES P, HOLGATE ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med.* 2007;101(8):1659-1664.

WENZEL SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012 May 4;18(5):716-25. doi: 10.1038/nm.2678.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global surveillance, prevention and control of CHRONIC RESPIRATORY DISEASES A comprehensive approach, 2008. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43776/9789241563468_eng.pdf?sequence=1 Consultado em: 11/09/2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Noncommunicable diseases [Internet]. June 1st, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> Acesso em: 11/09/2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A1 – Estratégias de busca

ESTRATÉGIAS DE BUSCA		RESULTADO
Base de Dados: PUBMED (NCBI) até 04/01/2019		
#1	Search ((mepolizumab[Title/Abstract] OR nucala[Title/Abstract] OR anti-IL-5[Title/Abstract]))	784
#2	Search (asthma[mesh] OR "severe asthma"[Title/Abstract] OR "refractory asthma"[Title/Abstract] OR "eosinophilic asthma"[Title/Abstract])	122.805
#3	#1 AND #2	364
#4	Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews	200
Base de Dados: EMBASE até até 04/01/2019		
#1	'asthma':ab,ti	199.897
#2	'severe asthma':ab,ti	11.236
#3	'refractory asthma':ab,ti	650
#4	'eosinophilic asthma':ab,ti	792
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	19.9897
#6	'mepolizumab':ab,ti	655
#7	'nucala':ab,ti	16
#8	'anti-il-5':ab,ti	616
#9	#6 OR #7 OR #8	1.119
#10	#5 AND #9	683
#11	#10 AND ('clinical trial'/de OR 'systematic review'/de)	125
Base de Dados: Cochrane até 04/01/2019		
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10.852
#2	"severe asthma" OR "refractory asthma" OR "eosinophilic asthma"	2.126
#3	#1 OR #2	11.924
#4	mepolizumab OR nucala OR anti-IL-5	206
#5	#3 AND #4	111
	Cochrane reviews 1 Clinical Trials 107	108
Base de Dados: Clinical trials até 04/01/2019		
	mepolizumab OR nucala OR anti-IL-5 OR SB-240563 Studies With Results Interventional Studies Asthma Phase 3, 4 Applied Filters: With Results; Interventional; Phase 3; Phase 4	13

APÊNDICE A2. Estudos excluídos e respectivas justificativas

Referência	Motivo para exclusão / Observação
(Ortega <i>et al.</i> , 2014)	Revisão narrativa
(Doyle <i>et al.</i> , 2017)	Avaliação econômica
(Varricchi <i>et al.</i> , 2017)	Revisão narrativa
(Flood-Page <i>et al.</i> , 2003)	Tipo de estudo fora do PICOS
(Flood-Page <i>et al.</i> , 2007)	Tipo de estudo fora do PICOS
(Haldar <i>et al.</i> , 2009)	Tipo de estudo fora do PICOS
(Kelly <i>et al.</i> , 2017)	Desfecho fora do PICOS
(McQueen <i>et al.</i> , 2018)	Avaliação econômica
(Antoniou and S.A., 2009)	Revisão narrativa
(Ortega <i>et al.</i> , 2016)	Análise post hoc
(Pavord <i>et al.</i> , 2012)	Tipo de estudo fora do PICOS
(Poulakos <i>et al.</i> , 2017)	Revisão narrativa
(Tsukamoto <i>et al.</i> , 2016)	Tipo de estudo fora do PICOS
(Whittington <i>et al.</i> , 2017)	Avaliação econômica
(Shimoda <i>et al.</i> , 2017)	Análise post hoc
(Nachev <i>et al.</i> , 2018)	Revisões sistemáticas que não incluíram o estudo de Chupp <i>et al</i> (2017)
(Cabon <i>et al.</i> , 2017)	Revisões sistemáticas que não incluíram o estudo de Chupp <i>et al</i> (2017)
(Cockle <i>et al.</i> , 2017)	Revisões sistemáticas que não incluíram o estudo de Chupp <i>et al</i> (2017)
(Iftikhar <i>et al.</i> , 2018)	Comparador fora do PICO

(Meng <i>et al.</i> , 2018)	Revisões sistemáticas que não incluíram o estudo de Chupp <i>et al</i> (2017)
(Nguyen <i>et al.</i> , 2016)	Revisão sistemática sobre redução de uso de corticoide oral não incluída pois a revisão de Henriksen 2018 incluiu esse desfecho.
(Powell <i>et al.</i> , 2015)	Revisões sistemáticas que não incluíram o estudo de Chupp <i>et al</i> (2017)
(Busse <i>et al.</i> , 2018)	Análise de subgrupos dos dados da revisão de Farne <i>et al.</i> , 2017
(Liu <i>et al.</i> , 2013)	Revisões sistemáticas que não incluíram o estudo de Chupp <i>et al</i> (2017)
(Bourdin <i>et al.</i> , 2018)	Revisões sistemáticas que não incluíram o estudo de Chupp <i>et al</i> (2017)
(Wang <i>et al.</i> , 2016)	Revisões sistemáticas que não incluíram o estudo de Chupp <i>et al</i> (2017)
(Yancey <i>et al.</i> , 2017)	Revisões sistemáticas que não incluíram o estudo de Chupp <i>et al</i> (2017)
(He <i>et al.</i> , 2018)	População (pacientes com diagnóstico de asma) fora do PICOS

Antoniou, S. A. (2009) 'Mepolizumab for difficult-to-control asthma with persistent sputum eosinophilia', *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 18(6), pp. 869–871. doi: 10.1517/13543780902922678.

Bourdin, A. et al. (2018) 'Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review', *The European respiratory journal*. England, 52(5). doi: 10.1183/13993003.01393-2018.

Busse, W. et al. (2018) 'Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison.', *The Journal of allergy and clinical immunology*. 143(1), pp. 190–200.e20. United States. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.031.

Cabon, Y. et al. (2017) 'Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials', *Clinical and Experimental Allergy*. 47(1), pp. 129–138. doi: 10.1111/cea.12853.

Cockle, S. M. et al. (2017) 'Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison.', *Respiratory medicine*. 123, pp. 140–148. doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.009.

- Doyle, S. et al. (2017) 'P15 Cost effectiveness of mepolizumab for severe eosinophilic asthma from the uk perspective'. *Thorax* 2017;72:A90. Available at: http://thorax.bmj.com/content/72/Suppl_3/A90.2.abstract (Accessed: 10 January 2019).
- Wang, F.P. et al. (2016) 'Efficacy and safety of anti-Interleukin-5 Therapy in patients with asthma: A systematic review and meta-Analysis', *PLoS One* 2016; 11: e0166833. doi: 10.1371/journal.pone.0166833.
- Flood-Page, P. et al. (2007) 'A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Moderate Persistent Asthma', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(11), pp. 1062–1071. doi: 10.1164/rccm.200701-085OC.
- Flood-Page, P. T. et al. (2003) 'Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway.', *American journal of respiratory and critical care medicine*. 167(2), pp. 199–204. doi: 10.1164/rccm.200208-789OC.
- Haldar, P. et al. (2009) 'Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma', *New England Journal of Medicine*, 360(10), pp. 973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
- Iftikhar, I. H. et al. (2018) 'Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis.', *Lung*. 196(5), pp. 517–530. doi: 10.1007/s00408-018-0151-5.
- Kelly, E. A. et al. (2017) 'Mepolizumab Attenuates Airway Eosinophil Numbers, but Not Their Functional Phenotype, in Asthma', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196(11), pp. 1385–1395. doi: 10.1164/rccm.201611-2234OC.
- Liu, Y. et al. (2013) 'Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.', *PloS one*. 8(3), p. e59872. doi: 10.1371/journal.pone.0059872.
- McQueen, R. B. et al. (2018) 'Cost-Effectiveness of Biological Asthma Treatments: A Systematic Review and Recommendations for Future Economic Evaluations', *Pharmacoeconomics*. 36(8), pp. 957–971. doi: 10.1007/s40273-018-0658-x.
- Meng, X. et al. (2018) 'Efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a meta-analysis', *Int J Clin Exp Med*, 11(3):1483-1489. Available at: <http://www.ijcem.com/files/ijcem0065120.pdf> (Accessed: 7 January 2019).
- Nachef, Z. et al. (2018) 'Omalizumab versus Mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: A network meta-analysis', *Journal of Asthma*, 55(1), pp. 89–100. doi: 10.1080/02770903.2017.1306548.

- Nguyen V.Q., Ulrik C.S. (2016) 'Measures to reduce maintenance therapy with oral corticosteroid in adults with severe asthma', *Allergy and Asthma Proceedings*. 37(6), pp. e125–e139. doi: 10.2500/aap.2016.37.4004.
- Ortega, et al. (2016) 'Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies'. *Lancet Respir Med*, 4(7), pp. P549-556. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30031-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30031-5).
- Ortega, H. G. et al. (2014) 'Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma', *New England Journal of Medicine*, 371(13), pp. 1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290.
- Pavord, I. D. et al. (2012) 'Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial.', *Lancet* (London, England). 380(9842), pp. 651–659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
- Poulakos, M. et al. (2017) 'Mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma', *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74:963–969. Available at: http://www.ajhp.org/content/74/13/963?sso-checked=true&utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=American_Journal_of_Health-System_Pharmacy_TrendMD_1 (Accessed: 10 January 2019).
- Powell, C. et al. (2015) 'Mepolizumab versus placebo for asthma'. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art. No.: CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.
- Shimoda, T. et al. (2017) 'Efficacy and safety of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma.', *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 66(3), pp. 445–451. doi: 10.1016/j.alit.2016.11.006.
- Tsukamoto, N. et al. (2016) 'Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin 5 monoclonal antibody, in healthy Japanese male subjects.', *Clinical pharmacology in drug development*. 5(2), pp. 102–108. doi: 10.1002/cpdd.205.
- Varricchi, G. et al. (2017) 'Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience.', *Therapeutic advances in respiratory disease*. 11(1), pp. 40–45. doi: 10.1177/1753465816673303.
- Whittington, M. D. et al. (2017) 'Assessing the value of mepolizumab for severe eosinophilic asthma: a cost-effectiveness analysis.', *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 118(2), pp. 220–225. doi: 10.1016/j.anai.2016.10.028.

Yancey, S. et al. (2017) 'Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma', *Allergy Clin Immunol.* 139, pp.1167-1175.e2. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674916308910> (Accessed: 7 January 2019).

APÊNDICE A3. Itens do *checklist* da revisão sistemática para serem reportados

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise ou ambos.	16
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	-
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	6-12
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	15
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	-
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	15-17
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	15-17
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	Apêndice A1
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	15-17
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	15-17
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas.	15-17
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	15-17
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	-

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.	-
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	-
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	Não utilizado
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	18
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	23-24; 35-39
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	25
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	35-39
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	Não utilizado
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	Não utilizado
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	Não utilizado
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	Não utilizado
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	-
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	-
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	Sim

APÊNDICE A4 – Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas

AMSTAR criteria	He 2018	Henriksen 2018	Farne 2017
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	0	1	1
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	0	1	1
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	1	1	1
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes	1	1
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	0	1	1
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	1	1	1
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	0	Partial yes	1
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	1	1	1
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	1	1	1
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	0	0	1
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	0	1	1
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	0	1	1
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	0	1	1
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	1	1	1
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	1	0	1
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	1	1	1
SCORE	7	13	16