



# **Dossiê Técnico**

Nucala (mepolizumabe)

# Sumário

LISTA DE SIGLAS .....	2
RESUMO EXECUTIVO .....	3
Tecnologia.....	3
Indicação.....	3
Contexto .....	3
Métodos .....	3
Evidências Científicas .....	3
Modelo de Custo-utilidade.....	4
Análise de Impacto Orçamentário .....	4
Discussão e Considerações Finais .....	4
DESCRIÇÃO DA DOENÇA .....	5
Aspectos Clínicos e Epidemiológicos .....	5
Asma Grave.....	6
Tratamento Recomendado para asma grave.....	10
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....	12
Mepolizumabe (Nucala®) .....	12
Indicação Clínica .....	12
Forma de Apresentação .....	12
Posologia .....	12
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE MEPOLIZUMABE: ECR.....	13
Materiais e métodos .....	13
Resultados .....	14
EVIDÊNCIAS DE MEPOLIZUMABE: REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	33
Materiais e métodos .....	33
Resultados .....	33
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
REFERÊNCIAS .....	43

## Lista de Siglas

---

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

# Resumo Executivo

---

## Tecnologia

Mepolizumabe (NUCALA®)– anticorpo monoclonal humanizado, anti-interleucina 5 (IL-5), 100 mg, para uso por via subcutânea (SC).

## Indicação

Tratamento de pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento, com duas exacerbações ou mais nos últimos 12 meses (exacerbações frequentes).

## Contexto

A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas que possui mecanismo fisiopatológico complexo, envolvendo interação de fatores genéticos e ambientais. Estima-se que 5,1% de pacientes asmáticos apresentem a forma grave da doença, associando-se à ocorrência de maior morbidade e mortalidade e, conseqüentemente, elevando os custos para os sistemas de saúde e para os pacientes e familiares.

## Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática seguindo as recomendações PRISMA, avaliando a eficácia e segurança do uso de mepolizumabe em pacientes com asma eosinofílica grave, em ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III, ECR em andamento com análises interinas já realizadas, estudos de extensão de ECR – fase IIIb e ECR de fase IV. Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed), Scopus/Embase, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library (incluindo a base de registro de ensaios clínicos), além do Google Scholar, no período de 2003 até 31/05/2018. Também foi realizada outra busca nas bases de dados Medline e Embase objetivando identificar apenas revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança de mepolizumabe, sendo esta busca denominada *overview*.

## Evidências Científicas

Na revisão de estudos primários foram selecionadas seis publicações e no *overview*, foram incluídas cinco revisões sistemáticas. No total dos ECR incluídos, foram avaliados 1.910 pacientes com asma eosinofílica grave com idade igual ou superior a 12 anos, sendo 1.096 no grupo que recebeu mepolizumabe por via subcutânea (SC) e 814 pacientes que receberam placebo como controle. Os resultados encontrados tanto nos ECR quanto nas revisões sistemáticas incluídas demonstram que o uso de mepolizumabe por via SC é uma alternativa segura e eficaz no tratamento adicional de pacientes adultos com asma eosinofílica grave. A revisão sistemática com metanálise publicada recentemente pelo grupo com maior respaldo científico em Medicina Baseada em Evidências (Colaboração Cochrane) confirmou os achados aqui encontrados.

## Modelo de Custo-utilidade

Foi desenvolvido um modelo matemático objetivando determinar a custo-utilidade do uso de mepolizumabe associado à terapia padrão comparado com o uso de terapia padrão para pacientes adultos com asma grave eosinofílica. Para efeito do modelo, considerou-se o perfil do paciente mais restrito e dessa forma incluiu-se pacientes com asma grave que possuem eosinófilos do sangue periférico  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ , virgens de tratamento com outro biológico, que sejam usuários do sistema de saúde suplementar. O resultado do modelo demonstrou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI), com desconto de 5% recomendado pelo Ministério da Saúde, de R\$ 383.513,99 por ano de vida ganho ajustado por qualidade.

## Análise de Impacto Orçamentário

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, no horizonte temporal de cinco anos. Na ausência de um comparador disponível no Sistema Suplementar, a AIO considerou apenas o cenário da aquisição do tratamento com mepolizumabe associado a terapia padrão, tendo como população-alvo, pacientes portadores de asma grave eosinofílica, cujo eosinófilo periférico  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$  no início do tratamento. O custo do tratamento anual foi calculado conforme a indicação de bula (1 frasco a cada 4 semanas) considerando o preço fábrica na alíquota ICMS 18%, disponibilizado pela CMED/ANVISA. O cálculo do potencial de pacientes foi realizado utilizando filtros epidemiológicos, conforme referências disponíveis na literatura e a população de um ano para o outro cresce 1% conforme projeção do IBGE. O impacto orçamentário da aquisição de mepolizumabe no ano 1 foi em torno de R\$ 10 milhões, considerando 2.232 pacientes tratados.

## Discussão e Considerações Finais

Em recente publicação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), evidenciou-se que de 2016 para 2017, houve um aumento de 3,4% no número de procedimentos realizados pelos planos de saúde. No que se refere às internações, esse aumento foi de 6%. Entre as causas das internações, o maior volume foi devido a doenças do aparelho respiratório (551,16 mil), o que indica o grande impacto dessas doenças no sistema de saúde suplementar. Os resultados da revisão sistemática e da *overview* demonstram que mepolizumabe é eficaz, efetivo e o perfil de segurança é comparável ao grupo placebo. As evidências disponíveis apresentam consistência e alta qualidade metodológica referentes ao benefício de mepolizumabe na redução das exacerbações clinicamente significativas que acarretam uso de corticoide oral, visitas à emergência ou hospitalizações, estas últimas preditoras de mortalidade nos pacientes com asma grave. O uso de longo prazo dos corticoides orais podem levar a sérios e, às vezes, irreversíveis efeitos adversos e complicações. Mepolizumabe utilizado com a terapia de manutenção reduz as doses de corticoide oral, melhora o controle da asma e a qualidade de vida relacionada à saúde, tendo sido recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e por outras agências (Canadá e Austrália) como uma opção para o tratamento da asma eosinofílica refratária em adultos. Nesse sentido, o presente documento objetiva solicitar a incorporação de mepolizumabe no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS.

# Descrição da doença

---

## Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem um grande problema de saúde pública mundialmente reconhecido (BRASIL, 2016). Dados da Organização Mundial de Saúde revelam que essas doenças são responsáveis pela morte de 41 milhões de pessoas a cada ano, o equivalente a 71% do total de mortes ocorridas no mundo. A cada ano, 15 milhões de pessoas morrem prematuramente (entre 30 e 69 anos) devido a uma DCNT (WHO, 2018).

Entre as DCNT, as doenças respiratórias, tais como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), destacam-se como uma das maiores causas de mortalidade, sendo responsáveis por 3,9 milhões de mortes por ano. Essas doenças causam extremo impacto nas famílias e na sociedade, pois prejudicam a saúde e o bem-estar dos pacientes (WHO, 2018). De acordo com a Organização Mundial da Saúde:

*“as pessoas com asma possuem menos possibilidade de trabalhar ou de cuidar da família. As crianças com asma têm mais probabilidade de faltar repetidamente à escola. As despesas com tratamentos, consultas de urgência, internações e tratamentos inadequados constituem uma enorme sobrecarga financeira para os sistemas de saúde carentes.”*

(WHO, 2008)

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, predominantemente das vias inferiores, que apresenta em seu mecanismo fisiopatológico e etiológico uma complexa interação de fatores ligados a aspectos genéticos e ambientais (KONTAKIOTI, 2014). O termo “asma” é amplamente empregado e expressa um grupo de sintomas clínicos secundários à obstrução (limitação do fluxo aéreo) reversível e hiperresponsividade brônquica (WENZEL, 2012).

Nos últimos anos, devido às dificuldades no reconhecimento das várias formas de apresentação clínica da doença e da pouca caracterização do padrão inflamatório associado à ela, tem sido proposta a identificação da asma segundo alguns fenótipos clínicos, representados de um modo geral como “asma de início precoce” e “asma de início tardio”, tendo como principal objetivo aperfeiçoar o reconhecimento, diagnóstico e tratamento medicamentoso e não medicamentoso da condição (KONTAKIOTI, 2014; WENZEL, 2012; A PLEA, 2006; FAJT, 2015; CHUNG, 2016).

O impacto da asma é estimado em 300 milhões de pessoas no mundo e em 2025 este número possivelmente chegará a 400 milhões de pessoas. 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, 2004; SILVA, 2013; GINA, 2016; PAWANKAR, 2014; SOLÉ, 2014).

No Brasil, a prevalência de asma é uma das maiores do mundo (SOLÉ, 2014; MELO, 2016). Estima-se uma prevalência de 24,3% em crianças, 19% em adolescentes (SOLÉ, 2014; MELO, 2016) e 4,4% em adultos (MENEZES, 2013). Por outro lado, apenas 5,1% desses pacientes 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, 2012).

Segundo a literatura, a mortalidade por asma oscila entre 1,5 e 9 por 100.000 habitantes, considerando-se todas as faixas etárias. Uma análise dos dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Sistema Único de Saúde (SIM-SUS) – DATASUS, no período de 2008 a 2015, aponta que a mortalidade média devido à asma é de cinco pessoas por dia, somando uma média de mais de dois mil óbitos por ano (BRASIL. SIM, 2008-2015). Uma análise dos dados da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) no período de 2008 a 2017 demonstrou que ocorrem 363 internações por asma por dia no Brasil e que o gasto com todas essas internações chegou a 5,8 milhões de reais (BRASIL. AIH, 2008-2017). (). Estudo recente publicado sobre o impacto da asma no Brasil (2008-2013) também evidenciou que houve um aumento em aproximadamente 25% na taxa de mortalidade hospitalar no período analisado, o que pode indicar uma necessidade não atendida daqueles pacientes asmáticos que não respondem aos tratamentos disponíveis ou um possível aumento na gravidade dos casos de asma que geram internações (CARDOSO, 2017).

No que se refere ao setor de saúde suplementar, não foram encontrados dados especificamente de asma, mas em recente publicação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS, 2018), evidenciou-se que de 2016 para 2017 houve um aumento de 3,4% no número de procedimentos realizados pelos planos de saúde. No que se refere as internações, esse aumento foi de 6%. Entre as causas das internações, o maior volume foi devido a doenças do aparelho respiratório (551,16 mil). Além disso, em levantamento realizado no TABNET Saúde Suplementar, é possível verificar os repasses realizados pelas operadoras para o Sistema Único de Saúde (SUS) em função de AIH por asma, e no período de 2006 a 2016 foram computados 26.458 procedimentos AIH referentes a planos de saúde que foram internados no SUS e repassados para o SUS. Diante de todo esse grande impacto da asma para o sistema de saúde brasileiro como um todo, torna-se imprescindível estratégias eficazes e individualizadas de tratamento como garantia de melhora de qualidade de vida da população.

## **Asma Grave**

Há um grupo de pacientes que não obtém o controle dos sintomas com a terapia habitual otimizada para asma. As causas frequentes do insucesso certamente recaem sobre falta de adesão ao tratamento, a técnica inadequada de uso das medicações inalatórias e a exposição a fatores ambientais desencadeantes de exacerbações de asma, sendo alguns deles evitáveis e outros não. Entretanto, evidências crescentes sugerem que em um grupo de pacientes com asma refratária persistente, os tratamentos habituais, via de regra, são ineficazes. 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 contribui para o

importante impacto negativo que a doença acarreta na vida dos pacientes, bem como 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 não é, portanto, uma classificação estática, pois o tratamento pode ir sendo modificado ao longo dos meses e anos. De acordo com a GINA, a asma leve é uma doença que é bem controlada nas etapas 1 e 2 de tratamento, a asma moderada é aquela bem controlada na etapa 3 e a asma grave é aquela que necessita que o paciente seja mantido nas etapas 4 e 5 de tratamento para evitar descontrole ou aquela que se mantém não controlada apesar deste alto nível de tratamento (GINA, 2018).

Os pacientes portadores de asma grave são responsáveis por expressiva utilização de serviços de saúde, incluindo internações hospitalares, de forma desproporcional em relação à população de todos os pacientes com asma, por vezes não raras em UTI. Tais pacientes respondem pela maior parte da morbidade, mortalidade, uso de recursos médicos e custos diretos e indiretos relativos ao manejo da asma (KATIAL, 2017; HEKKING, 2015). Estimativas sugerem que os custos dos pacientes com asma grave são três a cinco vezes maior em relação a pacientes com asma não grave (Bahadori, 2009 )

Do ponto de vista prático, a GINA e a força tarefa ATS/ERS de asma grave recomendam que devam ser distinguidos 3 tipos de asma com dificuldade de obtenção do controle, quais sejam: Asma não tratada, Asma difícil de tratar e Asma grave Refratária ao tratamento (GINA, 2018, CHUNG, 2014).

A asma não tratada tem a ver com aspectos sociais relacionados ao acesso e deficiência da educação em asma, falta de aderência por não concordância com o tratamento ou dificuldade em utilizar os medicamentos inalatórios controladores. Alguns fatores devem ser considerados nesse caso, entre eles verificar junto ao paciente o uso inadequado dos dispositivos inalatórios, determinar os aspectos relacionados com a falta de adesão e avaliar os fatores relacionados com a dificuldade de acesso aos medicamentos.

A asma difícil de tratar - ou asma de difícil controle - é caracterizada pelo controle insuficiente da doença e pelo alto risco de exacerbações ainda que o paciente esteja em uso de altas doses de medicamentos controladores. Dentre os fatores mais importantes que devem ser relacionados a esse tipo de asma de difícil controle destacam-se a exposição ambiental agressiva (seja no domicílio ou ambiente de trabalho), o tabagismo e as comorbidades. O tabagismo, seja ele passivo ou ativo, é responsável pela potencialização do processo inflamatório e pelo aumento da resistência dos receptores de corticoides. O uso concomitante de medicamentos que podem dificultar o controle da doença, como os medicamentos da classe dos Beta-bloqueadores, também deve ser levado em consideração.

Uma ampla gama de comorbidades pode influenciar no controle da asma, dificultando, assim, seu controle. Dentre elas, destacam-se:

- Doenças naso-sinusais: A teoria da via aérea única é hoje consagrada na fisiopatologia da asma. Sabe-se que cerca de 80% dos asmáticos podem apresentar concomitantemente rino-sinusopatia, sendo seu descontrole fator importante no não controle da asma (BRESCIANI, 2001);

- Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE): Estima-se que perto de 40% dos asmáticos sejam portadores de RGE com significância clínica. A entrada de ácido na porção terminal do esôfago estimula neuro-receptores



parassimpáticos que, por reflexo envolvendo os nervos glossofaríngeo e vago, desencadeiam broncoespasmo. Por outro lado, a negativação da pressão intra-torácica decorrente do aumento do esforço ventilatório contra uma resistência aérea elevada predispõe ao refluxo ácido para o esôfago (DENLINGER 2016);

- Doenças Psiquiátricas: pacientes psiquiátricos apresentam maior morbidade e mortalidade pela asma. A causa dessa associação é a inter-relação de 3 fatores presentes nessa condição: depressão com hipoatividade, má adesão aos medicamentos inalatórios e piora dos sintomas de asma. Além disso se associa a hipopercepção da doença e interação medicamentosa dos fármacos psiquiátricos utilizados. Portanto, o doente psiquiátrico deve ser tratado com maior supervisão, devendo os cuidadores serem rigorosamente orientados com relação ao tratamento da asma (LONNEKE, 2015);

- Aspergilose pulmonar: uma doença desencadeada pela reação de hipersensibilidade à presença do fungo *Aspergillus fumigatus* nas vias aéreas. O diagnóstico se faz pela elevação dos títulos no exame sorológico e reação intradérmica positiva. Os pacientes cursam com elevação do nível de IgE sérico, podendo também apresentar grandes eosinofilias (KNUTSEN, 2017);

- Obesidade: A asma induzida por obesidade não tem necessariamente relação com atopia, tem predominância no sexo feminino e caracteriza-se pelo início tardio. A asma relacionada com a obesidade pode manifestar-se como asma de difícil controle, e parece estar relacionada com disparadores tais como refluxo gastroesofágico, que pode levar a sintomas de asma na vigência da tosse. Parece existir relação entre a obesidade e a asma não-T2. Por outro lado, pacientes asmáticos Th-2 com início precoce podem piorar a asma na vigência da obesidade, e existe proporcionalidade entre o IMC e a intensidade dos sintomas e taxa de exacerbações. Índices mais elevados de IMC estão relacionados com maior atividade de mediadores inflamatórios e pró-inflamatórios, como liponectina, adiponectina, TNF, e Interleucina 6. Independente do real estabelecimento da fisiopatologia da asma na obesidade, está bem estabelecido que a perda de peso, seja por medidas dietéticas ou advinda da cirurgia bariátrica, tem relação com a melhora dos sintomas de asma e redução da taxa de exacerbações (FARZAN, 2013);

- Disfunção de corda vocal: Condição psicossomática caracterizada pela adução das cordas vocais na inspiração e a abdução na expiração. Isso provoca obstrução da via respiratória na inspiração e estridor, o que é frequentemente confundido com asma, ou pode ser considerada uma comorbidade da asma que frequentemente compromete seu controle com medicamentos apropriados;

A asma grave, refratária ao tratamento, se caracteriza pelo fato do paciente manter-se sem o controle da doença e apresentar exacerbações frequentes, mesmo tendo acesso à medicação, apresentando boa aderência ao tratamento estabelecido e utilizando os medicamentos controladores de forma adequada. Nesse caso, em que pese o diagnóstico, e manejo dos fatores relacionados à asma não tratada e asma de difícil controle terem sido convenientemente adotados, o paciente permanece descontrolado, mesmo recebendo os medicamentos controladores adequados às etapas 4 ou 5 de tratamento, de acordo com a GINA.

A asma grave refratária apresenta elevado grau de heterogeneidade inflamatória e padrões moleculares que caracterizam sub-grupos de pacientes com endótipos específicos. Provavelmente esses endótipos são decorrência de transformações epigenéticas, que modificam um componente fenotípico original. A caracterização de endótipos tem amplas implicações para intervenções terapêuticas específicas, fundamento da Medicina de Precisão

(ANDREAS, 2016, MIRANDA, 2004). Entre os endótipos da asma grave refratária destaca-se a asma grave eosinofílica, cujo principal biomarcador é a contagem do número de eosinófilos no hemograma ( $\geq 150 \text{ cel/mm}^3$ ). Os pacientes que apresentam este endótipo bastante específico manifestam clinicamente uma asma com dificuldade de controle associada à alta taxa de exacerbações clinicamente significantes, mesmo utilizando os medicamentos controladores em doses elevadas.

### **Exacerbações na asma**

As exacerbações consistem em uma piora dos sintomas da asma, o que normalmente requer um aumento da intensidade do tratamento medicamentoso ou, em casos mais graves, pode ter como consequência 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). Outro estudo realizado com 2679 pacientes com asma grave demonstrou que quanto maior o número das exacerbações maior o impacto na qualidade de vida dos pacientes (Luskin, 2014).

No estudo de Miller e colaboradores (2007), os autores demonstraram em um estudo prospectivo de 1,5 anos com 2780 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 (OR) = 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.

As exacerbações por asma também estão relacionadas com a mortalidade pela doença. Um estudo realizado em Auckland, mostrou 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, Chung, 2014).

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 por pelo menos 3 dias ou em uma visita à emergência ou internação hospitalar (ORTEGA et al, 2014).

## Tratamento Recomendado para asma grave

Considerando que não é possível alcançar a cura da asma grave, o objetivo do tratamento é obter e manter o controle dos sintomas. Nesse sentido, a diretriz internacional da GINA (*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 1 apresenta este passo-a-passo.

Paralelamente ao tratamento medicamentoso proposto, as medidas de controle ambiental e educação em saúde sobre a doença são medidas adjuvantes de importância inquestionáveis (GINA, 2018; LAZARUS, 2010; McClafferty, 2014; BRASIL, 2013) e configuram, portanto, o tratamento não medicamentoso recomendado.

A asma é convencionalmente tratada com corticoides inalatórios. Em caso de falha ou não resposta, quando os corticoides inalatórios isolados não controlam os sintomas, estes medicamentos são associados com 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 1).

Para os pacientes que continuam experimentando 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 possuem como opções terapêuticas, além dos medicamentos já citados: tiotrópio; omalizumabe – indicado para pacientes com asma grave alérgica, mediada por Ig-E; e Inibidores de interleucinas IL5 - novas terapias, denominadas “tratamentos alvos”, que visam diminuir os eosinófilos séricos (Figura 1); e, finalmente, corticoides orais sistêmicos para serem utilizados na dose mais baixa possível, que seja efetiva.

O uso crônico dos corticoides orais, como já bem estabelecido, estão associados com eventos adversos graves como osteoporose e risco de fratura, obesidade, hipertensão. Em pacientes com asma grave o seu uso crônico e cumulativo tem sido associado a estes eventos adversos com impacto econômico também relacionado ao tratamento destas comorbidades mostrando a importância de uma estratégia terapêutica alternativa para estes pacientes selecionados. (TREVEO, 2014; BRAUNSTAHL, 2013; HILVERING, 2015; SARNES 2011, BARRY 2017).

Entre os novos moduladores de citocinas, o mepolizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-interleucina 5 (anti-IL5), cuja ação terapêutica ocorre por redução da eosinofilia sérica na medula óssea e, consequentemente, nas vias aéreas. 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, 2015; HILVERING, 2015; FLOOD-PAGE, 2003A; FLOOD-PAGE, 2003B; FLOOD-PAGE, 2007; ORTEGA, 2014).

Figura 1: Abordagem passo-a-passo do paciente, proposta pela diretriz internacional *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2018).

Leve	<b>Passo 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CI (dose baixa)</li> <li>• SABA (alívio)</li> </ul>
	<b>Passo 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CI (dose baixa)</li> <li>• LTRA ou dose baixa de teofilina</li> <li>• SABA (alívio)</li> </ul>
Moderada	<b>Passo 3</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CI/LABA (dose baixa)</li> <li>• CI (dose média/alta)</li> <li>• Dose baixa CI + LTRA ou teofilina</li> <li>• SABA ou dose baixa CI/formoterol (alívio)</li> </ul>
Grave	<b>Passo 4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CI/LABA (dose média/alta)</li> <li>• podendo adicionar TIO</li> <li>• Alta dose CI + LTRA ou teofilina</li> <li>• SABA ou dose baixa CI/formoterol (alívio)</li> </ul>
	<b>Passo 5</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Passo 4 + Anti-IgE ou anti-IL-5</li> <li>• CO (dose baixa)</li> <li>• SABA ou dose baixa CI/formoterol (alívio)</li> </ul>

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 baseado em GINA, 2018.

# Descrição da tecnologia

---

## Mepolizumabe (Nucala®)

Mepolizumabe 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 (PAVORD, 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  $\geq 18$  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 (BULA DE NUCALA).

## Forma de Apresentação

Mepolizumabe 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) (BULA DE NUCALA).

## Posologia

A dose recomendada é de 100 mg de Mepolizumabe administrada 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 (BULA DE NUCALA).

Mepolizumabe 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 mais previsível dado que se torna possível calcular o custo do tratamento sem fatores de variação como dosagem de biomarcadores ou peso.

# Evidências Científicas de mepolizumabe: ECR

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso de mepolizumabe como terapia complementar em pacientes com asma eosinofílica grave, respondendo a seguinte pergunta norteadora da pesquisa: *“o uso do mepolizumabe é seguro e eficaz no tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave?”*.

Buscou-se por ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) de fase III, ECR em andamento com análises interinas já realizadas, estudos de extensão de ECR (fase IIIb) e ECR de fase IV.

## Materiais e métodos

Para a identificação dos estudos foi realizada busca nas bases de dados: Medline (via Pubmed), Scopus/Embase, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library (incluindo a base de registro de ensaios clínicos) e Google Scholar, no período de 2003 até 31/07/2018, utilizando-se a seguinte estratégia de busca: “asthma” OR “severe asthma” OR “refractory asthma” OR “eosinophilic asthma”) AND (mepolizumab\* OR Nucala\*) AND “anti IL 5”.

Foram utilizados filtros para seleção apenas de estudos em humanos, ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) de fase III, ECR em andamento com análises interinas já realizadas, ECR de fase IIIb – extensão e ECR de fase IV. Não foram aplicadas restrições de idiomas na busca.

A busca e a seleção dos estudos foram realizadas por dois pesquisadores, de forma independente. Primeiramente, foram avaliados os títulos e resumos e, posteriormente, foi feita a avaliação dos artigos completos, com base nos critérios de elegibilidade, que foram estabelecidos conforme a pergunta de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICO (Quadro 1). Quando houve discordância entre os dois pesquisadores na triagem e seleção dos estudos, um terceiro investigador foi acionado para auxiliar na tomada de decisão. A descrição das etapas de busca e seleção dos estudos seguiu as recomendações do grupo “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA” (<http://www.prisma-statement.org/>).

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

<b>População</b>	pacientes adultos com asma eosinofílica grave
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Mepolizumabe
<b>Comparadores</b>	tratamentos convencionais para a doença em questão, placebo
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<b>Primário:</b> diminuição das exacerbações da asma (frequência, duração) que necessitaram de busca por serviço de emergência e/ou hospitalização. <b>Secundários:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• melhora da capacidade funcional pulmonar VEF1;</li><li>• melhora da qualidade de vida;</li><li>• redução do consumo de outros medicamentos para a asma;</li><li>• redução de visitas às unidades de pronto-atendimento;</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• redução de internações;</li> <li>• redução da mortalidade pela doença;</li> <li>• redução da contagem de eosinófilos no sangue periférico;</li> <li>• redução da contagem de eosinófilos em vias aéreas;</li> <li>• ocorrência de efeitos colaterais e indesejáveis.</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) de fase III/IIIb;</li> <li>• ECR em andamento com análises interinas já realizadas;</li> <li>• ensaios clínicos de fase IV</li> </ul>

## Resultados

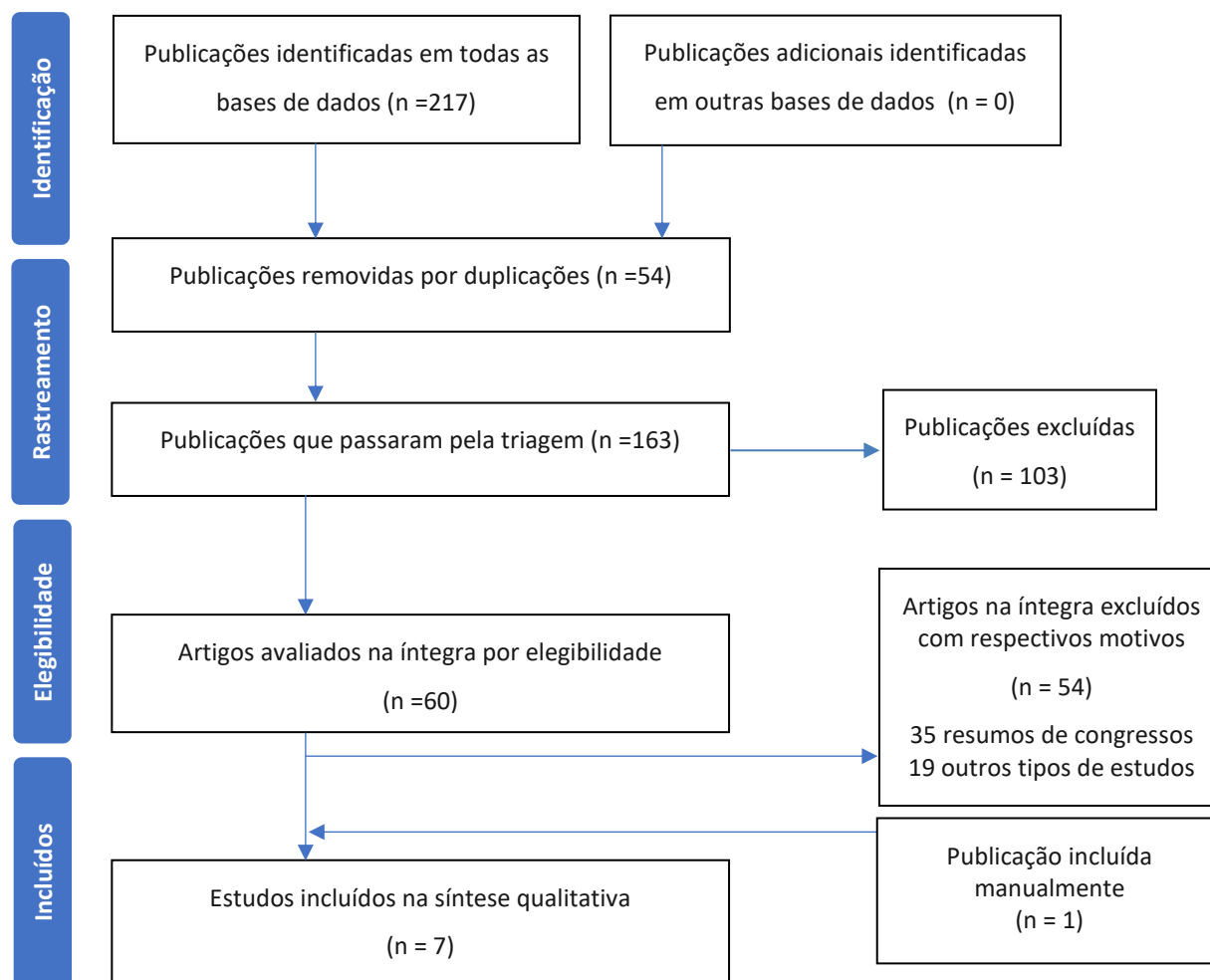
O número de registros encontrados por base de dados é apresentado no Quadro 2. Dos 217 registros identificados, 54 estavam duplicados e foram removidos. As fases de busca, seleção, exclusão e inclusão dos artigos são apresentadas na Figura 2, conforme as recomendações PRISMA. Ao final dessas etapas, foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados, sendo três ensaios clínicos de fase III, um estudo de extensão e duas análises post-hoc. Adicionalmente, foi incluído, por busca manual, um estudo de extensão que avaliou a segurança a longo prazo de mepolizumabe, pois o mesmo foi publicado em outubro de 2018, após a conclusão das etapas de busca e seleção dos estudos.

Quadro 2: Distribuição do número de registros encontrados segundo a bases de dados

Base	Número de artigos encontrados
MEDLINE (via PubMed)	47
SCOPUS/Embase	37
Cochrane Library (CENTRAL)	68
ClinicalTrials.gov	13
Google Scholar	52
<b>Total</b>	<b>217</b>

Fonte: Elaboração Própria, 2018.

Figura 2: Fluxograma dos estudos selecionados, incluídos e excluídos da revisão sistemática.



Fonte: Adaptado de 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. doi:10.1371/journal.pmed1000097. **For more information,** [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

Os estudos incluíram de 44 (SHIMODA, 2017) a 585 (LUGOGO, 2016) pacientes cuja média de idade variou de 46,4 (ORTEGA, 2016) a 52,1 (CHUPP, 2017) anos no grupo tratado com placebo e de 48,6 (ORTEGA, 2016) a 56 anos (SHIMODA, 2017) no grupo tratado com mepolizumabe associado a terapia padrão e a proporção de participantes do gênero feminino variou de 54% (CHUPP, 2017) a 68% (ORTEGA, 2016) no grupo mepolizumabe e de 45% (BEL, 2014) a 64% (CHUPP, 2017) no grupo placebo. Nos estudos COLUMBA (KHATRI, 2018) e COSMEX (ALBERS, 2018b) (este último não incluído na revisão por se tratar de um resumo) todos pacientes receberam mepolizumabe não havendo grupo placebo. Ambos os estudos avaliaram a eficácia e segurança de mepolizumabe em longo prazo, sendo extensões dos estudos DREAM (PAVORD, 2012) e MENSA (ORTEGA, 2014) + SIRIUS (BEL, 2014) + COSMOS (LUGOGO, 2016), respectivamente.



Em relação ao tempo de seguimento, observou-se que os estudos tiveram 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 à emergências ou hospitalização);
- qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL), medida pelo Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória, cuja sigla 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;

No estudo COLUMBA (KHATRI, 2018), os pacientes foram tratados por até 4,5 anos e foram avaliados quanto aos desfechos: frequência de exacerbações, controle da asma (medido pela pontuação do ACQ-5), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e contagem de eosinófilos no sangue periférico. O ACQ-5 e a função pulmonar foram medidos no início do estudo e a cada 12 e 24 semanas subsequentemente até o final do período de tratamento que ocorreu até que o paciente apresentasse algum critério de saída do protocolo previamente definido ou até que o produto ficasse comercialmente disponível. Os desfechos de segurança incluíram a frequência de eventos adversos (EAs), EAs graves (EAs) e EAs de interesse especial.

O estudo COSMEX (ALBERS, 2018b), apesar de não ter sido incluído nesta revisão por não estar publicado como manuscrito até o momento, avaliou pacientes com asma potencialmente fatal que tinham participado dos estudos MENSA e SIRIUS e do estudo COSMOS (LUGOGO, 2016) foram acompanhados por um período de até 172 semanas e os desfechos primários avaliados foram: frequência de eventos adversos e taxa de exacerbações e como outro desfecho a redução do uso de corticoide oral.

As principais características dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro 3 e seus respectivos resultados no Quadro 4, conforme o desfecho avaliado. Os resultados de segurança são resumidos no Quadro 5. Posteriormente, apresenta-se uma avaliação qualitativa dos resultados encontrados.

Quadro 3: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor, ano	Desenho	Critérios de inclusão de pacientes	Tratamentos	N	Desfechos avaliados	Duração do estudo
Khatri et al., 2018 (COLUMBA)	Estudo aberto de longo prazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnóstico de asma grave eosinofílica</li> <li>• participantes do estudo DREAM (Pavord, 2012)</li> </ul>	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
Chupp et al., 2017 (MUSCA)	ECR Fase IIIb, multicêntrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idade <math>\geq 12</math> anos</li> <li>• diagnóstico de asma grave eosinofílica</li> <li>• 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</li> </ul>	mepolizumabe 100 mg (SC) placebo (SC)	274 277	<p><u>Primário</u>: Efeitos na QVRS</p> <p><u>Secundários</u>: VEF1, CVF, FEF 25-75, exacerbações, segurança</p>	24 semanas
Shimoda et al., 2017	Análise post-hoc de ECR fase III <sup>(32)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idade <math>\geq 12</math> anos</li> <li>• diagnóstico de asma grave eosinofílica</li> <li>• história de pelo menos duas exacerbações que necessitaram de tratamento com CO nos últimos 12 meses, enquanto em tratamento de manutenção com altas doses de CI.</li> </ul>	mepolizumabe 75 mg (IV) mepolizumabe 100 mg (SC) placebo	14 15 15	<p><u>Primário</u>: taxa anual de exacerbação.</p> <p><u>Secundários</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• taxa anual de exacerbações graves*;</li> <li>• PFE matutino;</li> <li>• VEF1</li> <li>• pontuação total do SGRQ;</li> <li>• pontuação total do do ACQ-5;</li> <li>• questionário de resposta global preenchido pelos médicos assistentes;</li> <li>• contagem de eosinófilos no</li> </ul>	32 semanas

Autor, ano	Desenho	Crítérios de inclusão de pacientes	Tratamentos	N	Desfechos avaliados	Duração do estudo
					sangue periférico e • segurança	
Bel et al., 2014 (SIRIUS)	ECR fase III, multicêntrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ao menos 6 meses de tratamento: CS (5 a 35 mg/dia de prednisona ou equivalente)</li> <li>• tratamento em altas doses de CI associado a outro controle.</li> <li>• inflamação eosinofílica definida como eosinófilos <math>\geq 300</math> células/<math>\mu</math>L no ano anterior ao estudo ou <math>\geq 150</math> células/<math>\mu</math>L na fase inicial do estudo</li> </ul>	mepolizumabe 100 mg (SC) placebo (SC)	66 62	<u>Primário:</u> dose de glicocorticoide  <u>Secundários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dose diária de corticoide oral;</li> <li>• taxa anual de exacerbações;</li> <li>• PFE e VEF 1;</li> <li>• pontuação em ACQ-5 e SGRQ;</li> </ul> segurança e imunogenicidade.	24 semanas
Ortega et al., 2014 (MENSA)	ECR fase III, multicêntrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idade <math>\geq 12</math> anos</li> <li>• diagnóstico médico de asma</li> <li>• contagem de eosinófilos <math>\geq 150</math> células/<math>\mu</math>L no sangue periférico na fase de triagem do estudo ou <math>\geq 300</math> células/<math>\mu</math>L no ano anterior</li> <li>• VEF1 <math>&lt; 80\%</math> do valor predito (adultos) ou <math>&lt; 90\%</math> do valor predito ou uma razão VEF1/CVF <math>&lt; 0,8</math> (adolescentes <math>&lt; 18</math> anos)</li> <li>• os pacientes deveriam ter um ou mais dos seguintes testes: reversibilidade de VEF1 <math>&gt; 12\%</math>; resultados positivos na provocação com com metacolina ou manitol na visita 1 ou 2 ou no ano anterior e variabilidade do VEF1 (<math>\geq 20\%</math>) entre duas visitas nos últimos 12 meses.</li> <li>• Pelo menos duas exacerbações por asma no ano anterior, tratadas com CS, apesar do tratamento com pelo menos 880 <math>\mu</math>g de proprionato de fluticasona ou o equivalente para inalações por dia e pelo menos 3 meses de tratamento com um controlador adicional.</li> </ul>	mepolizumabe 100 mg (SC) mepolizumabe 75 mg (IV) placebo (SC)	194 191 179	<u>Primário:</u> taxa anual de exacerbação.  <u>Secundários:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• taxa anual de exacerbações graves*;</li> <li>• PFE matutino;</li> <li>• VEF1</li> <li>• pontuação total do SGRQ;</li> <li>• pontuação total do do ACQ-5;</li> <li>• questionário de resposta global preenchido pelos médicos assistentes;</li> <li>• contagem de eosinófilos no sangue periférico e</li> <li>• segurança</li> </ul>	32 semanas
Lugogo et al., 2016	Ensaio clínico aberto, fase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• idade <math>\geq 12</math> anos;</li> <li>• completaram os estudos MENSA<sup>(32)</sup> e SIRIUS<sup>(31)</sup>;</li> </ul>	Uso prévio de mepo (SC)	368	<u>Primário:</u> perfil de segurança  <u>Secundários:</u>	52 semanas

Autor, ano	Desenho	Crítérios de inclusão de pacientes	Tratamentos	N	Desfechos avaliados	Duração do estudo
(COSMOS)	IIIb, extensão dos estudos MENSA <sup>(32)</sup> e SIRIUS <sup>(31)</sup> , multicêntrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>tratados com CI e outro medicamento de controle durante o estudo;</li> </ul>	Uso prévio de placebo (SC)	217	<ul style="list-style-type: none"> <li>taxa anual de exacerbações;</li> <li>dose de corticoide oral;</li> <li>pontuação do ACQ-5;</li> <li>VEF1;</li> <li>contagem de eosinófilos periféricos;</li> <li>imunogenicidade</li> </ul>	
Ortega et al., 2016.	Análise post-hoc de ensaios clínicos fase II <sup>(28)</sup> e fase III <sup>(32)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>estudos clínicos de mepolizumabe controlados por placebo em pacientes com asma grave eosinofílica;</li> <li>duração do estudo de pelo menos 32 semanas;</li> <li>uso de corticoide de manutenção mantido constante;</li> <li>análises de amostras de sangue feitas por um laboratório central.</li> </ul>	mepolizumabe 100mg (SC) mepolizumabe 75 mg (IV) mepolizumabe 250 mg (IV) mepolizumabe 750 mg (IV) placebo	194 <sup>(32)</sup> 344 <sup>(28,32)</sup> 152 <sup>(28)</sup> 156 <sup>(28)</sup> 346 <sup>(28,32)</sup>	<p><u>Primário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>taxa anual de exacerbações de asma estratificada por contagem de eosinófilos basais, nas faixas: ≥150 cel/μl; ≥300 cel/μl; ≥400 cel/μl e ≥500 cel/μl.</li> <li>contagem de eosinófilos (basal) – amplitudes: &lt;150 cel/μl; ≥150 a &lt;300 cel/μl; ≥300 a &lt;500 cel/μl e ≥500 cel/μl.</li> </ul> <p><u>Secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VEF1 pré e pós dose</li> <li>Pontuação do SGRQ</li> <li>Pontuação do ACQ-5.</li> </ul>	32 semanas (mínimo)

\*Exacerbações que necessitaram de visita à 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

Quadro 4: Principais resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática

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 <sup>a</sup>	Taxa anual de exacerbações graves <sup>b</sup>	Pontuação SGRQ - Mudança média <sup>c</sup> (EP)	Pontuação ACQ-5 Mudança média (EP)	Redução da dose de CO N (%)		VEF 1 pré-BD Mudança média <sup>e</sup> em mL (DP)
								Redução de dose	Não redução <sup>d</sup>	
Khatri et al., 2018	<b>Mepo (SC)</b>	52,2 (10,7)	224 (65%)	0,68	—	—	0,40 (semana 188) a 0,66 (semana 124)	—	—	44 mL (semana 200)
Chupp et al., 2017  Semana 24	<b>Mepo (SC)</b>	49,8 (14,0)	149 (54%)	0,51	0,03	- 15,6 (1,0)	- 0,8 (0,1)	—	—	176 mL (26)
	<b>Placebo</b>	52,1 (12,9)	176 (64%)	1,21	0,1	- 7,9 (1,0)	- 0,4 (0,1)	—	—	56 mL (26)
	<b>Diferença (IC 95%)</b>	—	—	RR = 0,42 [0,31 a 0,56]	RR = 0,32 [0,12 a 0,90]	-7,7 [-10,5 a -4,9]	- 0,4 [- 0,6 a - 0,2]	—	—	120 mL [47 a 192]
	<b>p-valor</b>	NI, porém não significativa		p<0,0001	p=0,031	p<0,0001	p<0,0001	—	—	p=0,001
Shimoda et al., 2017  Semana 32	<b>Mepo (SC)</b>	56 (14 - 76)	10 (59%)	0,88	0,18	—	—	—	—	26 mL (81,0)
	<b>Placebo</b>	50 (15 - 72)	10 (63%)	2,32	0,67	—	—	—	—	145 mL (81,7)
	<b>Diferença (IC 95%)</b>	—	—	RR = 0,38 [0,12 a 1,18]	RR = 0,27 [0,06 a 1,29]	- 7,9 [-19,5 a 3,6]	-0,70 [-1,31 a -0,10]	—	—	- 119 mL [-353, 114]
	<b>p-valor</b>	—	—	p = 0,094	p = 0,102	p = 0,171	p = 0,024	—	—	p = 0,307
Bel et al., 2014  Semana 24	<b>Mepo (SC)</b>	50 (16–74)	44 (64%)	1,44	—	—	—	44 (64%)	25 (36%)	—
	<b>Placebo</b>	50 (28–70)	30 (45%)	2,12	—	—	—	29 (44%)	37 (56%)	—
	<b>Diferença</b>	—	—	0,68	—	- 5,8	- 0,52	OR = 2,39		114 mL

	(IC 95%)			[0,47 a 0,99]		[-10,6 a -1,0]	[- 0,87 a -0,17]	[1,25 – 4,56]	
	p-valor	–	p=0,04	p=0,04	–	p=0,02	p=0,004	p = 0,008	p = 0,15
Ortega et al., 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% <sup>e</sup> [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 et al. 2016 Semana 52	Mepo prévio	51.6 (14.1)	235 (57%)	0,90 [0,78 a 1,04]	33 (8%) <sup>f</sup>	–	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%) <sup>f</sup>	–	–0,30 (1,00)	16 (28%) pararam de receber CO	100 (448)
	Diferença (IC 95%)	Diferenças na pontuação inicial de ACQ-5, VEF1 e EOS devem-se aos tratamentos recebidos previamente nos estudos MENSA e SIRIUS.		–	–	–	–	–	–
	p-valor			–	–	–	–	–	–
Ortega et al. 2016 <sup>h</sup> Semana 32	Mepo (SC)	50 (42–58) <sup>g</sup>	715 (60%) <sup>g</sup>	1,01	–	–	–	–	–
	Placebo			1,91	–	–	–	–	–
	Diferença (IC 95%)	–	–	0,53 [0,44 a 0,62]	–	- 8,1 <sup>i</sup> [ - 11,2 a - 5,1]	- 0,35 [–0,49 a –0,20]	–	64 [1 a 127]
	p-valor	NI, porém não significativa		p<0,0001	–	–	–	–	–

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

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

<sup>e</sup> percentual de redução comparado com o grupo placebo; <sup>f</sup> N(%) de pacientes que tiveram exacerbações que necessitaram de visitas à emergência ou internações hospitalares; <sup>g</sup> População por intenção de tratar (ITT). O estudo não reportou por grupos de tratamento, pois o dado está disponível nas referências 28 e 32; <sup>h</sup> Resultados para pacientes com EOS  $\geq 150$  células/ $\mu$ L; <sup>i</sup> Resultados de SGRQ foram reportados apenas pelo MENSA.

Quadro 5: Resultados para os desfechos de segurança e avaliação do risco de viés dos estudos individuais incluídos na revisão sistemática

Autor, ano	Resultados de segurança
Khatr et al., 2018	<p><b>EA:</b> 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%]).</p> <p><b>EAG:</b> 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.</p>
Chupp et al., 2017	<p><b>EA:</b> 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%) em vs 46 (17%) no placebo).</p> <p><b>EAG:</b> 15 (5%) e 22 (8%) pacientes tiveram um EAG com mepolizumabe e placebo respectivamente; dos quais 12 foram relacionados a asma, 3 (1%) no grupo mepolizumabe vs 9 (3%) no placebo.</p>
Shimoda et al., 2017	<p><b>EA:</b> o efeito adverso mais relatado foi a piora ou a exacerbação da asma, que teve ocorrência menor nos grupos de tratamento com mepolizumabe SC (n=2, 12%) e IV (n= 5, 29%) versus placebo (n=9, 56%). A ocorrência de nasofaringite foi de 24% (n=4) no grupo mepolizumabe SC, 41% (n=7) no grupo mepo IV, e 25% (n=4) no placebo. A incidência de efeitos colaterais relacionados ao tratamento foi considerada semelhante nos grupos de tratamento: 12% (n=2) no grupo mepolizumab SC, 6% (n=1) em mepolizumabe IV e 19% (n=3) no placebo. Um paciente no grupo do mepolizumabe SC relatou reação no local da injeção.</p> <p><b>EAG:</b> foram relatados por nove pacientes, sendo quatro do grupo placebo (hospitalizações por piora da asma (n=4) e insolação (n=1), um do grupo mepo IV (fratura de cóccix) e quatro do grupo mepo SC (hospitalizações por asma (n=2), herpes zoster (n=1), influenza (n=1) e distúrbio na vesícula biliar (n=1). Não foi relatado óbito.</p>
Bel et al., 2014	<p><b>EA:</b> 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.</p> <p><b>EAG:</b> 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%).</p>
Ortega et al., 2014	<p><b>EA:</b> 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 mepo SC e 3% em cada um dos demais grupos.</p> <p><b>EAG:</b> a incidência de EAG, incluindo aqueles relacionados com a asma foi de 7% no grupo mepo IV, 8% no grupo mepo SC e 14% no placebo. Em relação a imunogenicidade, foram encontrados anticorpos anti-mepolizumabe em 19 pacientes, 4% no grupo mepo IV; 5% no grupo mepo SC e 2% no grupo placebo. Nenhum desses pacientes tiveram anticorpos neutralizantes para o mepolizumabe.</p>

Autor, ano	Resultados de segurança
Lugogo et al. 2016	<p><b>EA:</b> 11 pacientes (2%) deixaram o estudo devido a EA. Os EA foram reportados em 562 pacientes (86%), sendo que 558 (86%) desses pacientes experimentaram esses eventos durante o tratamento. Os principais EA reportados foram nasofaringite (196 pacientes, 30%), infecção do trato respiratório superior (n=101, 16%) e piora ou exacerbação da asma (n=90, 14%).</p> <p>No total, 123 pacientes (19%) tiveram um EA considerado relacionado ao tratamento. Números similares foram observados em pacientes previamente tratados com mepolizumabe e aqueles previamente tratados com placebo.</p> <p>Reações sistêmicas e locais foram reportadas em 13 (2%) pacientes do grupo previamente tratado com mepo e por 29 (4%) pacientes previamente tratados com placebo. Reações sistêmicas ocorreram na frequência de 7 (3%) no grupo placebo vs 6 (1%) no grupo mepo e reações locais em 15 (6%) vs 14 (3%), respectivamente.</p> <p><b>EAG:</b> foram reportados números similares de EAG entre os grupos. Na amostra total do estudo foram reportados EAG em 105 pacientes (16%), com 94 pacientes (14%) reportando um EAG enquanto estavam em tratamento. Os EAG mais comuns durante o período de tratamento foram piora ou exacerbação da asma (n=38, 6%), pneumonia (n=4, &lt;1%) e fibrilação atrial (n=3, &lt; 1%). Dois pacientes experimentaram EAG considerados relacionados ao tratamento: uma reação de hipersensibilidade tipo IV, no grupo previamente tratado com mepolizumabe, que foi manejado, e um aborto espontâneo no grupo previamente tratado com placebo. Um total de 15 pacientes (2%) experimentaram eventos cardiovasculares.</p>
Ortega et al. 2016	Não houve relato para o desfecho de segurança

EA: Eventos Adversos; EAG: Eventos Adversos Graves; IV: intravenoso; SC: Subcutâneo

Em relação aos resultados de segurança de longo prazo, vale ressaltar que foram publicados recentemente um manuscrito e um resumo de congresso (COSMEX) referentes a dois estudos que acompanharam os pacientes por até 4,5 anos. No estudo COSMEX (ALBERS, 2018b), os pacientes com asma potencialmente fatal (n=339) que haviam participado dos estudos MENSA e SIRIUS e do estudo COSMOS (LUGOGO, 2016) foram acompanhados por um período de até 172 semanas e os desfechos primários avaliados foram: frequência de eventos adversos e taxa de exacerbações e como outro desfecho a redução do uso de corticoide oral. Foram considerados para inclusão aqueles pacientes que apresentaram:

- pelo menos 1 intubação; pelo menos 1 hospitalização ou  $\geq 3$  exacerbações [12 meses antes do estudo];
- dose de OCS  $\geq 10$ mg;
- % VEF1 previsto  $\leq 50\%$  + pontuação do ACQ-5  $\geq 3$  ou SGSQ  $\geq 60$ .
- melhoria com mepolizumabe durante os estudos anteriores (redução  $\geq 50\%$  nas exacerbações, na dose de CO e melhoria confirmada pelo investigador)

Já no estudo COLUMBA (ORTEGA, 2018; ALBERS, 2018a), foram incluídos os pacientes com asma grave eosinofílica que participaram do estudo DREAM (PAVORD, 2012). Os pacientes foram tratados por até 4,5 anos e foram avaliados quanto aos desfechos: frequência de exacerbações, controle da asma (medido pela pontuação do ACQ-5), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e contagem de eosinófilos no sangue periférico. O ACQ-5 e a função pulmonar foram medidos no início do estudo e a cada 12 e 24 semanas subsequentemente até o final do período de tratamento que ocorreu até que o paciente apresentasse algum critério de saída do protocolo previamente definido ou até que o produto ficasse comercialmente disponível. Ambos os estudos concluíram que não há evidência de que a exposição prolon-



gada ao mepolizumabe modificou o perfil de segurança e tolerabilidade ao tratamento. Em relação aos benefícios do uso de longo prazo de mepolizumabe, os estudos também concluem que os benefícios do tratamento na redução das exacerbações, na melhora do controle da asma e na redução do uso de corticoide oral são consistentes e sustentados nos períodos avaliados.

### ***Khatri et al., 2018***

O estudo de Khatri e colaboradores (2018), denominado COLUMBA, objetivou avaliar a segurança e eficácia de mepolizumabe a longo prazo em pacientes com asma eosinofílica grave. Este ensaio clínico foi um estudo multicêntrico, aberto, realizado em pacientes que participaram previamente no estudo DREAM. Durante a COLUMBA, todos os pacientes receberam mepolizumabe 100 mg por via subcutânea (SC), de 4 em 4 semanas, independentemente do regime de tratamento anterior, até ser cumprido um critério de parada definido pelo protocolo. O estudo incluiu 347 pacientes para uma média de 3,5 anos de acompanhamento (máximo: 4,5 anos; total da exposição: 1201 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: 3688 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  $\geq 1$  SAE durante o tratamento; houve 6 mortes, porém nenhuma foi avaliada como relacionada ao mepolizumabe. Para doentes com  $\geq 156$  semanas de inclusão no estudo, a taxa de exacerbação foi de 0,74 eventos / ano (semanas 0-156), uma redução de 56% do 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.

### ***Chupp et al., 2017***

O estudo de Chupp e colaboradores (2017), denominado MUSCA, objetivou avaliar a eficácia de mepolizumabe na qualidade de vida de pacientes com asma eosinofílica grave. Este ensaio clínico randomizado, triplo cego (pacientes, pesquisadores e avaliadores não sabiam para qual tratamento o paciente estava alocado) controlado por placebo foi o primeiro ensaio que investigou a eficácia de mepolizumabe tendo a qualidade de vida como desfecho primário.

Foram recrutados 830 pacientes entre dezembro de 2014 e novembro de 2015, em 146 hospitais em 19 países de todo o mundo. Os pacientes deveriam ter idade  $\geq 12$  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, mensurada 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 e taxa anual de exacerbações graves, 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.

### ***Shimoda et al., 2017***

No estudo de Shimoda et al. (2017) foi realizada uma análise *post-hoc* dos pacientes japoneses que participaram do estudo MENSA, um ECR multicêntrico conduzido entre outubro de 2012 e janeiro de 2014, que objetivou avaliar a eficácia e segurança de mepolizumabe em pacientes com asma grave eosinofílica. O estudo MENSA incluiu 576 pacientes, dos quais, 50 compuseram a amostra analisada pelos autores. Os pacientes tinham idade  $\geq 12$  anos, portadores de asma grave eosinofílica, em uso de corticoterapia oral sistêmica ou inalatória em altas doses. Os grupos de tratamento analisados foram:

- grupo I: 17 pacientes tratados com 100 mg de mepolizumabe por via subcutânea (SC);
- grupo II: 17 pacientes tratados com 75 mg de mepolizumabe por via intravenosa (IV);
- grupo III: 16 pacientes tratados com placebo;

Todos os grupos de tratamento foram associados com terapia padrão, administrados a cada 4 semanas por 32 semanas. Desses pacientes, 44 completaram o estudo, sendo 15 no grupo I (SC), 14 no grupo II (IV) e 15 no grupo placebo.

O desfecho primário avaliado foi a taxa anual de exacerbações clinicamente significativas, definidas como a piora da asma, necessitando de do uso de corticoides sistêmicos administrados por via oral ou intravenosa por  $\geq 3$  dias ou uma dose única intramuscular, ou uma visita à emergência ou internação hospitalar.

Os desfechos secundários incluíram taxa anual de exacerbações graves (que necessitaram de visitas à emergência ou hospitalizações) e a taxa anual de exacerbações que necessitaram de hospitalização, a mudança

do pico de fluxo expiratório nas semanas 29 a 32 e a mudança no VEF1 na semana 32, avaliada por espirometria; pontuação total do SGRQ e do ACQ-5 na semana 32 e a resposta global à terapia avaliada por um questionário respondido pelo paciente e pelo médico na semana 32, no qual uma pontuação 1 significa melhora significativa e uma pontuação igual a 7 quer dizer, uma piora significativa. Os eventos adversos e anticorpos anti-mepolizumabe também foram monitorados. As análises de todos os desfechos foram realizadas por intenção de tratar.

Os pacientes japoneses apresentaram dados basais semelhantes à amostra do MENSA, à exceção das doses diárias mais baixas de corticoide oral, do nível de eosinófilos periféricos mais alto, da reversibilidade diminuída a broncodilatadores e da média do número de exacerbações no ano anterior ter sido mais alta (4,6 [desvio-padrão 3,6]) do que a da amostra do MENSA (3,6 [desvio-padrão 2,6]).

A redução relativa de exacerbações anuais necessitando visita a serviço de emergência e/ou hospitalização com mepolizumabe SC foi de 73% (RR: 0,27 [IC95%: 0,06 a 1,29];  $P=0,102$ ) *versus* placebo, bem como a redução relativa da taxa anual de exacerbação com necessidade de hospitalização foi de 65% (RR: 0,35 [IC95%: 0,07 a 1,84];  $P=0,213$ ) com mepolizumabe SC *versus* placebo. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas em pacientes japoneses, possivelmente devido a natureza *post-hoc* da análise que acarretou na avaliação de um número baixo de pacientes.

Em relação aos desfechos relacionados às medidas de função pulmonar, houve queda na média do PEF matutino do grupo placebo em relação às medidas basais nas semanas 29 e 32. Nos grupos que utilizaram mepolizumabe, houve aumento da média em relação às medidas basais. A diferença em relação ao placebo foi de 40 L/min (IC95%: -1 a 80;  $P=0,056$ ) no grupo mepolizumabe IV e 13 L/min (IC95%: -28 a 53;  $P=0,531$ ) no grupo mepolizumabe SC.

Quanto ao VEF1 pré-broncodilatador na semana 32, a proporção de pacientes com um aumento de 200 mL no VEF1 pré-broncodilatador foi maior com mepolizumabe IV e SC *versus* placebo. Na amostra do estudo MENSA, mepolizumabe IV e SC aumentaram significativamente o VEF1 pré-broncodilatador em relação ao placebo, com aumentos de 100 mL e 98 mL em relação ao placebo, respectivamente. Na subamostra japonesa, possivelmente devido ao pequeno tamanho amostral, a mudança média do VEF1-pré broncodilatador na semana 32 em relação ao *baseline* foi de 145 mL no grupo placebo, 48 mL no grupo mepolizumabe IV e 26 mL no grupo SC.

Mepolizumabe IV e SC melhoraram a qualidade de vida em relação ao placebo na semana 32, pois reduziram a pontuação do SGRQ, respectivamente em 9,5 ( $p=0,083$ ) e 7,9 ( $p=0,171$ ) a mais do que o grupo placebo. Embora tais reduções não tenham sido estatisticamente significativas, elas foram maiores que a diferença mínima considerada clinicamente importante (MCID), ou seja, uma diminuição de 4 pontos, indicando uma melhora clinicamente significativa na qualidade de vida dos pacientes.

Também houve melhora do controle da asma, medida pelo ACQ, na subamostra de pacientes japoneses. Em relação à medida basal, na 32ª semana o escore do ACQ-5 com mepolizumabe IV e SC resultou em diminuição significativa de 0,71 ( $p=0,021$ ) e 0,70 ( $p=0,024$ ) pontos mais que no grupo placebo.

A contagem de eosinófilos foi reduzida em relação à medida basal com mepolizumabe IV em 87% (RR: 0,13 [IC95%: 0,06 a 0,27];  $P < 0,001$ ) e mepolizumabe SC em 85% (RR: 0,15 [IC95%: 0,07 a 0,31];  $P < 0,001$ ), em relação ao placebo.

Quanto à segurança, com exceção de piora ou exacerbações por asma e nasofaringite, todos os eventos adversos foram relatados em dois ou menos pacientes em qualquer dos grupos de tratamento. O efeito adverso mais relatado foi a piora ou exacerbação da asma com uma ocorrência mais baixa no grupo mepolizumabe IV ( $n=5$ , 29%) e SC ( $n=2$ , 12%) *versus* placebo ( $n=9$ , 56%). Nasofaringite apresentou maior ocorrência no grupo do mepolizumabe IV ( $n=7$ , 41%) *versus* mepolizumabe SC ( $n=4$ , 24%) e placebo ( $n=4$ , 25%).

Em função do pequeno tamanho amostral, os resultados nos desfechos principais apresentaram baixa precisão com amplos intervalos de confiança e baixa magnitude de efeito. O estudo original MENSA, por sua vez, traz resultados mais consistentes em qualidade de evidência.

### ***Bel et al., 2014***

O estudo denominado SIRIUS (*Steroid Reduction with Mepolizumab Study*) objetivou comparar 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.

Neste 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  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$  no período de 12 meses anteriores ao recrutamento ou  $\geq 150$  células/ $\mu\text{L}$  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 MEPO 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 se retirou do estudo, restando 128 pacientes que completaram a pesquisa. Todos os desfechos foram analisados por intenção de tratar.

Pacientes recebendo MEPO 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.

### ***Ortega et al., 2014***

O MENSA (*Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma*), um amplo 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 pacientes elegíveis tinham entre 12 e 82 anos, diagnóstico clínico de asma realizado por um médico e um VEF1 < 80% do valor predito (no caso de pacientes adultos) ou um VEF1 < 90% do valor predito ou uma razão VEF1/CVF < 0,8 (para adolescentes < 18 anos). A eosinofilia foi considerada por contagem de eosinófilos no sangue periférico  $\geq 150$  células/ $\mu$ L no início do estudo ou  $\geq 300$  células/ $\mu$ L 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 de corticoide sistêmico por pelo menos 3 dias, hospitalização ou visita à emergência). Avaliou-se ainda a qualidade de vida dos pacientes por meio dos questionários SGRQ e 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 Mepolizumabe, 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.

### ***Lugogo et al., 2016***

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 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 280 (0,926) células/mL no baseline para 60 (0,886) células/mL 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.

### ***Ortega et al., 2016***

O estudo de Ortega e colaboradores (2016) consistiu em uma análise *post-hoc* dos ECR DREAM (PAVORD, 2012) e MENSA (ORTEGA, 2014), com duração de pelo menos 32 semanas. O objetivo foi avaliar a relação entre a contagem de eosinófilos periféricos no início desses estudos e a eficácia de mepolizumabe. Nesses estudos, mepolizumabe foi administrado, juntamente com a terapia padrão, por via IV nas doses de 75 mg (DREAM e MENSA), 250 mg e 750 mg (DREAM) e por via SC na dose de 100 mg (MENSA) a cada quatro semanas.

O desfecho primário foi a taxa anual de exacerbações pela asma considerando-se os níveis de eosinófilos periféricos mensurados no início (basais) dos respectivos ECR. As faixas de contagem de eosinófilos nas medidas basais consideradas para análise foram:

- $\geq 150$  cel/ $\mu$ L;
- $\geq 300$  cel/ $\mu$ L;
- $\geq 400$  cel/ $\mu$ L;
- $\geq 500$  cel/ $\mu$ L;

Ou contagem de eosinófilos (basal) em amplitudes:

- $< 150$  cel/ $\mu$ L;
- $\geq 150$  cel/ $\mu$ L a  $< 300$  cel/ $\mu$ L;
- $\geq 300$  cel/ $\mu$ L a  $< 500$  cel/ $\mu$ L
- $\geq 500$  cel/ $\mu$ L

Dos 1.192 pacientes analisados (616 pacientes do estudo DREAM e 576 do estudo MENSA), 846 receberam mepolizumabe e 346 receberam placebo. As análises demonstraram que houve uma redução progressiva das taxas de exacerbações anuais no grupo mepolizumabe comparado com placebo de 52% (RR=0,48; IC95% 0,39 a 0,58) em pacientes com níveis de eosinófilos basais  $\geq 150$  células/ $\mu$ L para 70% (RR=0,30; IC 95% 0,23 a 0,40) em pacientes com níveis de eosinófilos basais  $\geq 500$  células/ $\mu$ L.



Quando se considera o desfecho de função pulmonar, o aumento médio do VEF1 pré-broncodilatador com mepolizumabe comparado com placebo foi similar em pacientes com contagem basal  $\geq 150$  cel/ $\mu$ L e com contagem de eosinófilos  $\geq 300$  cel/ $\mu$ L e mais alto para pacientes com contagens de eosinófilos periféricos  $\geq 500$  cel/ $\mu$ L (64-68 mL *versus* 106 mL). Para VEF1 pós-broncodilatador, houve aumento da tendência de resposta com aumento da contagem basal de eosinófilos: 172 mL [IC95%: 77 a 267] para pacientes com eosinófilos  $\geq 150$  cel/ $\mu$ L; 202 mL [IC95%: 90 a 315] na faixa  $\geq 300$  cel/ $\mu$ L e 247 mL [IC95%: 102 a 392] para  $\geq 500$  cel/ $\mu$ L. Em relação aos questionários, observou-se redução importante na pontuação tanto do SGRQ quanto do ACQ-5, que foram respectivamente:

#### **SGRQ**

- Redução de 8,1 pontos (IC95%: -11,2 a -5,1) para pacientes com eosinófilos basais  $\geq 150$  cel/ $\mu$ L;
- Redução de 10,4 (IC95%: -14,2 a -6,7) para pacientes com eosinófilos basais  $\geq 300$  cel/ $\mu$ L;
- Redução de 11,3 (IC95%: -16,3 a -6,4) para pacientes com eosinófilos basais  $\geq 500$  cel/ $\mu$ L

#### **ACQ-5**

- Redução de 0,52 (IC95%: -0,70 a -0,34) ) para pacientes com eosinófilos basais  $\geq 150$  cel/ $\mu$ L;
- Redução de 0,73 (IC95%: -0,95 a -0,50) para pacientes com eosinófilos basais  $\geq 300$  cel/ $\mu$ L;
- Redução de 0,76 (IC95%: -1,07 a -0,46) para pacientes com eosinófilos basais  $\geq 500$  cel/ $\mu$ L.

Diante do exposto, os autores demonstraram que com base no número basal de eosinófilos periféricos, as respostas foram favoráveis (e correlacionadas) com o uso de mepolizumabe em comparação ao placebo.

# Evidências de Mepolizumabe: Revisões Sistemáticas

Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de fazer um levantamento abrangente da evidência científica atualmente disponível na literatura a respeito do uso de mepolizumabe como terapia complementar para o tratamento da asma grave eosinofílica. Em função de haver diversas revisões sistemáticas e metanálises já publicadas sobre este assunto, optou-se por fazer uma revisão destes dois tipos de estudos

## Materiais e métodos

Para a identificação dos estudos, utilizou-se duas bases de dados – MEDLINE (via Pubmed) e EMBASE. Os estudos identificados foram tabulados em uma planilha de Excel® e, posteriormente, os títulos e os resumos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão. Para todas as revisões, foram selecionados artigos em inglês, espanhol ou português, sem restrição de data de publicação. As estratégias de busca utilizadas em cada revisão estão descritas no Quadro 6.

Quadro 6: Bases de dados e estratégias de busca utilizadas nas revisões sistemáticas.

Base de dados	Estratégia de busca
PUBMED	(mepolizumab[TIAB] OR nucala[TIAB]) AND asthma[TIAB] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])
EMBASE	(mepolizumab:ti,ab OR nucala:ti,ab) AND asthma:ti,ab AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)

Os estudos encontrados foram analisados segundo os seguintes critérios de elegibilidade:

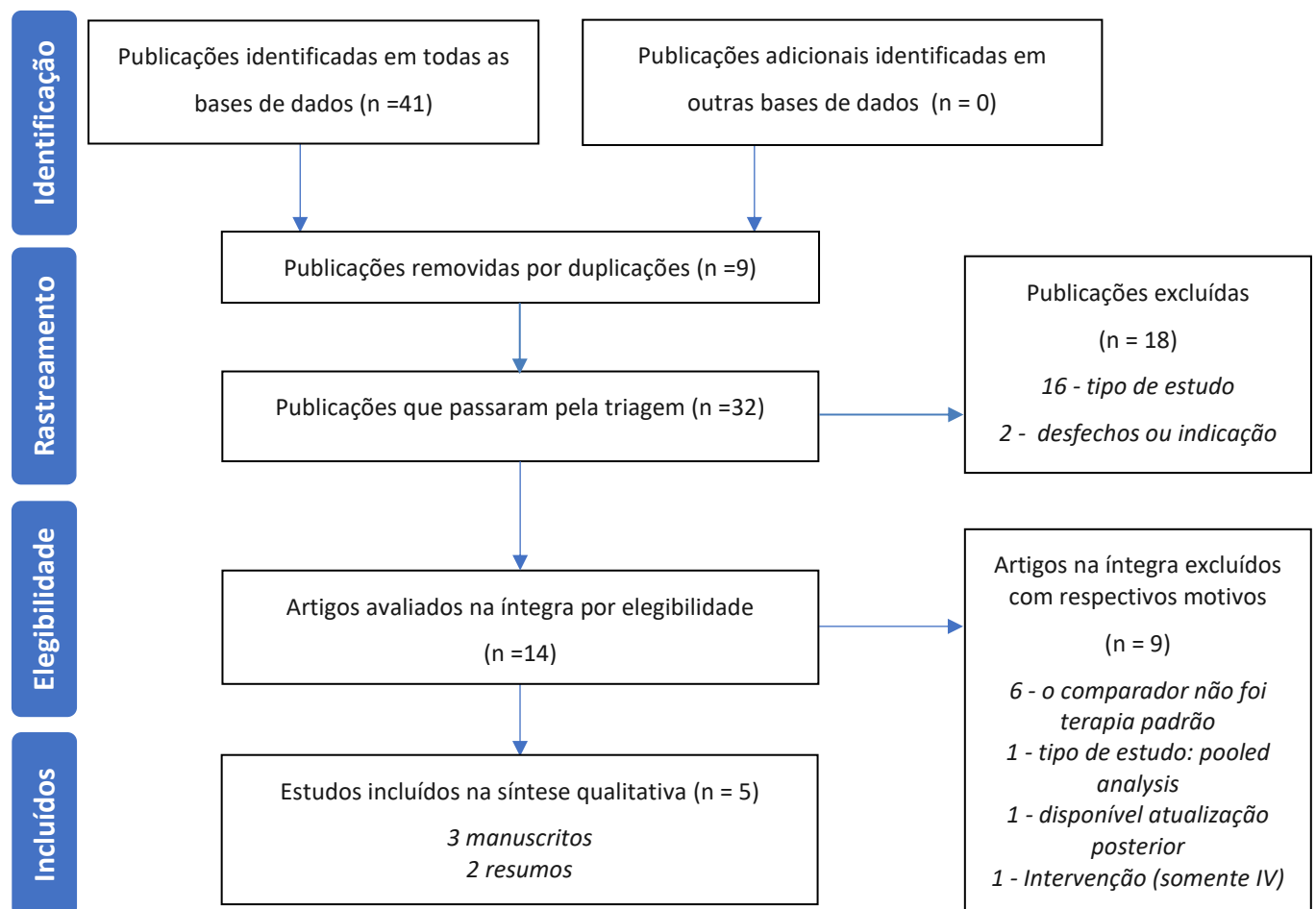
- a) população: pacientes com asma grave;
- b) intervenção: mepolizumabe;
- c) comparadores: placebo (associado à terapia padrão);
- d) desfechos de interesse: exacerbações, função pulmonar, qualidade de vida, controle da asma, uso de corticoide oral, eventos adversos;
- e) tipos de estudos: revisões sistemáticas ou metanálises;
- f) idioma: inglês, português ou espanhol.

## Resultados

As buscas foram realizadas no dia 30 de janeiro de 2018. Foram identificados 41 estudos, sendo 15 no MEDLINE (via Pubmed) e 26 no EMBASE. Destes, 9 foram excluídos por duplicidade e, após leitura de títulos e resumos dos 32 estudos restantes, 18 foram excluídos por estarem fora do escopo, sendo 16 por não atender ao

critério do tipo de estudo e 2 por avaliarem outros desfechos/indicação. Após a leitura completa das 14 publicações, 9 foram excluídas devido ao tipo de comparador, por avaliar apresentação IV e por estarem fora do escopo. A busca resultou em 5 publicações a serem consideradas na revisão sistemática (3 artigos completos e 2 resumos), conforme representado no fluxograma de seleção de estudos (Figura 3).

Figura 3: Fluxograma dos estudos selecionados, incluídos e excluídos da *overview*.



Fonte: Adaptado de 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. doi:10.1371/journal.pmed1000097. **For more information,** [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

O Quadro 7 apresenta as cinco publicações incluídas nesta *overview*. Em seguida, estão resumidos qualitativamente os principais resultados encontrados pelos autores.

Quadro 7: Descrição dos estudos incluídos na *overview* (Continua).

Autor, ano	Título	Objetivo	ECR incluídos	N	Desfechos analisados	Conclusões
Farne, 2017	<i>Anti-IL5 therapies for asthma</i>	Comparar o efeito das terapias anti IL-5 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 Ortega, 2014 Pavord, 2012 Haldar, 2009	551 576 621 61	<b>Primário:</b> Exacerbações clinicamente significativas; <b>Secundário:</b> 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. 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.
Yancey, 2017	<i>Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma</i>	Avaliar a taxa de exacerbações que necessitaram de internação ou visitas à emergência em estudos clínicos de mepolizumabe comparado com placebo em pacientes com asma grave eosinofílica.	Pavord, 2012 Ortega, 2014 Bel, 2014 Haldar, 2009	621 576 136 61	- taxa anual de exacerbações necessitando de hospitalização e taxa anual de exacerbações necessitando de hospitalização e/ou visita à emergência; - proporção de pacientes com uma ou mais exacerbações necessitando de hospitalização e proporção de pacientes necessitando de hospitalização/visita à emergência; - tempo para a primeira exacerbação que necessitou de internação e tempo para a primeira exacerbação que necessitou de hospitalização /visita à emergência.	Os autores concluíram que mepolizumabe reduziu significativamente o risco de exacerbações que requerem hospitalização ou visita à emergência e que essa redução foi semelhante àquelas apresentadas nos ensaios clínicos pivotais, o que indica que mepolizumabe mantém a eficácia terapêutica em todo o espectro de gravidade da exacerbação. Desse modo, segundo os autores, mepolizumabe representa uma importante alternativa para pacientes com asma grave eosinofílica, que possuem opções limitadas de tratamento.

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ: *Asthma Quality of Life Questionnaire*; CO: Corticoide Oral; EA: Eventos Adversos; EAG: Eventos Adversos Graves; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IL-5: Interleucina 5; QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde, do inglês *Health-related quality of Life* (HRQL); SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; VEF1: Volume Expiratório Forçado em 1 segundo.

Quadro 7: Descrição dos estudos incluídos na *overview*.

Autor, ano	Título	Objetivo	ECR incluídos	N	Desfechos analisados	Conclusões
Pavord, 2015	<i>A meta-analysis of exacerbations requiring hospitalization from studies of mepolizumab in severe eosinophilic asthma</i>	Comparar os efeitos de mepolizumabe com placebo nas exacerbações que requerem hospitalização ou nas que requerem hospitalização e/ou visitas à emergência em pacientes com asma grave eosinofílica	Pavord, 2012  Ortega, 2014	621  576	- Taxa anual de exacerbações necessitando de hospitalização e taxa anual de exacerbações necessitando de hospitalização e/ou visita à emergência;	Os autores concluíram que mepolizumabe apresentou redução significativa das exacerbações que requerem hospitalização em aproximadamente 50% comparado com placebo. Redução semelhante foi observada para a taxa de exacerbações que necessitam de hospitalização ou visita à emergência.
Kanukula, 2016	<i>Mepolizumab for the treatment of chronic asthma. A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials</i>	Avaliar a eficácia e segurança de mepolizumabe em comparação com o placebo em pacientes com asma crônica	7 ECR, as referências não foram reportadas	1910	Primário: contagem de eosinófilos no sangue e no escarro; exacerbações e VEF1.  Secundário: EA devido ao uso de mepolizumabe	Mepolizumabe reduziu significativamente os níveis de eosinófilos no sangue e no escarro e também reduziu efetivamente a frequência de exacerbações, apesar de não ter demonstrado melhoras significativas na função pulmonar. Todavia, os autores relatam a necessidade de mais ensaios clínicos para confirmar esses achados.
Nguyen, 2016	<i>Measures to reduce maintenance therapy with oral corticosteroid in adults with severe asthma</i>	Fornecer uma atualização das evidências de estratégias que possibilitam a redução do uso de CO em adultos com asma grave dependente de esteróides	Nair, 2009  Bel, 2014	20  135	Redução da exposição ao uso de corticoide sistêmico	Nair e colaboradores (2009) demonstraram que mepolizumabe permitiu a redução do uso de prednisona em pacientes com asma e com eosinofilia de escarro. Já o estudo de Bel e colaboradores (2014) evidenciou redução significativa na exposição sistêmica aos glicocorticoides, redução na taxa de exacerbação e melhora no controle dos sintomas.

### **Farne et al., 2017**

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 “cl 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 MEPO versus PL (associados à TP) envolvendo um total de 1.809 participantes (Chupp 2017, Haldar 2009, Ortega 2014 e Pavord 2012a). 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. Eosinofilia foi definida como contagem sérica de eosinófilos de  $\geq 150$  células por  $\mu\text{L}$  no momento da triagem ou  $\geq 300$  células por  $\mu\text{L}$  em algum exame no ano anterior (Chupp 2017; Ortega 2014), ou uma contagem de  $\geq 3\%$  de eosinófilos no escarro (Haldar 2009) e/ou contagem de eosinófilos no sangue de  $\geq 300$  células por  $\mu\text{L}$  (Pavord 2012a).

Os autores avaliaram separadamente, por meio de metanálises, os dados dos estudos que avaliaram MEPO em formulação subcutânea (SC) daqueles que utilizaram como intervenção MEPO 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 2017 e Ortega 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 MEPO+TP apresentaram um número significativamente menor de exacerbações clinicamente importantes..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 MEPO (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 MEPO 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 estatística 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 (psico-sociais). 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 MEPO (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 MEPO 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 importantes (razão de taxas: 0,45; IC 95% 0,11 a 1,80).

### ***Yancey et al., 2017***

Yancey e colaboradores buscaram comparar por meio de uma metanálise as taxas de exacerbação necessitando de hospitalização ou de hospitalização e/ou visitas à emergência em pacientes com asma eosinofílica grave. Elegíveis para inclusão foram os estudos randomizados comparando MEPO com placebo (ambos associados à terapia padrão), durante pelo menos 24 semanas e com o mínimo de seis doses de MEPO. Para realizar a análise, todas as doses de MEPO utilizadas nos estudos anteriores foram combinadas, bem como as apresentações IV e SC, uma vez que, de acordo com os autores, os estudos anteriores mostraram resultados semelhantes com doses dez vezes maiores à aprovada em bula bem como com diferentes vias de administração (IV ou SC). Adicionalmente, análises de sensibilidade pré-especificadas foram conduzidas apenas com doses comparáveis de MEPO (75 mg IV e 100 mg SC) (YANCEY, 2017).

Quatro estudos foram incluídos: DREAM (PAVORD, 2012), MENSA (ORTEGA, 2014), SIRIUS (BEL, 2014), e o estudo de 2009 de Haldar *et al.* (HALDAR, 2009), com duração de 24 a 52 semanas. A maioria dos critérios de inclusão dos quatro estudos eram similares, exceto: Haldar *et al.* incluíram apenas adultos  $\geq 18$  anos, enquanto o DREAM, MENSA e SIRIUS incluíram pacientes  $\geq 12$  anos; DREAM, MENSA e Haldar incluíram apenas pacientes com histórico de pelo menos duas exacerbações que necessitaram de uso de corticoide no ano anterior, enquanto o SIRIUS previa pacientes em tratamento de manutenção com corticoide oral. Os pacientes dos quatro estudos atendiam à definição da *American Thoracic Society* para asma grave, como aquela que necessita de tratamento com alta dose de corticoide inalatório (CI) mais um segundo medicamento de controle para prevenir o descontrole da asma, ou aquela que permanece sem controle apesar desse tratamento. Em todos os estudos, 1.388 pacientes receberam MEPO IV (75 mg, 250 mg ou 750 mg), MEPO SC (100 mg) ou placebo aproximadamente a cada 4 semanas, em adição à terapia padrão utilizada no *baseline* (que inclui CI de alta dose e medicamentos adicionais para controle de asma) (YANCEY, 2017).

Ao combinar os resultados dos estudos, 5,6% versus 9,5% dos pacientes recebendo MEPO (todas as doses agrupadas) ou placebo, respectivamente, tiveram 1 ou mais exacerbações que necessitaram de hospitalização; aumentando para 9,5% versus 14,1% aqueles que tiveram 1 ou mais *hospitalizações* e/ou visitas à emergência. Observou-se redução significativa de 45% na proporção de pacientes com exacerbação que necessitou de hospitalização com MEPO em comparação ao placebo (risco relativo: 0,55; 95% IC, 0,36-0,83;  $p = 0,004$ ) e redução também significativa de 38% na proporção de pacientes que necessitaram de hospitalização e/ou visita à emergência em decorrência de exacerbação (risco relativo: 0,62; 95% IC, 0,45-0,86;  $p = 0,004$ ). Na análise de sensibilidade combinada das doses de MEPO 75 mg IV / 100 mg SC observou-se também redução de 38% ( $p = 0,066$ ) para hospitalização e 43% ( $p = 0,004$ ) para hospitalização/visitas à emergência comparado com placebo (YANCEY, 2017).

A análise das taxas de exacerbações mostrou que as exacerbações que exigiram hospitalizações foram reduzidas significativamente em 51% (taxa relativa [*relative rate*] 0,49; 95% IC: 0,30-0,80,  $p = 0,004$ ) para pacientes em MEPO (todas as doses agrupadas) em comparação com placebo (associados à terapia padrão). Da mesma forma, exacerbações que necessitaram de hospitalização e/ou visita à emergência foram significativamente reduzidas em 51% (taxa relativa: 0,49; 95% IC, 0,33-0,73;  $p < 0,001$ ). O efeito também foi observado na análise de sensibilidade agrupada das doses de MEPO 75 mg IV / 100 mg SC, com redução significativa de 48% ( $p = 0,027$ ) na taxa de hospitalização e 54% ( $p = 0,001$ ) nas taxas de hospitalização/visitas à emergência, comparado com placebo.

Em todas as análises, os resultados foram consistentes entre os estudos individuais, sem heterogeneidade demonstrada para cada desfecho entre os estudos ( $I^2 = 0\%$ ), evidenciando um benefício clínico importante com o uso de MEPO na redução de eventos que representam grande impacto de morbidade, mortalidade e aumento do risco de declínio acelerado da função pulmonar, além da carga econômica resultante. Assim como demonstrado por Farne e colaboradores (2017), Yancey e colaboradores ratificaram, por meio de metanálise agrupada de todas as apresentações/doses incluídas nos estudos, que MEPO+TP resultou em redução de cerca de metade das exacerbações que geraram hospitalização ou hospitalização combinada com visitas à emergência comparado com placebo+TP em pacientes com asma grave eosinofílica que já estão recebendo terapia padrão máxima.

### ***Pavord et al., 2015***

Assim como o manuscrito publicado por Yancey *et al.* em 2017, o mesmo grupo já havia realizado uma metanálise em 2015 para comparar o efeito de MEPO versus placebo nas exacerbações que requerem hospitalização e naquelas que requerem visitas à emergência ou hospitalização (PAVORD, 2015). O estudo em questão foi publicado em forma de resumo, não sendo possível extrair mais detalhes do método e mesmo dos resultados apresentados. Conforme reportado pelos autores, dois ECR foram identificados e incluídos, nos quais as doses de corticoide oral foram mantidas constantes e foram avaliadas as apresentações de MEPO 100 mg SC ou a dose correspondente de 75 mg IV, que foram combinadas para a realização das análises. De forma consistente com o apresentado no manuscrito de Yancey *et al.* (2017), o resumo de Pavord e colaboradores reportou que a taxa de exacerbações que necessitaram de hospitalização foi reduzida em aproximadamente 50% (95% IC: 0,28, 0,89;  $p = 0,018$ ) para pacientes utilizando MEPO em relação àqueles com placebo (ambos os grupos com terapia padrão associada). De forma



semelhante, uma redução estatisticamente significativa foi observada nas exacerbações que necessitaram de visitas à emergência ou hospitalização (razão de taxas: 0,53, 95% IC: 0,33, 0,84;  $p=0,007$ ). O estudo corrobora as evidências já apresentadas que é um tratamento eficaz na redução das exacerbações que requerem hospitalização e/ou visitas à emergência (PAVORD, 2015).

### ***Kanukala et al., 2016***

Kanukala e colaboradores publicaram um resumo reportando a metanálise realizada por eles para avaliar a eficácia e segurança de MEPO em comparação ao placebo (ambos associados à TP) em pacientes com asma crônica. A revisão buscou avaliar os desfechos de exacerbação, volume expiratório forçado, contagem de eosinófilos no sangue e no escarro, além de eventos adversos. O grupo incluiu sete ECRs envolvendo um total de 1910 participantes.

Foi observado que MEPO reduziu significativamente o risco de exacerbações (razão de chances, em inglês, *odds ratio* [OR]: 0,49; IC 95%: 0,25 a 0,93; 3 estudos, 323 participantes) em comparação com o placebo. MEPO também reduziu significativamente a contagem de eosinófilos no sangue (diferença média  $-0,33 \times 10^9/L$ , 95% IC: -0,50 para -0,16; 3 estudos, 311 participantes) e no escarro (MD  $-6,22 \times 10^9/L$ , 95% IC -9,63 a -2,82; 2 estudos, 80 participantes). Não foram encontradas diferenças significativas para VEF1 (diferença média: 0,01; 95% IC: -0,16 a 0,17, 2 estudos, 250 participantes) e VEF1% do valor previsto (diferença média: 0,91, 95% IC: -5,85 para 7,67; 2 estudos, 314 participantes). Os EA mais comuns reportados com MEPO foram cefaleia, dor no peito, nasofaringite, disfunção erétil, fadiga, rash, infecção do trato respiratório superior e sinusite.

Por se tratar de uma publicação do tipo resumo, não foi possível extrair mais detalhes do método e dos resultados desta metanálise. A conclusão dos autores ratifica os resultados apresentados anteriormente de que MEPO reduz significativamente o risco de exacerbações e a contagem de eosinófilos no sangue e escarro, apesar de não ter sido identificada nesta revisão diferença significativa no desfecho de função pulmonar avaliado.

### ***Nguyen et al., 2016***

O uso de corticoides orais (CO) em adultos com asma grave foi a questão levantada por Nguyen e colaboradores. Os autores ressaltaram que não há estudos clínicos conduzidos especificamente para avaliar o uso destes medicamentos em população com asma grave. Além disso, os autores ressaltaram os graves efeitos adversos decorrentes do longo período de uso destes corticoides, podendo variar com o tempo de exposição e a dose dos mesmos. Diante destas questões, os autores buscaram identificar, por meio de uma revisão sistemática, as evidências disponíveis sobre as estratégias que podem reduzir a necessidade de uso de CO no tratamento da asma grave. Diversas intervenções foram avaliadas, não-medicamentosas e medicamentosas. Os autores não realizaram metanálise pelo baixo número de estudos incluídos em cada intervenção avaliada e pela heterogeneidade alta entre eles.

Observou-se que pacientes recebendo MEPO 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 75% 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, MEPO 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 (BEL, 2014).

Além disso, o estudo identificou que MEPO 100 mg SC resultou em redução estatisticamente significativa das exacerbações (razão de taxas 0,68; 95% IC, 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,  $p=0,004$ ) e reduziu significativamente a contagem de eosinófilos ao longo do estudo ( $p<0,001$ ) (BEL, 2014).

## Considerações Finais

---

Em recente publicação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (2018), evidenciou-se que de 2016 para 2017, houve um aumento de 3,4% no número de procedimentos realizados pelos planos de saúde. No que se refere as internações, esse aumento foi de 6%. Dentre as causas das internações, o maior volume foi devido a doenças do aparelho respiratório (551,16 mil), o que indica o grande impacto dessas doenças no sistema de saúde suplementar.

Até o momento, os pacientes com asma grave eosinofílica não possuem uma opção terapêutica e continuam gerando custos para as operadoras de saúde com internações e visitas à emergência, conforme demonstrado neste documento. Neste sentido, é preciso garantir a integralidade do acesso à saúde desses pacientes.

As informações contidas nos ECR e revisões sistemáticas selecionadas nas respectivas revisões da literatura estão no melhor nível de evidência disponível e demonstraram que o uso de mepolizumabe 100 mg por via SC a cada quatro semanas é uma alternativa eficaz e segura no tratamento adicional de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com asma eosinofílica grave. Nota-se que estão disponíveis evidências robustas que comprovam o benefício de mepolizumabe na redução das exacerbações clinicamente significativas que acarretam em visitas à emergência e hospitalizações, estas últimas preditoras de mortalidade nos pacientes com asma grave. Além disso, Nucala utilizado com a terapia de manutenção melhora o controle da asma e a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes. Esses achados foram confirmados por uma revisão sistemática com metanálise publicada recentemente pelo grupo com maior respaldo científico em medicina baseada em evidências, a colaboração Cochrane.

Os estudos demonstram também que houve uma redução progressiva das taxas de exacerbações anuais no grupo mepolizumabe comparado com placebo conforme aumento dos níveis de eosinófilos basais. Nesse sentido, a população-alvo proposta para incorporação obterá maior benefício do tratamento.

Cabe ressaltar, que baseado nas evidências disponíveis, já houve recomendações favoráveis ao mepolizumabe como uma opção para o tratamento da asma eosinofílica refratária em adultos realizada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), pelo Canadá (CADTH), Austrália (PBAC), Alemanha entre outros importantes países.

A asma grave eosinofílica é uma doença cujo potencial de pacientes é baixo, o que implica diretamente no impacto orçamentário. O impacto aqui apresentado levou em consideração dados da literatura e preços de tabela oficial, mas, de um modo geral, os preços dos produtos podem estar sujeitos a negociação entre operadoras de saúde e fabricantes, o que pode ocasionar redução do impacto orçamentário e melhora da RCEI.

O presente documento objetivou solicitar a incorporação do Nucala (mepolizumabe) no rol de procedimentos e eventos em saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), pois a tecnologia em questão comprovou ser segura, eficaz e efetiva na redução das exacerbações e hospitalizações, além de melhorar o controle da asma e a qualidade de vida dos pacientes.

## Referências

---

A PLEA to abandon asthma as a disease concept (Editorial). The Lancet 2006; 368 (9537): 705.

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.

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.

ASTHMA UK. National Review for Asthma Deaths <https://www.asthma.org.uk/get-involved/campaigns/publications/national-review-of-asthma-deaths/>

BAHADORI K, DOYLE-WATERS M.M , MARRA C et al . Economic burden of asthma: a systematic review BMC Pulmonary Medicine 9(24) 2009

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

BARRY LE, SWEENEY J, O'NEILL C et al The cost of systemic corticosteroid-induced morbidity in severe asthma: a health economic analysis. Respir Res. 2017 Jun 26;18(1):129. doi: 10.1186/s12931-017-0614-

BERMEJO I, STEVENSON M, COOPER K, *et al.* Mepolizumab for Treating Severe Eosinophilic Asthma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2018 Feb;36(2):131-144. doi: 10.1007/s40273-017-0571-8.

BRASIL. 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.

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). 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 - 2016. Disponível em: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade\\_2016/xls/homens.xls](ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2016/xls/homens.xls) Acesso em: 01/02/2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. BRASIL: Complete mortality table – women - 2016. Disponível em [ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade\\_2016/xls/mulheres.xls](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. Vigilatel 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/Vigitel\\_Saude\\_Suplementar.pdf](https://www.ans.gov.br/images/Vigitel_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 Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](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.

BRESCIANI M, PARADIS L, DES ROCHES A, VERNHET H, VACHIER I, *et al*. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001. 107(1): 73-80.

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

BROMETO DE TIOTRÓPIO. Bula do produto.

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.

CHUNG KF. Precision medicine in asthma: linking phenotypes to targeted treatments. *Curr Opin Pulm Med*. 2018 Jan;24(1):4-10. doi: 10.1097/MCP.0000000000000434.

CHUNG KF, WENZEL SE, BROZEK JL, *et al*. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73.

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.

DENLINGER LC, PHILLIPS BR, RAMRATNAM S, ROSS K, BHAKTA NR *et al*. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 1;195(3):302-313.

ED DEEKS. Mepolizumab: A Review in Eosinophilic Asthma. *BioDrugs* 2016; doi: 10.1007/s40259-016-0182-5

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.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Summary of Product Characteristics: XOLAIR (omalizumab). 2010

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.

FARZAN, S. The asthma phenotype in the obese: distinct or otherwise?. J. Allergy. 2013.

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 2003; 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 persistente asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1062–1071.

GINA. The global initiative for asthma. GINA report, global strategy for asthma management and prevention. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)2016

GINA. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>. 2015.

HANANIA NA, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;154(9):573–82.

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.

HESSEL, PA. et al. Risk factors for death from asthma. Prairie Provinces Asthma Study Group. Ann Allergy Asthma Immunol, 83: 362-8, 1999.

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.

HUMBERT M, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005;60(3):309–16.

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).

KNUTSEN AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma. Expert Rev Clin Immunol. 2017 Jan;13(1):11-14

KOCZULLA AR, VOGELMEIER CF, GARN H, RENZ H. New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. Drug Discov Today. 2017 Feb;22(2):388-396.

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.

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.

LUSKIN, Allan T A. T , .Chipps B. E , , Rasouliyan L ET AL Impact of Asthma Exacerbations and Asthma Triggers on Asthma-related Quality of Life in Patients with Severe or Difficult-to-Treat Asthma *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Sep-Oct;2(5):544-52.e1-2. doi: 10.1016/.

MAGNAN A, BOURDIN A, PRAZMA CM, ALBERS FC, PRICE RG *et al.* Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy.* 2016 Sep;71(9):1335-44. doi: 10.1111/all.12914.

MANSON SC, BROWN RE, CERULLI A, VIDAURRE CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med.* 2009;103(7):975-994. doi:10.1016/j.rmed.2009.01.003

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.

MCDONALD VM, MALTBY S, REDDEL HK, KING GG, WARK PA, *et al.* Severe asthma: Current management, targeted therapies and future directions - A roundtable report. *Respirology.* 2017 Jan;22(1):53-60.

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.

MIRANDA C, BUSACKER A, BALZAR S, TRUDEAU J, WENZEL SE, *et al.* Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004 Jan;113(1):101-8.

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.

National Jewish Health Establishes Cohen Family Asthma Institute To Cure Severe Asthma. Disponível em: <https://www.nationaljewish.org/about/news/press-releases/2016/national-jewish-health-establishes-cohen-family-asthma-institute>. Acesso em 15/05/2018.

NUCALA. Bula do produto.

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.

PRINS LC, VAN SON MJ, VAN KEIMPEMA AR, MEIJER JG, BÜHRING ME, et al. Unrecognised psychopathology in patients with difficult asthma: major mental and personality disorders. *British Journal of Psychiatry Open* Jun 2015, 1 (1) 14-17

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

REINO UNIDO. Office for National Statistics. National Life Tables, United Kingdom, 2011-2013. <http://www.ons.gov.uk/ons/index.html>.

RODRIGO GJ, NEFFEN H, CASTRO-RODRIGUEZ JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011;139(1):28-35.

SARNES E, CROFFORD L, WATSON M, DENNIS G, KAN H, BASS D. Incidence and US Costs of Corticosteroid-Associated Adverse Events: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 2011;33(10):1413-1432. doi:10.1016/j.clinthera.2011.09.009

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.

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.

SHRIMANKER R, PAVORD ID. Interleukin-5 Inhibitors for Severe Asthma: Rationale and Future Outlook. *BioDrugs*. 2017 Apr;31(2):93-103. doi: 10.1007/s40259-017-0215-8.

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.



TAJIRI T, NIIMI A, MATSUMOTO H, ITO I, OGUMA T, *et al.* Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Oct;113(4):470-5.e2. doi: 10.1016/j.anai.2014.06.004.

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](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 1<sup>st</sup>, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> Acesso em: 11/09/2018.