



Instituto Nacional de Cardiologia
Coordenação de Ensino e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação

Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Benralizumabe para o tratamento da asma
grave**

Flávia Andrade Mello de Oliveira
dez/ 2019

Sumário

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	2
2. TECNOLOGIA/INTERVENÇÃO.....	8
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	10
4. RESULTADOS	11
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	14
6. DISCUSSÃO	15
7. RECOMENDAÇÃO.....	17
7. REFERÊNCIAS.....	18

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que leva a episódios recorrentes de sintomas respiratórios como sibilos, falta de ar, opressão torácica e tosse, acompanhados de variável limitação do fluxo expiratório, que variam em intensidade e frequência¹. Esses episódios surgem como resultado da obstrução ao fluxo aéreo intrapulmonar, sendo variável, reversível espontaneamente ou com tratamento.

A asma é uma condição que atinge indiferentemente adultos e crianças, apresenta alta prevalência, morbidade e mortalidade em todo o mundo^{1,8}. Fatores genéticos ou ambientais podem contribuir para o desenvolvimento da asma. Fatores ambientais estão relacionados com a exposição a substâncias inaladas e partículas que podem provocar reações alérgicas ou irritar as vias aéreas, tais como: poeira, ácaros, fungos, poluição, pelos de animais, tabaco, variações climáticas e infecções virais (especialmente o vírus sincicial respiratório e rinovírus, principais agentes causadores de pneumonia e resfriado, respectivamente). Já os fatores genéticos estão relacionados ao histórico familiar de asma ou rinite⁴.

No Brasil estima-se que exista cerca de 20 milhões de asmáticos⁸ e de acordo com o *Internacional Stud off Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) a prevalência da asma clínica (ou tratada) no país é estimada em 13%. O estudo ISAAC teve como objetivo avaliar a prevalência da asma em mais de 100 países.

Os pacientes diagnosticados com asma grave são responsáveis por um alto consumo dos recursos de saúde em relação aos grupos de menor gravidade⁵. Daí a importância de se realizar um manejo adequado e seguro da asma grave, prevenindo e controlando seus sintomas e proporcionando uma melhor qualidade de vida a esses pacientes.

1.2 - Tratamentos recomendado

O manejo da asma tem como objetivo controlar a doença e minimizar as reações adversas ao tratamento. Um bom controle da asma é caracterizado por nenhum sintoma diurno ou noturno, função pulmonar normal, sem necessidade de medicamento de apoio, sem exacerbações e sem limitações nas atividades regulares².

O tratamento da asma é guiado por diretrizes e tem por objetivo melhorar a qualidade de vida do paciente, restaurando a melhor condição clínica possível com o controle dos sintomas, mantendo uma melhor função pulmonar e prevenindo a limitação crônica do fluxo aéreo^{1,5}. O tratamento inclui medidas educacionais e o controle dos fatores que desencadeiam a asma.

A gravidade da asma é avaliada retrospectivamente e a sua classificação tem como função determinar o nível de dose de medicamentos para que o paciente, no menor tempo possível, tenha um melhor controle dos sintomas e das exacerbações. A *Global Initiative for Asthma* (GINA) classifica a asma em quatro níveis de gravidade clínica, baseando-se na frequência dos sintomas (dispneia sibilante ou tosse) e na função pulmonar: intermitente, persistente leve, moderada e grave¹.

A Portaria SAS/ MS nº 1.317 de 25 de novembro de 2013 aprovou o Protocolo Clínicas e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Asma. Tal qual a GINA, o protocolo definiu a gravidade da asma como intermitente, leve, moderada e grave, conforme quadro I.

Quadro I - Classificação da gravidade da asma.

Manifestações clínicas	Gravidade			
	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas	2x/semana ou menos	Mais de 2x/semana, mas não diariamente.	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	2x/semana ou menos	3-4 x / mês	Mais de 1x /sem	Quase diários
Necessidade de agonista beta-2 adrenérgico para alívio	2x/semana ou menos	Menos de 2x/semana	Diário	Diários
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	contínua
Exacerbações	Igual a 1/ano ou nenhuma/ano	Igual ou mais de 2/ano	Igual ou mais de 2/ano	Igual ou mais de 2/ano
VEF1 ou PFE	Igual ou maior que 80% previsto	Igual ou maior que 80% previsto	60%-80% previsto	Igual ou menor que 60% previsto
Varição VEF1 ou PFE	Menor que 20%	Menor que 20%-30%	Maior que 30%	Maior que 30%

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2013)⁵

A base do tratamento da asma é o uso contínuo de medicamentos com ação anti-inflamatória. Estes medicamentos são chamados de controladores e são os que apresentam maior evidência de benefício²⁷. O uso regular de corticosteróide inalatório é eficaz para a redução de sintomas e exacerbações, bem como para melhora da função pulmonar⁵. Além dos corticosteróides inalatórios tem-se os beta 2-agonistas de longa ação (LABA), os antileucotrienos, a teofilina de ação prolongada e a imunoterapia anti-IgE.

Os casos não adequadamente controlados com a terapia inicial podem necessitar de associações de medicamentos. Neste caso, aos medicamentos controladores são associados a medicamentos de efeito broncodilatador que tem como objetivo imediato a broncoconstrição. Com a finalidade de broncoconstrição têm-se os beta 2-

agonistas inalatórios de curta ação (SABA), os anticolinérgicos inalatórios e a teofilina de curta ação⁵.

Para os pacientes com asma leve a moderada, os cuidados com as etapas direcionadas pelas diretrizes são eficazes e a adesão ao tratamento geralmente resulta no controle dos sintomas e prevenção de exacerbações. Na asma grave, no entanto, o tratamento padrão frequentemente é ineficaz¹⁰. A asma grave apresenta menor responsividade a terapia padrão e geralmente há a necessidade de tratamentos adicionais. O tratamento de manutenção da asma é definido com base no grau de controle, conforme, respectivamente, os quadros II e III.

Quadro II - Tratamento da asma. Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado para a gravidade

CLASSIFICAÇÃO INICIAL DA GRAVIDADE	CONDUTA FARMACOLÓGICA	CONDUTA NÃO FARMACOLÓGICA
INTERMITENTE	Agonista beta-2 adrenérgico de curta ação (B2CA) para alívio conforme necessidade	Treinar técnica inalatória; Prescrever aero câmaras conforme adequado; Considerar espaçadores artesanais. Explicar sinais de alerta (sintomas de piora, aumento do uso de medicamento de alívio). Atenção para efeitos adversos; informar doses máximas diárias. Fornecer programa escrito de autocuidado/plano para crises
PERSISTENTE		
LEVE	Corticosteróide inalatório (CI) em dose média. Para alívio, B2CA conforme necessidade	Todos acima. Reforçar necessidade de uso Regular diário de medicamento controlador
MODERADA	CI em dose média a alta. Para alívio, B2CA conforme necessidade.	Todos acima. Indicar acompanhamento com especialista (pneumologista)
GRAVE	CI em dose alta. Para alívio, B2CA conforme necessidade. Associar B2LA 1-2 x/dia	Reavaliação médica em 3-4 semanas
EXACERBAÇÃO	Considerar curso de corticosteroide oral por cerca de 7 dias mais broncodilatadores de curta ação e fazer seguimento da terapêutica antiinflamatória com CI; B2LA não devem ser usados para tratar crises graves	Avaliar a indicação de atendimento hospitalar. Iniciar medicamento controlador (CI) em dose alta logo que possível, reajustando conforme controle.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2013)⁵

CI: corticosteroide inalatório; LABA: β2-agonista de longa ação; B2CA Agonista beta 2 adrenergico de curta ação

Quadro III – Tratamento de manutenção baseado no grau de controle.

Avaliação do controle	Conduta farmacológica	Medidas não farmacológicas
Asma controlada	Manter tratamento; considerar redução gradual após a estabilização clínica e funcional por pelo menos 3-6 meses (mínimo 6 meses de controle se asma moderada ou grave), iniciando-se pelos últimos medicamentos introduzidos: - Se corticosteróide inalatório (CI) associado com agonista beta-2 adrenérgico de longa ação (B2LA), reduzir a dose deste, se possível até passar para CI isolado (a); - Se CI em dose elevada reduzir para dose média	Reforçar aspectos de educação em asma. Reavaliar controle em 6 meses, ou em 3 meses de controle se asma moderada ou grave), se realizada redução de dose ou retirada (b). Monitorizar função pulmonar anualmente (b).
Parcialmente controlada ou não controlada	Excluídos fatores de descompensação potencialmente tratáveis com medidas específicas isoladas (má adesão,/má técnica inalatória, iatrogenia, exposição a fatores desencadeantes, etc.), aumentar medicamentos controladores da seguinte forma: se CI isolado prévio-considerar aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças até 5 anos (d), ou adicionar B2LA 1-2 vezes/dia; se CI com B2LA em uso regular, as seguintes opções são recomendadas, podendo ser empregadas de forma isolada ou em associação: - aumento da dose de CI, levando em conta dose máxima diária; - utilizar B2LA também para alívio (f); corticoterapia oral em dose mínima efetiva.	Revisar adesão, técnica inalatória, e tolerância ao tratamento (c). Identificar e tratar fatores desencadeantes ou agravantes. Antes de cada modificação se CI isolado prévio: considerar aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças até 5 anos (d), ou adicionar B2LA 1-2 vezes/dia; terapêutica, avaliar qualidade de vida e relação risco-benefício. Excluir outros diagnósticos. Monitorizar função pulmonar (e). Monitorizar efeitos adversos (g). Considerar acompanhamento psicológico e fisioterapia respiratória. Reavaliar controle em 4-6 semanas. Na falta de controle durante 6 meses com terapêutica otimizada: encaminhar para especialista (pneumologista; se sinais e sintomas alérgicos não controlados, considerar também o alergologista).
Exacerbação	Condutas apropriadas para a ocorrência: corticoterapia oral e broncodilatador de curta ação. Considerar como asma não controlada.	Avaliar necessidade de atendimento hospitalar. Manter corticoterapia inalatória sempre que possível. Agendar reavaliação conforme gravidade da exacerbação

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma – Ministério da Saúde (2013)⁵

(a) cautela: suspensão do B2LA pode se associar a deterioração e perda do controle (27). (b) Espirometria no mínimo anualmente a partir dos 5 anos.

(c) A adaptação do paciente ao dispositivo inalatório também é determinante para a adesão e efetividade terapêutica

(d) Ver item Casos especiais – Asma em pré-escolares

(e) Além de espirometria, considerar também medir pico de fluxo expiratório matinal na asma grave. (f) B2LA para alívio (adultos): não ultrapassar 48 mg/dia.

(g) Avaliação oftalmológica, da glicemia e para osteoporose em caso de uso de corticoterapia sistêmica prolongada; em crianças: monitorizar o crescimento.

O benralizumabe não foi recomendado no protocolo aprovado pela Portaria nº 1.317 de 2013, pois não havia evidências fortes o suficiente de seu benefício.

O benralizumabe foi aprovado no ano de 2018 pela ANVISA como tratamento adicional de manutenção para pacientes adultos com asma eosinofílica grave inadequadamente controlada e não está incorporado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os medicamentos que são disponibilizados pelo SUS estão descritos no quadro IV.

Quadro IV - Medicamentos disponibilizados pelo SUS para tratamento da asma

β2 agonistas de ação prolongada	Inalatórios: formoterol e salmeterol
beta 2-agonistas inalatórios de curta ação (SABA)	fenoterol e salbutamol;
Corticoides	Inalatórios: beclometasona, budesonida, Comprimidos/xaropes: prednisona e prednisolona
Associação de CI + LABA	Formoterol + budesonida

CI: corticosteroide inalatório; LABA: β2-agonista de longa ação; B2CA Agonista beta 2 adrenérgico de curta ação

2. TECNOLOGIA

Tipo: medicamento para tratamento

Princípio ativo: Benralizumabe

Nome comercial: FASENRA™

Fabricante: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Indicação: Benralizumabe é indicado como tratamento adjuvante de manutenção para a asma grave com fenótipo eosinófilo em pacientes adultos. É usado em associação com outros medicamentos (corticosteroides inalatórios e outros) para tratar a asma. É um anticorpo monoclonal, que é um tipo de proteína que reconhece e se liga a um alvo específico no corpo, ajudando a prevenir ataques da asma grave (exacerbações) e podendo vir a melhorar a respiração.

Apresentação: Solução injetável de 30 mg/ml. Embalagem com 1 seringa preenchida contendo 1 ml.

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada é de 30 mg administrada por injeção subcutânea (sob a pele do antebraço, coxas ou barriga) a cada 4 semanas

para as primeiras 3 doses, seguidas de uma vez a cada 8 semanas depois disso. O medicamento deve ser administrado durante o tempo em que o doente se beneficiar e os médicos devem avaliar pelo menos uma vez por ano se o tratamento deve ser continuado. O Medicamento é de uso restrito a hospitais e clínicas.

Contraindicações: A segurança e a eficácia do benralizumabe em crianças abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.

Eventos adversos da classe farmacológica: São considerados efeitos adversos quaisquer eventos médicos desfavoráveis que podem ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento. Os eventos adversos mais frequentes relacionados ao uso do benralizumabe são cefaleia, faringite, pirexia, reações no local de injeção e reações de hipersensibilidade²⁰. Entretanto, por se tratar de um medicamento novo, ainda que pesquisas recentes tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

2.1 - Custo do medicamento

A dose recomendada é de 30 mg do benralizumabe por injeção subcutânea a cada 4 semanas nas três primeiras doses e, a partir de então, a cada 8 semanas. Desta forma a estimativa do custo anual (52 semanas) por paciente, considerando a administração de 9 seringas do produto é de R\$ 107.562,06.

O quadro V apresenta o preço máximo a ser praticados por empresas fabricantes, importadoras ou distribuidoras, nos termos da Resolução Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos-CMED nº 02, de 20 de março de 2019.

Quadro V - Preço máximo a ser praticado benralizumabe segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED

Apresentação	Preço do Fabricante
30 MG/ML SOL INJ CT SER PREECH VD TRANS X 1ML	11.951,34*

Fonte: câmara de regulação do mercado de medicamentos CMED. ANVISA¹¹. Consulta realizada em 10/12/19 - http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-11-14.pdf/1a217a03-8f96-4ed3-9cb9-40425e76bb41.

*Preço do fabricante, conforme lista de preços de medicamentos para compras públicas – preços fábrica e máximos de venda ao governo, da Secretaria Executiva da CMED, atualizada em 14/11/2019

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Este relatório se propõe a analisar evidências científicas encontradas na literatura acerca da eficácia e segurança do tratamento da asma grave não controlada com o uso do benralizumabe tendo como comparador o tratamento padrão ou placebo. A pergunta estruturada é apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

População	Pacientes adultos com diagnóstico de asma grave inadequadamente controlada com o tratamento padrão
Intervenção	Benralizumabe adicional ao tratamento padrão
Comparação	Tratamento padrão ou placebo
Desfechos	Redução de exacerbações, controle dos sintomas da asma e eventos adversos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados

Pergunta estruturada: O tratamento com benralizumabe associado ao tratamento padrão é eficaz e seguro em pacientes adultos diagnosticados com asma grave inadequadamente controlada quando comparado ao tratamento padrão ou placebo?

A fim de responder à pergunta estruturada foi realizada uma busca eletrônica no período de 13/03/2019 a 24/04/2019 na base eletrônica Medline, por artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados nos últimos 10 anos.

Por se tratar de um parecer de resposta rápida foram selecionados apenas estudos de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados por placebo no tratamento da asma grave. Todos os estudos selecionados deveriam incluir benralizumabe independente das diferentes doses administradas do medicamento e o comparador deveria ser placebo. Estudos do tipo ensaios clínicos, artigos de revisão e relatos de casos não foram incluídos neste trabalho.

O quadro V apresenta os descritores utilizados e o número de estudos localizados e o quadro VI apresenta os estudos selecionados, o número de participantes de cada estudo e o tipo de intervenção.

Quadro V- Estratégia de busca realizada para busca por revisões sistemáticas e ensaios clínicos

Base de dados	Termos	localizados	selecionados
Medline (via pubmed)	((("Benralizumab"[Supplementary Concept] AND "asthma"[MeSH Terms]) AND systematic[sb]) AND systematic[sb])	06	05

Quadro VI. Resumo dos estudos selecionados

AUTOR	DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO ≥ 12 ANOS	INTERVENÇÃO
Bourdin ³⁰ , 2018	Revisão sistemática. N=1524	Benralizumabe subcutânea ou placebo. Estudos incluídos: SIROCCO, CALIMA e ZONDA. 30 mg a cada 4 semanas ou 8 semanas.
Farne ²² , 2017	Revisão sistemática de 13 ECR Mepolizumab = 4 estudos Relizumab = 4 estudos Benralizumabe= 5 estudos N* = 2648 N=6000	Benralizumabe subcutânea ou placebo*. 30 mg a cada quatro ou oito semanas; e incluiu 2 estudos fase 2 com dose 20mg.
Wang FP ²⁸ ,2016	Revisão Sistemática de 20 Ensaio clínicos randomizados (ECR) de tratamento anti-IL-5 em pacientes com asma publicados até outubro de 2016 N= 7100	Benralizumabe subcutânea ou placebo.
Liu W ²¹ , 2019	Revisão Sistemática de 08 Ensaio clínicos randomizados (ECR) de benralizumabe. N=3788	Benralizumabe ou placebo. Sendo que 2277 pacientes receberam tratamento com benralizumabe e 1511 pacientes receberam placebo.
Tian BP ²⁹ ,2017	Revisão Sistemática com metanálise de 07 ensaios clínicos. N=2321	Benralizumabe subcutânea ou placebo.

Fonte: elaboração própria

4. RESULTADOS

A estratégia de busca aplicada recuperou 6 estudos, sendo um deles excluído em virtude do comparador (reslizumabe). Nos principais ensaios clínicos SIROCCO¹² e CALIMA¹⁶ o benralizumabe foi avaliado em grande número de pacientes com asma moderada a grave. Estes estudos compararam uma dose de 30 mg a cada 4 ou 8 semanas ao placebo. Em ambos os estudos houve uma redução significativa nas exacerbações da asma.

Estudos de 2015 e de 2016 relataram que uma dose de benralizumabe reduziu a contagem de eosinófilos no sangue, assim como a taxa e a gravidade das exacerbações^{12,14}.

O estudo SIROCCO¹² comprovou a eficácia e a segurança do benralizumabe em pacientes com asma grave e eosinófilos elevados que não são controlados com o tratamento padrão. Também forneceu evidências de que os pacientes que mais iriam se beneficiar com o uso do medicamento seriam o grupo com asma grave, não controlada, com eosinófilos sanguíneos de 300 eos/ μ L ou superiores^{12,13,17}.

O estudo de 2016 mencionou que a relação dose-resposta não é bem entendida uma vez que o grupo de pacientes que recebeu 20 mg de benralizumabe apresentou um melhor resultado (redução de 45% na taxa de exacerbação anual) que o grupo que recebeu 100 mg (redução de 36%) e que as duas doses resultaram num mesmo efeito farmacodinâmico nos eosinófilos¹⁵. Os mesmos autores informam que os dados são limitados por questões relacionadas a perda de seguimento dos pacientes e que novo estudo deveria ser conduzido para confirmar os achados.

O Estudo de 2013 avaliou a segurança e os efeitos do benralizumabe em comparação com placebo e constatou a redução de eosinófilos na mucosa das vias aéreas após a administração de uma dose intravenosa e três doses subcutânea de benralizumabe em duas coortes¹⁹. A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos e nenhum evento adverso grave foi relacionado ao uso do benralizumabe. Porém os autores mencionaram a necessidade de estudos posteriores para avaliar totalmente os potenciais problemas de segurança¹⁹.

Todos os estudos concluíram que o benralizumab apresenta um perfil de segurança aceitável, relatando apenas os efeitos mais comuns como nasofaringe e, cefaléia, náusea e reação ao local da injeção¹³. O Quadro VII apresenta os principais resultados de cada estudo.

Quadro VII – Principais resultados dos estudos selecionados

AUTOR	RESULTADO
Bourdin³⁰, 2018	<p>O tratamento com benralizumabe reduziu:</p> <p>Em 46% a taxa anual de exacerbações clinicamente significativas em relação ao placebo (RR = 0,54);</p> <p>Em 35 % a taxa de exacerbações clinicamente significativas que levaram à necessidade de consultas de emergência ou hospitalização quando comparado ao placebo (RR = 0,65)</p>
Farne²² 2017	<p>Foram observados menos exacerbações de asma clinicamente significativas quando comparado ao grupo placebo (RR = 0,62)</p> <p>Houve exacerbações significativamente menores que requerem tratamento ou admissão no departamento de emergência para os pacientes na condição de benralizumabe (RR = 0,68);</p> <p>Houve um grau considerável de heterogeneidade ($I^2 = 43\%$);</p> <p>benralizumabe reduziu pela metade a taxa de exacerbações da asma grave; há evidências limitadas de melhores escores de qualidade de vida em asma (AQLQ - Asthma Quality of Life Questionnaire AQLQ) e função pulmonar, que podem não atingir níveis clinicamente detectáveis.</p>
Liu W²¹, 2019	<p>Pacientes tratados com benralizumabe apresentaram menor risco de efeitos adversos globais (RR= 0,94; IC 95% 0,90-0,98), eventos adversos graves (RR= 0,82; IC95% 0,68-0,98), exacerbação da asma (RR 0,72, IC 95% 0,61-0,85), bronquite (RR= 0,76, IC 95% 0,59-0,96) e sinusite (RR 0,64, IC 95% 0,48-0,85). Entretanto apresentaram maior risco de dor de cabeça (RR=1,42, IC95% 1,07–1,87) e pirexia (RR 2,26, IC95% 1,32–3,87) que os pacientes tratados com placebo.</p> <p>Não foi observada incidência aumentada de morte, hipersensibilidade, reações no local da injeção, nasofaringite, rinite, infecção do trato respiratório superior, gripe, tosse, náusea, dor nas costas ou artralgia com benralizumabe em comparação com o placebo.</p>
Wang FP²⁸, 2016	<p>Benralizumabe foi associado a uma melhora modesta no volume expiratório forçado VEF 1 % em comparação ao placebo;</p> <p>A heterogeneidade não foi estatisticamente significativa ($I^2 = 19\%$);</p> <p>Foi associado a uma redução significativa na exacerbação de asma em comparação com o placebo (RR = 0,66);</p> <p>Diminuiu significativamente os eosinófilos no sangue e no escarro em comparação com o placebo.</p>
Tian BP²⁹, 2017	<p>Benralizumabe reduziu significativamente as exacerbações (RR: 0,63, IC 95%: 0,52-0,76, $p < 0,00001$; $I^2 = 52\%$, $p = 0,06$) em comparação ao placebo na asma eosinofílica.</p> <p>Não houve melhora no volume expiratório forçado em 1 segundo ou nos índices de controle da asma, como de Avaliação da Qualidade de Vida em Asma (AQLQ) e pontuação no Questionário de Controle da Asma em pacientes tratados com benralizumabe.</p> <p>Os dados de segurança indicaram que a administração do benralizumabe não resultou em aumento da incidência de eventos adversos e foi bem tolerado (RR: 1,00, IC 95%: 0,95-1,05, $p = 0,96$; $I^2 = 40\%$, $p = 0,13$).</p>

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança AQLQ = Questionário de Qualidade de Vida em Asma (Asthma Quality of Life Questionnaire AQLQ)

5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

O tratamento padrão com corticosteróides inalatórios e LABA parece não ser eficaz em muitos pacientes com asma grave podendo resultar em desfechos desfavoráveis^{20,25}. As exacerbações da asma são de grande importância clínica, pois são a principal causa de morbidade e mortalidade na asma e aumentam a utilização e o custo dos cuidados com a saúde²⁴.

Pacientes com asma eosinofilia grave, com idade superior a 12 anos, que não respondem bem ao tratamento padrão, as diretrizes da GINA (2017), recomendam a adição de tratamento com antiIL-5 ou tratamento com receptores de IL-5²¹. Atualmente são realizados muitos estudos que buscam fornecer evidências de eficácia e segurança para o uso de medicamentos anti-IL-5 em adultos com asma eosinofílica grave.

As diretrizes nacionais e internacionais estão incorporando esse tipo de tratamento já que há evidências que esses tratamentos parecem reduzir a taxa de exacerbações da asma grave em pacientes com essa condição²³.

O benralizumabe foi aprovado pelo *U.S Food and Drug Administration* (FDA) como terapia de manutenção adicional para tratar pacientes com asma grave (≥ 12 anos)^{21,22}. Na União Européia o benralizumabe está indicado para o tratamento complementar de manutenção de pacientes adultos com asma eosinofílica grave inadequadamente controlada apesar do tratamento com altas doses de ICS +LABA.

O *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomenda tratamentos com biológicos para a asma grave persistente e alérgica como terapia adicional à terapia padrão. O *National Health Service* (NHS) aprovou o benralizumabe para o tratamento de adultos com asma eosinofílica grave apenas nas seguintes condições: pacientes com taxa de eosinófilos no sangue igual ou maior 150 células por microlitro; que teve quatro ou mais ataques graves de asma no último ano; que necessita de tratamento com corticosteroides sistêmicos ou que necessitaram de corticosteroides orais contínuos nos últimos seis (06) meses²⁶.

6. DISCUSSÃO

O tratamento padrão (CI ou CI + LABA) parece não ser eficaz em muitos pacientes com asma eosinofílica persistente, moderada a grave^{20,25}. Por este motivo muitas das vezes são necessárias terapias mais eficazes. As últimas diretrizes da GINA recomendam a adição de tratamento anti-IL-5 ou tratamento com receptor de IL-5 para asma eosinofílica grave na ausência de uma resposta efetiva com CI ou CI + LABA.

A evidência clínica do uso do benralizumabe vem de três ensaios clínicos randomizados: SIROCCO, CALIMA e ZONDA. Esses estudos compararam o benralizumabe com placebo em pessoas com asma não controlada, tomando corticosteróides inalatórios em altas doses e um beta-agonista de ação prolongada, e que ainda não havia recebido tratamento com nenhum agente biológico²⁶. O desfecho primário no SIROCCO e no CALIMA foi a taxa anual de exacerbação da asma, e em ZONDA foi a redução percentual na dose de corticosteroide oral. O comitê de avaliação de tecnologia do NICE concluiu que o benralizumabe é clinicamente eficaz como um complemento ao tratamento padrão em pessoas com uma contagem de eosinófilos no sangue de pelo menos 300 células por microlitro, que tiveram 3 ou mais exacerbações ou que estão tomando corticosteróides orais de manutenção. Entretanto o benefício tende a ser maior para pacientes que tiveram mais exacerbações, com maior número de eosinófilos²⁶.

O ensaio SIROCCO foi um ensaio clínico randomizado, de fase III, duplamente cego, controlado com placebo, que incluiu pacientes com idades entre os 12 e os 75 anos e com diagnóstico de asma grave sob doses altas de CI + LABA inalatório, com duas ou mais exacerbações no ano anterior à entrada no estudo.

A duração do estudo foi de 48 semanas, com os pacientes divididos em três grupos de tratamento (30 mg Benralizumabe, de 4 em 4 semanas ou de 4 em 4 semanas, durante as primeiras 3 doses, depois de 8 em 8 semanas ou placebo), mantendo a terapêutica padrão (CI + LABA). Comparado com o placebo, os grupos que receberam benralizumabe apresentaram reduções significativas da frequência anual de exacerbações de asma (4-4 semanas: redução de 45 %, IC (95 %) 29-58 %; $p < 0,0001$, 8-8 semanas: 51 %, IC (95%) 36-67%; $p < 0,0001$).

O estudo CALIMA foi um estudo paralelo ao estudo SIROCCO, mas com duração de 56 semanas. Os resultados apresentaram uma redução menos acentuada do número

de exacerbações versus placebo (4-4 semanas: redução de 36 %, IC (95%) 15-51%, $p=0,0018$, $n=241$; 8-8 semanas: redução 28 %, IC (95%) 5-46%, $p=0,0188$, $n=239$). Os resultados em termos de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), scores de sintomas e segurança foram semelhantes.

Todos os estudos apresentaram uma limitação em razão do curto tempo de tratamento. Portanto, apesar da eficácia e segurança do benralizumabe terem sido demonstradas nos resultados dos estudos, existem controvérsias em relação aos seus efeitos adversos.

Os estudos selecionados referiram que o benralizumabe diminuiu os eosinófilos no sangue e nas vias aéreas, assim como reduziu a taxa de exacerbação e que houve uma melhora na função pulmonar em pacientes asmáticos com fenótipo eosinófilo não controlado com o tratamento padrão (CI associado ou não a LABA)¹³. Entretanto observa-se em todos a necessidade de estudos adicionais, seja para confirmar os dados observados, seja pelo o não entendimento da relação dose-resposta do medicamento ou por questões de limitações metodológicas dos estudos.

Um ponto de relevância na análise dos artigos se deve ao fato que as principais evidências dos benefícios da terapia com o benralizumabe foram extraídas de ensaios clínicos financiados pela indústria farmacêutica, caracterizando um possível viés de publicação.

Outro ponto que suscita dúvidas quanto a real eficácia do medicamento é que os estudos definem que o benralizumabe é mais eficaz clinicamente em pessoas com uma contagem de eosinófilos no sangue de 300 células por microlitro ou mais, ou em pessoas que tiveram 3 ou mais exacerbações. Entretanto parece haver um viés de seleção já que os estudos incluíram pessoas com diferentes graus de gravidade da asma (definida pelo nível de eosinófilos, pelo uso de corticoides orais e pelo número de exacerbações no ano anterior)²⁶. Tal questão suscita incertezas quanto a eficácia do medicamento exatamente na população que mais se beneficiaria com o tratamento, ou seja, aquelas com asma grave com fenótipo eosinófilo.

Outros pontos que podem ser elencados quanto a real eficácia e segurança do medicamento são:

1. Todos os estudos analisados incluíram pacientes com 12 anos ou mais, porém os resultados não foram apresentados separadamente (crianças, adolescentes e adultos).

2. nos estudos os pacientes com asma não eosinofílica tiveram uma redução, embora menor, nas taxas de exacerbação da asma quando tratadas com benralizumabe, o que aponta para uma incerteza na eficácia clínica, sendo muito cedo para considerar a possibilidade de alargar a população elegível para o benralizumab²⁶.

3. Apesar da eficácia e segurança do benralizumabe serem avaliados nos estudos, ainda há lacunas acerca dos efeitos adversos. São poucos os estudos com reanálises sobre a segurança do benralizumabe²¹.

4. Há dúvidas quanto ao comportamento da relação dose-resposta do medicamento¹³

5. Não foram localizados estudos que comparam a eficácia clínica do benralizumabe com outros biológicos.

Um dos estudos selecionados para este parecer concluiu que apesar de ter ocorrido uma melhora significativa no escore AQLQ, consistente com as duas outras meta-análises, a alteração média no escore do AQLQ é menor que a diferença clínica minimamente importante de 0,5 unidades, portanto a relevância clínica desse achado pode não ser clinicamente importante para os pacientes²⁷A tomada de decisão para a incorporação ou não da terapia com o benralizumabe deve ser feita com base num protocolo de seleção mais restrito à população que teria o melhor benefício, além de estudos de análise de custo efetividade e impacto orçamentário em um sistema de saúde.

7. RECOMENDAÇÃO

Mediante o exposto neste parecer, apesar dos estudos demonstrarem segurança e eficácia aceitáveis do benralizumabe no tratamento de pacientes com asma persistente grave não controlada com o tratamento padrão, as evidências científicas relacionadas aos benefícios do benralizumabe ainda parecem ser limitadas. Desta forma sugerimos, salvo maior juízo, uma recomendação preliminar não favorável à incorporação.

8. REFERÊNCIAS

1. Global Initiative of Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponível: <http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINAREport2016Aug11.pdf>. 2.
2. National Horizon Scanning Centre (NHSC). Benralizumab for uncontrolled asthma – second line. July 2015. University of Birmingham. National Institute for Health Research.
3. World Health Organization (WHO). Chronic Respiratory Diseases. Asthma. November 2013. Disponível em: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>. Acesso em 20/04/2019.
4. Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalence of asthma medical diagnosis among Brazilian adults: National Health Survey, 2013.
5. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.317, 25 de novembro de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/PTSAS-N---1317-alterado-pela-603-de-21-de-julho-de-2014.pdf>.
6. Costa E, Melo JML et al. Guia para o manejo da asma grave. Braz J Allergy Immunol. 2015; 3(5):205-225.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas, n. 25. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.160p.
8. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. J. bras. pneumol.2012;38(suppl 1): S1-S46.
9. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do SUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS.
10. Busse, William W. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. Allergology International, Volume 68, Issue 2, 158 – 166.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta de produtos. Medicamentos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_20

19-11-14.pdf/1a217a03-8f96-4ed3-9cb9-40425e76bb41. Última atualização em 14/11/2019.

12. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056): 2115–2127
13. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(11): 879–890.
14. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015; 33(1):14–20.
15. Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, et al. A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016; 169(3):135–145.
16. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebocontrolled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056): 2128–2141.
17. AstraZeneca. Efficacy and Safety Study of Benralizumab Added to Medium-dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA in Patients With Uncontrolled Asthma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01947946>
18. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376 (25): 2448–2458.
19. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(5): 1086–1096.e1085.

20. Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5:568–76.
21. Liu W, Ma X, Zhou W, et al. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma a meta-analysis. *Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine* (2019) 98:22
22. US Food and Drug Administration. Fasentra (benralizumab) injection, for subcutaneous use. 2017; Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761070Orig1s000Lbl.pdf
23. Farne HA, Wilson S, powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2017, Issue 9. Art. N° CD010834. DOI 10.1002/14651858. CD010834.pub3.
24. Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, Suruki RY, Kawatkar AA. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. Volume 4, 2016 <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.08.003>.
25. Custovic A , Johnston SL et al. Position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy* 2013; 68: 1520– 1531.26.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance [TA565] Published date: 06 March 2019. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/chapter/3-Committee-discussion>.
27. ARAÚJO E M. Análise da pertinência técnica do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas que regulamentam o acesso ao tratamento da asma. Monografia (graduação) 2016. João Pessoa. UFPB/CCS. Disponível em <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/3705/1/EMA30112016.pdf>
28. Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11 (11):e0166833. Published 2016 Nov 22. doi:10.1371/journal.pone.0166833.
29. Tian BP, Zhang G, Lou J, Zhou H. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Asthma*. Published 2017 dec 6. 55:9, 956-965, DOI: 10.1080/02770903.2017.1379534.

30. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, Xu X. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J*. 2018 Nov 29;52(5):1801393. doi: 10.1183/13993003.01393-2018. PMID: 30309978; PMCID: PMC6277255.