



APRIMORAMENTO  
DA GESTÃO DE  
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE  
TRADUÇÃO,  
INTERCÂMBIO E  
APROPRIAÇÃO SOCIAL  
DO CONHECIMENTO

## REVISÃO RÁPIDA



**Mepolizumabe para  
asma grave**

## Sumário

Resumo Executivo	3
Contexto	3
Registro da tecnologia na Anvisa	3
Estágio de incorporação ao SUS	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais	4
Pergunta	4
Métodos	4
Critérios de inclusão e de seleção	4
Definição das estratégias e realização das buscas	4
Seleção das evidências	5
Avaliação da qualidade das evidências	5
Evidências	5
Síntese dos resultados	8
Conclusão	8
Referências	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração	9

## Resumo Executivo

### Tecnologia

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que tem como objetivo atuar na interleucina 5 humana (IL-5) com alta afinidade e especificidade. A IL-5 é a principal citocina responsável pelo crescimento e diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos.

### Indicação

O mepolizumabe é indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade.

### Pergunta

O mepolizumabe é eficaz como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos com níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ ?

### Métodos

Foram realizadas buscas nas seguintes bases eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search, em 04 de junho de 2019. Após a remoção de duplicatas, foi realizada a exclusão dos artigos não elegíveis, pela análise de título e resumo. Restaram 8 publicações, que foram inteiramente lidas e, ao final, 1 revisão sistemática foi selecionada para compor a revisão rápida. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR).

### Resultados

A revisão sistemática apresentou 13 estudos que incluíram tanto adultos como crianças, entretanto, apenas 1 estudo incluía apenas adultos. A revisão sistemática apresentou uma boa qualidade de evidência e, de acordo com os autores, os estudos relacionados ao mepolizumabe apresentaram uma qualidade moderada. A revisão apresentou resultados com pequenas melhorias na qualidade de vida e nos testes respiratórios.

### Conclusão

Apesar da qualidade da revisão sistemática (11/11), apenas 1 estudo da revisão sistemática incluía a população que era o foco da intervenção. Como as melhorias apresentadas pelo mepolizumabe foram pequenas, recomendamos aguardar novas evidências antes da decisão por incorporação do mepolizumabe para tratamento da asma grave para pacientes adultos com níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ .

## Contexto

### Registro da tecnologia na Anvisa

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que tem como objetivo atuar na interleucina 5 humana (IL-5) com alta afinidade e especificidade. A IL-5 é a principal citocina responsável pelo crescimento e diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. O mepolizumabe funciona inibindo a bioatividade da IL-5 com potência nanomolar ao bloquear a ligação da IL-5 à cadeia alfa do complexo receptor dessa citocina expressa na superfície celular do eosinófilo, impossibilitando a sinalização da IL-5 e reduzindo a produção e a sobrevivência

dos eosinófilos.<sup>1</sup> É indicado como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos a partir de 6 anos de idade<sup>2</sup>.

Atualmente, o Mepolizumabe é autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária:

- Princípio ativo: Mepolizumabe
- Marcas disponíveis no mercado:
  - Nucala - 100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

O medicamento está enquadrado na categoria de produto biológico novo e é indicado para o controle da asma grave em adultos.

### Estágio de incorporação ao SUS

Até a presente data esta tecnologia não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC).

### Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Existe protocolo clínico para o tratamento da asma, contudo, o mepolizumabe não está indicado na linha de tratamento para asma grave. No protocolo clínico para asma grave da Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica, publicado em 2015, o mepolizumabe está indicado como um tipo de terapia futura.<sup>3</sup>

## Pergunta

O mepolizumabe é eficaz como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos com níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ ?

**P:** Pacientes adultos com níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ .

**I:** Mepolizumabe + Corticosteróide inalatório (CI), Agonista beta-2 adrenérgico de curta ação (B2CA) e agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação (B2LA).

**C:** Corticosteróide inalatório (CI), Agonista beta-2 adrenérgico de curta ação (B2CA) e agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação (B2LA).

**O:** Eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta)

## Métodos

### Critérios de inclusão e de seleção

Eram elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliavam o mepolizumabe no tratamento da asma para adultos, comparada a outros medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde ou nenhum tratamento e visando a melhora dos sintomas da doença.

### Definição da estratégia e realização das buscas

Realizou-se buscas nas bases eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search, em 04 de junho de 2019. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICOS usando os termos Mesh no Pubmed e adaptando-os ao NICE.

**Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas**

Base	Estratégias	Resultados
Pubmed	systematic[sb] AND (("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) AND ("mepolizumab"[Supplementary Concept] OR "mepolizumab"[All Fields]))	9
Nice Evidence search	mepolizumab asthma filter: systematic review	11

<sup>a</sup> Filtro para *Health Technology Assessments*

### Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 20 registros. Após a remoção de duplicatas, foi realizada a exclusão dos artigos não elegíveis, pela análise de título e resumo. Restaram 8 publicações, que foram inteiramente lidas e, ao final, 1 revisão sistemática<sup>4</sup> foi selecionada para compor a revisão rápida.

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)<sup>5</sup>.

## Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2, e a respectiva avaliação da qualidade na Tabela 3.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Estudo	Farne et al., 2017 <sup>4</sup>
Objetivo	Comparar os efeitos de terapias direcionadas à sinalização de IL-5 (anti-IL-5 ou anti-IL-5R) com placebo nas exacerbações, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) e função pulmonar em adultos e crianças com asma crônica e, especificamente, naqueles com asma eosinofílica refratária aos tratamentos existentes.
Métodos	<p><u>Tipo de estudo:</u> Revisão sistemática</p> <p><u>Métodos de busca:</u> Os autores realizaram a busca no Cochrane Airways Trials Register. Buscaram registros de ensaios clínicos, sites de fabricantes e listas de referência de estudos incluídos. A pesquisa mais recente foi em março de 2017.</p> <p><u>Critérios de seleção:</u> Foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe versus placebo em adultos e crianças com asma. Foram incluídos os estudos que estavam com texto completo disponível, publicados apenas como resumo e estudos não publicados.</p> <p><u>Coleta e análise de dados:</u> Dois autores extraíram independentemente dados e analisaram os resultados usando um modelo de efeitos aleatórios. Foram utilizados métodos padrão esperados pela Cochrane.</p>
Conclusões	<p><b>Mepolizumabe:</b> Foram incluídos quatro estudos comparando mepolizumabe (subcutâneo e intravenoso) versus placebo, envolvendo 1809 participantes no total. Os estudos incluíram apenas participantes com asma eosinofílica grave. A qualidade da evidência dos estudos foi moderada.</p> <p><b>Mepolizumabe subcutâneo:</b> contou com 2 estudos (Chupp, 2017; Ortega, 2014) que reuniram 936 participantes com asma eosinofílica grave.</p> <p><u>Exacerbação da asma clinicamente significativa:</u> A meta-análise produziu um efeito estatisticamente significativo, favorecendo o mepolizumabe, em comparação com o placebo: (OR: 0,45, IC 95%= 0,36 a 0,55);</p> <p><u>Exacerbações que exigem tratamento ou admissão no departamento de emergência:</u> a taxa de exacerbação nos dois estudos foi significativamente menor na condição de mepolizumabe (OR: 0,36; IC95% = 0,20 a 0,66). A taxa de exacerbações que necessitaram de admissão nos mesmos dois estudos favoreceu igualmente o mepolizumabe versus placebo (OR: 0,31, IC 95%= 0,13 a 0,73).</p> <p><u>Qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL):</u> Os estudos mostraram uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa no SGRQ<sup>1</sup> (MD -7,40, IC 95%= -9,50 a -5,29); Os estudos indicaram um efeito estatisticamente significativo a favor do mepolizumabe versus placebo (diferença média (MD) -0,42, IC 95% -0,56 a -0,28), mas os resultados não atingiram a mínima diferença clinicamente importante (MCID) de 0,5 pontos no ACQ<sup>2</sup>.</p> <p><u>Medidas da função pulmonar (FEV1):</u> Foi observado um aumento estatisticamente significativo de 110 mL no VEF1 pré-broncodilatador na condição de mepolizumabe dos estudos agregados.</p> <p><u>Eventos adversos graves:</u> Combinando os dados dos dois estudos, houveram, estatisticamente, menos eventos adversos graves na condição de Mepolizumabe (RR: 0,63, IC 95% 0,41 a 0,97). Não houve diferença estatística significativa entre os dois estudos em relação ao desfecho de abandono do estudo devido aos efeitos adversos (RR: 0,45, IC 95% 0,11 a 1,80; I<sup>2</sup> = 0%).</p> <p>Contagens de eosinófilos: Não haviam dados suficientes para analisar esse resultado.</p>

Continua

## Conclusão

Estudo	Farne et al., 2017 <sup>4</sup>
	<p><b>Mepolizumabe intravenoso:</b>  contou com 3 estudos (Haldar, 2009; Ortega, 2014, Pavord, 2012) que reuniram 751 participantes com asma eosinofílica grave.  <u>Exacerbação da asma clinicamente significativa:</u> A taxa de exacerbação foi significativamente menor na condição de mepolizumabe (OR: 0,53; IC 95% 0,44 a 0,64).  <u>Exacerbações que exigem tratamento ou admissão no departamento de emergência:</u> A taxa de exacerbação foi significativamente menor na condição de mepolizumabe (OR: 0,52, IC 95% 0,31 a 0,87).  <u>Qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL):</u> Não houve diferença significativa entre o mepolizumabe e placebo para HRQoL quando medido usando o instrumento AQLQ (MD 0,21, IC 95% -0,06 a 0,47), nem usando o HRQoL e o ACQ (MD -0.11, 95% CI -0.32 a 0.09). Foi observado um benefício estatisticamente significativo favorecendo o mepolizumabe no HRQoL usando o SGRQ em um único estudo (MD -6,40, 95% IC -9,65 a -3,15).  <u>Medidas da função pulmonar (FEV1):</u> Houve um benefício estatisticamente significativo favorecendo o mepolizumabe no VEF1 pré-broncodilatador (MD: 0,08, IC 95% 0,02 a 0,15)  <u>Eventos adversos graves:</u> Houveram menos eventos adversos graves na condição de mepolizumabe (RR: 0,59, IC 95% 0,37 a 0,94). Não houve diferença significativa entre o mepolizumabe versus placebo (RR: 0,72, 95% IC 0,18-2,92).  <u>Contagens de eosinófilos:</u> Apenas 1 estudo relatou a contagem de eosinófilos, apontando um benefício significativo favorecendo o mepolizumabe (MD -170,00, IC 95% -230,00 a -110,00).</p>
<b>Limitações</b>	Os autores declararam que alguns ECR não publicados podem não ter sido incluídos, deixando de fora possíveis resultados negativos ou positivos sobre os benefícios do tratamento. Uma análise de subgrupo (adolescentes e adultos) não foi realizada.
<b>Evidência</b>	11/11

Legenda: OR: odds ratio; RR: Risco Relativo; ECRs: Ensaio Clínico Randomizado; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire. <sup>1</sup>Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ), para a avaliação de qualidade de vida em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O SGRQ é um questionário de 50 itens com perguntas abrangendo três domínios: sintomas, atividade e impactos (psicossocial). <sup>2</sup> O ACQ tem entre cinco e sete itens (há três variações) voltados para sintomas de asma e limitação do fluxo aéreo (o ACQ de sete itens inclui broncodilatador de curta duração para alívio dos sintomas e volume expiratório forçado em 1 segundo - VEF1).

**Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas**

Estudo	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Farne et al 2017 <sup>4</sup>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

## Síntese dos resultados

A revisão sistemática apresentou 13 estudos que incluíram tanto adultos como crianças, onde 4 estudos eram referentes ao mepolizumabe (intravenoso e subcutâneo) em participantes com asma eosinofílica grave e desses, apenas 1 estudo incluía apenas adultos (haldar 2009). A revisão sistemática apresentou uma boa qualidade de evidência e, de acordo com os autores, os estudos relacionados ao mepolizumabe apresentaram uma qualidade moderada. Apesar da qualidade dos estudos, os autores destacaram que os resultados em adolescentes não foram relatados separadamente, o que impediu que uma análise de subgrupo fosse realizada. Por fim, a revisão apresentou resultados com pequenas melhorias na qualidade de vida e nos testes respiratórios.

## Conclusão

Apesar da qualidade da revisão sistemática (Amstar 11/11), apenas 1 estudo da revisão sistemática incluía a população que era o foco da intervenção: pacientes adultos com níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ . Como as melhorias apresentadas pelo mepolizumabe foram pequenas, recomendamos aguardar novas evidências antes da decisão por incorporação do mepolizumabe para tratamento da asma grave para pacientes adultos com níveis de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ .

## Referências

1. ANVISA. Parecer Público De Avaliação Do Medicamento – Aprovação 1. *Gerência-Geral De Medicamentos E Produtos Biológicos – GGMED/ANVISA* Parecer. 2017;R1 21/12/2.
2. GlaxoSmithKline Brasil. Nucala [bula]. Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde. GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
1. TORÁCICA SMDPEC. Protocolo Clínico - Asma grave em adultos. *SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA*. 2015.
1. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;9. doi:10.1002/14651858.CD010834.pub3
1. Lewin S, Oxman AD, Lavis JN, Frethein A. 8. Deciding how much confidence to place in a systematic review. *SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP)*. *SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP) Health Research Policy and Systems*. 2009;7(1:S8). doi:10.1186/1478-4505-7-S1-S8.http

## ■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

### **Maria Luísa Campolina Ferreira**

Graduação em ciências econômicas, pós-graduação em administração hospitalar  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS,  
Ministério da Saúde  
Email: maria.campolina@saude.gov.br

### **Viviane Karoline da Silva Carvalho**

Mestra em saúde coletiva.  
Núcleo de Evidências - NEv  
Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde - COEvi  
Departamento de Ciência e Tecnologia – DECIT, Ministério da Saúde  
Email: viviane.carvalho@saude.gov.br

## ▶ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

As autoras afirmam não haver conflitos de interesse a serem declarados.